



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

**Zorginstituut Nederland**

Zorg II  
Hart - Vaat - Long

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. mr. B. Blekkenhorst  
T +31 (0)20 797 85 42

2017052577

Datum 27 november 2017  
Betreft Standpunt Endoscopische transluminale step-up benadering van geïnficeerde pancreasnecrose

**Onze referentie**

2017052577

Geachte heer Bruins,

Hierbij zenden wij u het vandaag vastgestelde standpunt Endoscopische transluminale step-up benadering van geïnficeerde pancreasnecrose.

**Bijlage**

Standpunt Endoscopische transluminale step-up benadering van geïnficeerde pancreasnecrose

Per 1 januari 2014 heeft de toenmalige minister van VWS de endoscopische transluminale step-up benadering voor de behandeling van de geïnficeerde pancreasnecrose voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor een periode van vier jaar onder de voorwaarde dat onderzoek wordt gedaan naar de (kosten)effectiviteit ervan. Gedurende deze periode werd de endoscopische transluminale step-up benadering in een gerandomiseerde studie vergeleken met de huidige standaard behandeling, namelijk de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering.

Op basis van de beschikbare gegevens uit wetenschappelijk onderzoek zoals gedaan onder de voorwaarden van de voorwaardelijke toelating concluderen we dat de endoscopische transluminale step-up benadering als effectief beschouwd kan worden voor de behandeling van geïnficeerde pancreasnecrose. De endoscopische transluminale step-up benadering voldoet dan ook voor deze indicatie aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

We vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

## Endoscopische transluminale step-up benadering van geïnfecteerde pancreasnecrose

Datum        27 november 2017  
Status       Definitief



## Colofon

Volgnummer	2016122340 Zaaknummer 2013096982
Contactpersoon	dr. J.S. Frankema +31 (0)20 797 87 25
Auteurs	dr. J.S. Frankema, dr. H. Schelleman, drs. J. Derksen mr. B. Blekkenhorst
Sector	Zorg, programma Pakket



## Inhoud

### Colofon—1

### Samenvatting—5

<b>1.</b>	<b>Inleiding—7</b>
1.1	Aanleiding—7
1.2	Centrale vraag—7
<b>2</b>	<b>Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9</b>
2.1	De procedure in vogelvlucht—9
2.1.1	Beoordeling geneeskundige zorg—9
2.1.2	Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—9
2.1.3	Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—10
2.2	Voorwaardelijke toelating tot het basispakket Zvw—10
2.3	Voorwaardelijke toelating endoscopische transmurale step-up benadering—11
<b>3</b>	<b>Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'—13</b>
3.1	Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet—13
3.1.1	Beschrijving acute pancreatitis en geïnfecteerde pancreasnecrose—13
3.1.2	Standaardinterventie of gebruikelijke interventie voor geïnfecteerde pancreasnecrose—13
3.1.3	Beschrijving (nieuwe) te beoordelen interventie: endoscopische transluminale step-up benadering—14
3.2	Beoordelingsstappen—14
3.3	Zoeken en selecteren van evidence/informatie—14
3.3.1	PICO(T)—15
3.3.2	Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst—16
3.3.3	Zoekstrategie en selectie relevante informatie—16
3.3.3.1	Zoekstrategie—16
3.3.3.2	Resultaten search literatuur—16
3.3.3.3	Resultaten search standpunten, richtlijnen en lopende klinische trials—16
3.3.3.4	Beschrijving TENSION studie—16
3.4	Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs—18
3.4.1	Risk of bias—18
3.4.2	Toepassing GRADE-methode—20
3.5	Richtlijnen—22
3.6	Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—23
3.6.1	Bespreking van relevante aspecten—23
3.6.2	Conclusie—24
<b>4</b>	<b>Beoordelingsproces en standpunt—25</b>
4.1	Raadpleging partijen—25
4.1.1	Voortraject—25
4.1.2	Reacties conceptstandpunt—25
4.2	Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—25
4.3	Standpunt Zorginstituut Nederland—26
<b>5</b>	<b>Consequenties voor de praktijk—27</b>
5.1	Ingangsdatum standpunt—27
5.2	Zorgactiviteiten en aanspraakcode—27
5.3	Zorgverzekeraars: modelovereenkomst en inkoop—27

5.4	Financiële paragraaf—28
5.4.1	Budget Impact Analyse—28
5.4.2	Beschrijving kosteneffectiviteitsanalyse—29
5.5	Evaluatie en monitoring—30

**Bijlage 1 - Relevante wet- en regelgeving**

**Bijlage 2 - Zoekstrategie search**

**Bijlage 3 - Resultaten literatuursearch**

**Bijlage 4 - Kenmerken TENSION studie**

**Bijlage 5 - Kenmerken IPDMA**

**Bijlage 6 - Forest plots**

**Bijlage 7 - GRADE tabellen**

**Bijlage 8 - Richtlijnen over interventies bij geïnfecteerde pancreasnecrose**

**Bijlage 9 - Lopende klinische studies**

**Bijlage 10 - Consultatie**

## Samenvatting

Per 1 januari 2014 heeft de minister van VWS de endoscopische transluminale step-up benadering voor de behandeling van de geïnfecteerde pancreasnecrose voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor een periode van vier jaar onder de voorwaarde dat onderzoek wordt gedaan naar de (kosten)effectiviteit ervan. Gedurende deze periode werd de endoscopische transluminale step-up benadering in een gerandomiseerde studie vergeleken met de huidige standaard behandeling, namelijk de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering.

De endoscopische transluminale step-up benadering en de minimaal invasief chirurgische step-up benadering zijn beide minimaal invasieve technieken waarmee dezelfde therapeutische interventie wordt verricht (drainage en indien nodig necrosectomie van geïnfecteerde pancreasnecrose), maar de toegangsweg is verschillend (endoscopisch via maag/duodenum vs. percutaan en chirurgisch video-geassisteerd).

Op basis van de beschikbare gegevens uit wetenschappelijk onderzoek zoals gedaan onder de voorwaarden van de voorwaardelijke toelating concluderen we dat de endoscopische transluminale step-up benadering als effectief beschouwd kan worden voor de behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose. De endoscopische transluminale step-up benadering voldoet dan ook voor deze indicatie aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

De overwegingen die daar aan ten grondslag liggen zijn als volgt. Bij de endoscopische transluminale step-up benadering lijkt het risico op nieuw orgaanfalen verlaagd in vergelijking met de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering. Bovendien gaat deze interventie door de andere toegangsweg waarschijnlijk gepaard met veel minder pancreasfistels en (mogelijk dientengevolge) minder opnamedagen.

Afhankelijk van de lokale expertise en eventueel van de lokalisatie van de necrose in de pancreas kan bij de individuele patiënt afgewogen worden welke benadering de voorkeur heeft. De endoscopische transluminale step-up benadering zorgt op deze wijze voor een waardevolle uitbreiding van de mogelijkheden voor een minimaal invasieve benadering.

Dit standpunt gaat in per 27 november 2017.





## 1 Inleiding

### 1.1 Aanleiding

Sinds 1 januari 2012 heeft de minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport (VWS) de mogelijkheid om interventies die niet voldoen aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet. De voorwaarde bestaat uit de eis dat binnen een bepaalde periode gegevens over de (kosten)effectiviteit van de interventie worden verzameld. Dit betekent voor verzekerden dat zij de genoten zorg uitsluitend vergoed krijgen vanuit de basisverzekering als zij deelnemen aan onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld.

Per 1 januari 2014 heeft de minister van VWS de endoscopische transluminale step-up benadering voor de behandeling van de geïnfecteerde pancreasnecrose voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor een periode van vier jaar onder de voorwaarde dat onderzoek wordt gedaan naar de (kosten)effectiviteit ervan. De endoscopische transluminale step-up benadering bestaat uit endoscopische drainage van de geïnfecteerde pancreasnecrose (via maag en duodenum), indien nodig gevolgd door endoscopische necrosectomie.

De aanleiding om te besluiten tot voorwaardelijke toelating was in het kort als volgt. De endoscopische transluminale step-up benadering leek een veelbelovend alternatief voor de huidige standaard behandeling, namelijk de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering, die bestaat uit percutane drainage met een katheter, gevolgd – indien nodig – door minimaal invasieve chirurgische necrosectomie. Op basis van de resultaten uit verschillende observationele niet-vergelijkende studies en 1 kleine gerandomiseerde studie zou de behandeling met endoscopische necrosectomie van geïnfecteerde pancreasnecrose tot minder morbiditeit en mortaliteit leiden dan de minimaal invasieve chirurgische necrosectomie (1-7). Omdat de relatieve effectiviteit echter nog onvoldoende was aangetoond voor klinische relevante uitkomstmaten, heeft de Pancreatitis Werkgroep Nederland een gerandomiseerde studie, namelijk de TENSION studie opgezet en een aanvraag gedaan voor voorwaardelijke toelating in de bottom-up ronde. Het Zorginstituut heeft na beoordeling met ZonMw vervolgens positief geadviseerd over voorwaardelijke toelating van de endoscopische transluminale step-up benadering bij de genoemde indicatie. De minister heeft ons advies destijds overgenomen.

### 1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of de endoscopische transluminale step-up benadering bij geïnfecteerde pancreasnecrose voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk', en daarmee of deze behandeling bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet valt.



## 2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de interventie te scharen is onder de omschrijving van medisch specialistische zorg. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor de relevante wet- en regelgeving zie bijlage 1.

### 2.1 De procedure in vogelvlucht

#### 2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. M.a.w: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.<sup>1</sup>

Toetsing aan het plegen te bieden-criterium speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Besluit zorgverzekering benoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij de beoordeling die in dit rapport aan bod komt, is dat het geval.

#### 2.1.2 *Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'*

Het draait in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto-toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015).<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelingsaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

<sup>2</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zijnl-www/actueel/nieuws/2015/zorginstituut-actualiseert-beoordelingskader>

### 2.1.3

#### *Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?*

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.<sup>3</sup>

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessmentvraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de assessment spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

## 2.2

### **Voorwaardelijke toelating tot het basispakket Zvw**

Bij een voorwaardelijke toelating van zorg tot het basispakket van de Zvw hebben we de unieke situatie dat de zorg wel – tijdelijk – tot de basisverzekering behoort zonder dat er voldoende bewijs voor de effectiviteit beschikbaar is (dus zonder dat voldaan is aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'). De tijdelijke toelating moet ertoe leiden dat er snel een, zo mogelijk positief, gefundeerd oordeel geveld kan worden over de effectiviteit en dus over de instroom in het pakket.

Een interventie die volgens de beoordeling van het Zorginstituut niet conform de 'stand van de wetenschap en praktijk' is, kan wel als veelbelovend worden beschouwd en een potentiële relevante meerwaarde hebben wat betreft (kosten)effectiviteit ten opzichte van de bestaande, wel verzekerde zorg. Het feit dat een interventie niet vergoed wordt uit de basisverzekering kan belemmerend werken voor het doen van verder onderzoek, waardoor instroom in het basispakket vertraging oploopt. Dit kan later nadelig blijken voor verzekerden als het gaat om zorg die mogelijk waardevol is. Met name dus als het gaat om potentieel waardevolle zorg kan het van belang zijn om door middel van voorwaardelijke vergoeding van die zorg te bevorderen dat het verzamelen van gegevens over (kosten)effectiviteit voortvarend verloopt. Hierop kan dan vlot een goed onderbouwd oordeel over de effectiviteit van de interventie volgen, leidend tot continuering van de vergoeding, of beëindiging ervan.

In geselecteerde gevallen is dus voorwaardelijke vergoeding van een interventie een goed instrument. De voorwaarde bestaat uit de eis dat binnen een bepaalde periode gegevens over de (kosten)effectiviteit van de interventie worden verzameld. Dit betekent voor verzekerden dat zij de genoten zorg uitsluitend vergoed krijgen vanuit de basisverzekering als zij deelnemen aan het onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld. Het onderzoek dient in staat te zijn – methodologisch gezien – om gegevens te leveren die tot een standpunt over de 'stand van de wetenschap en praktijk' kunnen leiden.

<sup>3</sup> Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

In geval van voorwaardelijke toelating van een interventie tot het basispakket, wordt in nauw overleg met patiënten, beroepsgroepen en zorgverzekeraars een methodologisch goed onderzoek ontworpen en uitgevoerd. In dit overleg wordt gezamenlijk een keuze gemaakt voor o.a. het design, de uitkomstmaten en de noodzakelijke follow-up duur van het onderzoek. Het is cruciaal dat met dit onderzoek een gefundeerd oordeel over de effectiviteit van de zorg kan worden gegeven, daarom moeten het design, de uitkomstmaten en de follow-up duur voldoen aan de eisen die het Zorginstituut stelt. Tijdens de uitvoering van het onderzoek, dat onder onafhankelijke onderzoeksleiding plaatsvindt, monitoren het Zorginstituut en ZonMw het verloop van het onderzoek in een klankbordgroep. De uiteindelijke resultaten van het uitgevoerde onderzoek worden besproken in de WAR en de advisering door de WAR over het in te nemen standpunt vindt mede op basis daarvan plaats. Deze zorgvuldige voorbereiding en monitoring bevorderen de kwaliteit van het onderzoek en de daaruit volgende resultaten. Dit maakt het mogelijk dat het Zorginstituut met de uiteindelijke resultaten van dat onderzoek een goed onderbouwd oordeel kan geven over de vraag of de interventie voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Uiteraard zullen bij deze beoordeling ook de resultaten uit eventuele overige (buitenlandse) studies worden betrokken.

Aan het eind van het voorwaardelijke toelatingstraject formuleert het Zorginstituut dus een nieuw standpunt volgens het in paragraaf 2.1 genoemde beoordelingskader met als groot voordeel dat er naast de internationale literatuur methodologisch degelijke, actuele en op de Nederlandse situatie toegespitste gegevens voorhanden zijn. Bij positieve resp. negatieve resultaten stroomt de zorg definitief in resp. uit het basispakket en kunnen de richtlijnen al naar gelang de resultaten worden aangepast.

### **2.3 Voorwaardelijke toelating endoscopische transmurale step-up benadering**

De minister van VWS heeft per 1 januari 2014 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket: de behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose met toepassing van de endoscopische transluminale step-up benadering.

Deze voorwaardelijke toelating loopt tot 1 januari 2018. Verder behoort de zorg alleen tot het basispakket voor zover de verzekerde deelneemt aan het volgende onderzoek:

- a. hoofdonderzoek naar de effectiviteit van de zorg dat door ZonMw wordt gefinancierd, en
- b. aanvullend landelijk observationeel onderzoek naar de zorg dat in samenwerking met het hoofdonderzoek wordt opgezet en verricht indien:
  - 1°. De verzekerde, behoudens de zorginhoudelijke criteria, niet voldoet aan de criteria voor deelname aan het hoofdonderzoek,
  - 2°. De verzekerde niet heeft deelgenomen aan het hoofdonderzoek en de inclusie voor dat hoofdonderzoek is beëindigd, of
  - 3°. De verzekerde heeft deelgenomen aan het hoofdonderzoek zonder de zorg te hebben ontvangen en de deelname aan het hoofdonderzoek voor die verzekerde is voltooid.

De voorwaardelijke toelating en de daarbij gestelde voorwaarden zijn opgenomen in artikel 2.2 van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

De resultaten van het uitgevoerde (kosten)effectiviteitsonderzoek (TENSION) betreffende deze voorwaardelijk toegelaten zorg zijn geanalyseerd en in manuscriptvorm aangeleverd. Tevens hebben de onderzoekers een individual patient data meta-analysis (IPDMA), waarin verschillende interventies voor geïnfecteerde pancreasnecrose werden vergeleken, overhandigd. Het Zorginstituut beoordeelt in dit rapport mede aan de hand daarvan of deze zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

### 3 Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'

#### 3.1 Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet

##### 3.1.1 *Beschrijving acute pancreatitis en geïnfecteerde pancreasnecrose*

Per jaar ontwikkelen ongeveer 4.500 patiënten in Nederland een acute pancreatitis. De belangrijkste oorzaken zijn galstenen en alcohol, maar ook andere factoren zoals hyperlipidemie, hypercalciëmie, medicijnen of trauma kunnen een rol spelen (8;9). Bij 10-20% wordt geen oorzaak gevonden.

Acute pancreatitis verloopt meestal mild en herstelt spontaan na 5-7 dagen (10;11). Bij 20% ontstaat een ernstige (necrotiserende) pancreatitis, die gepaard gaat met locale en systemische complicaties en hoge mortaliteit tot 8-39% (8;11). Bij 30% ontwikkelt zich na ongeveer 10-14 dagen een secundaire infectie van de pancreasnecrose (of peripancreatische vetnecrose) (8;11), die geassocieerd is met een hogere kans op overlijden door sepsis met multi-orgaan falen. Bij sepsis of klinische verslechtering ontstaat er verdenking op geïnfecteerde pancreasnecrose (8;12;13). Een secundaire infectie kan worden aangetoond met kweken van een echo- of CT-geleide punctie of aanwezigheid van luchtbelletjes in de pancreasnecrose op CT-abdomen (8;12;13).

##### 3.1.2 *Standaardinterventie of gebruikelijke interventie voor geïnfecteerde pancreasnecrose*

In eerste instantie worden patiënten met verdenking op geïnfecteerde pancreasnecrose behandeld met maximaal conservatieve therapie met antibiotica. Bij onvoldoende klinische verbetering is er een indicatie voor een interventie waarmee de geïnfecteerde pancreasnecrose wordt verwijderd (12). Deze interventie dient uitgesteld te worden totdat organisatie en afgrenzing van de pancreasnecrose van vitaal pancreasweefsel (ongeveer 4 weken na start acute pancreatitis) heeft plaats gevonden, zodat het risico op perioperatieve complicaties, bijvoorbeeld een bloeding, lager is (12;14). Toch kan een acute ingreep noodzakelijk zijn vanwege een andere specifieke indicatie, bijvoorbeeld een bloeding of perforatie (12).

De huidige standaardbehandeling bij falen van conservatieve therapie is een minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (15). Hierbij is de eerste stap een echo- of CT-geleide percutane retroperitoneale katheterdrainage van de geïnfecteerde necrose. Bij onvoldoende klinische verbetering wordt in de tweede stap het necrotische weefsel verwijderd, ook wel video-geassisteerde retroperitoneale debridement (VARD) of minimaal invasieve chirurgische retroperitoneale necrosectomie genoemd.

De minimaal invasieve chirurgische step-up benadering heeft de voorkeur boven open necrosectomie, waarbij in één procedure alle pancreasnecrose chirurgisch verwijderd wordt. Drainage alleen kan voldoende zijn om het geïnfecteerde necrotische weefsel te behandelen. Door eerst te beginnen met drainage kan necrosectomie worden voorkomen bij 35%-50% van de patiënten (12;16). Tevens veroorzaken minimaal invasieve ingrepen minder (onnodige) weefselschade waardoor theoretisch minder systemische inflammatie optreedt. (16). Hierdoor veroorzaakt de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering waarschijnlijk minder multi-orgaan falen en late complicaties (diabetes mellitus of exocriene pancreasinsufficiëntie)(7;16;17). De minimaal invasief chirurgische benadering is in een aantal gevallen niet mogelijk vanwege de (centrale) localisatie of uitgebreidheid van de necrose (18). Daarnaast kan het optreden van andere complicaties zoals



een perforatie ertoe leiden dat een open necrosectomie wordt verricht.

### 3.1.3 *Beschrijving (nieuwe) te beoordelen interventie: endoscopische transluminale step-up benadering*

Een andere veelbelovende minimaal invasieve techniek is de endoscopische transluminale step-up benadering. Hierbij is de eerste stap via gastroduodenoscopie drainage van de geïnfecteerde pancreasnecrose door de maagwand (transgastrisch) of duodenumwand (transduodenaal) heen (7). Indien nodig wordt in een tweede stap via dezelfde route een endoscopische necrosectomie verricht. Beide stappen worden onder begeleiding van endoscopische echografie gedaan. In een minderheid van de patiënten kan de pancreasnecrose endoscopisch niet benaderbaar zijn vanwege de localisatie (paracolisch of in flanken)(19), terwijl centraal gelegen necrose meestal goed via endoscopie te bereiken is.

De endoscopische transluminale step-up benadering heeft mogelijk een aantal voordelen ten opzichte van de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (7;15). Tijdens de minimaal invasieve endoscopische necrosectomie is alleen sedatie nodig en geen anesthesie met intubatie. Daarnaast wordt tijdens de ingreep geen chirurgische wond gemaakt, waardoor het aannemelijk is dat de kans op postoperatieve complicaties als wondinfecties, pancreasfistels (naar de huid) of littekenbreuken wordt verminderd (7). Verondersteld wordt dat hierdoor minder systemische inflammatie zou optreden bij deze ernstig zieke patiëntengroep (7).

## 3.2 **Beoordelingsstappen**

Voor de beoordeling volgen wij de stappen die het werken volgens de principes van EBM kent, te weten:

- Zoeken en selecteren van evidence/informatie (zie onderdeel 3.4);
- Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs (zie onderdeel 3.5);
- Vaststellen eindbeoordeling (zie onderdeel 3.6).

## 3.3 **Zoeken en selecteren van evidence/informatie**

Het gaat ons om het bepalen van de relatieve effectiviteit van een interventie: in welke mate draagt de (nieuwe) interventie bij aan het met de interventie beoogde doel in vergelijking met datgene wat in de praktijk al aan medische zorg voor de betreffende aandoening wordt geboden? Een gebruikelijk hulpmiddel om te zoeken naar informatie die relevant is voor een dergelijke beoordeling, is om te werken aan de hand van de zogenoemde PICO(T)-vragen. Deze vragen bewerkstelligen een precieze omschrijving/definiëring van de:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = de interventie waarmee wordt vergeleken (controle-interventie);
- Outcome = de relevante uitkomstmaten.

Verder zoeken wij informatie over resp. die relevant is voor:

- Het minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst;
- De minimaal vereiste follow-up periode. Dit aspect – 'time' – wordt ook wel aan de zoekopdracht toegevoegd: PICO(T).
- Het bepalen van het zogenoemde 'passend onderzoeksprofiel'.

Het Zorginstituut heeft schriftelijk de PICO(T) en het passend onderzoeksprofiel (S) voorgelegd aan de TENSION onderzoekers, de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH), de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Lever artsen (MDL), de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVVR) en de Nederlandse Alveeskliervereniging (AVKV).

De onderzoekers, de NVVR, de MDL en de AVKV hebben gereageerd dat ze akkoord waren. Tekstuele suggesties werden meegenomen. De MDL heeft verder wel opgemerkt, dat het een vage primaire uitkomst betreft die aangescherpt zou moeten worden, maar heeft geen concrete adviezen gegeven. We nemen aan dat het om de gecombineerde uitkomst mortaliteit en ernstige complicaties gaat. We hebben deze niet aangepast, omdat we de afzonderlijke uitkomstparameters mortaliteit en ernstige complicaties, waaruit deze gecombineerde uitkomst bestaat ook als cruciale uitkomsten in de PICO(T) hebben gedefinieerd.

### 3.3.1

#### PICO(T)

P = population	Patiënten met geïnfecteerde pancreasnecrose (niet herstellend met conservatieve therapie met antibiotica).
I = intervention	Endoscopische transluminale step-up benadering bestaande uit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• eerste stap: (endo echo-geleide) endoscopische transluminale drainage</li> <li>• tweede stap bij onvoldoende klinische verbetering: endoscopische transluminale necrosectomie</li> </ul>
C = comparator	Minimaal invasieve chirurgische step-up benadering bestaande uit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• eerste stap: (echo/CT geleide) retroperitoneale percutane katheterdrainage</li> <li>• tweede stap bij onvoldoende klinische verbetering: video-geassisteerde retroperitoneale debridement (VARD); ook wel minimaal invasieve chirurgische necrosectomie genoemd</li> </ul>
O = outcomes	Cruciale uitkomstmaten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mortaliteit</li> <li>• ernstige complicaties:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieuw orgaanfalen (cardiovasculair, respiratoir of 15inim)</li> <li>- bloeding waarvoor reinterventie</li> <li>- perforatie van orgaan waarvoor reinterventie</li> <li>- enterocutane fisteling waarvoor interventie</li> <li>- littekenbreuken</li> </ul> </li> <li>• gecombineerd: mortaliteit en ernstige complicaties</li> <li>• succes van behandeling, noodzaak tot andere interventies:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>- noodzaak necrosectomie (stap 2)</li> <li>- switch naar/aanvullende interventie andere arm</li> <li>- open necrosectomie</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kwaliteit van leven</li> </ul> <p>Belangrijke uitkomstmaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• overige complicaties: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pancreasfistels</li> <li>- exocriene en endocriene pancreasinsufficiëntie</li> <li>- wondinfecties</li> </ul> </li> <li>• aantal interventies (drainage of necrosectomie)</li> <li>• duur opname: <ul style="list-style-type: none"> <li>- intensive care</li> <li>- klinische afdeling</li> </ul> </li> </ul>
T = time	De follow-up moet tenminste 6 maanden (na randomisatie) zijn voor alle uitkomstmaten.
S = study designs	(Systematische reviews van) gerandomiseerde studies, vergelijkende observationele studies.

### 3.3.2 *Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst*

Voor de klinische relevantiegrenzen hebben wij de GRADE default waarden (RR 0.75 en 1.25) gehanteerd. De onderzoekers en de NVVR en de MDL waren akkoord. De patiëntenvereniging heeft aangegeven, dat zij vinden dat een verschil van 25% of kleiner relevant kan zijn als het gaat om belangrijke eindpunten met effect op kwaliteit van leven.

### 3.3.3 *Zoekstrategie en selectie relevante informatie*

#### 3.3.3.1 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in oktober 2016 een literatuursearch van januari 2002 tot oktober 2016 gedaan. Wij hebben ook gezocht naar standpunten en richtlijnen van andere organisaties en naar lopende klinische studies die betrekking hebben op endoscopische transluminale step-up benadering bij geïnfecteerde pancreasnecrose. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 2.

#### 3.3.3.2 Resultaten search literatuur

Met de literatuursearch werden 18 vergelijkende studies gevonden, maar geen van de studies voldeed aan de PICO(T) (bijlage 3).

#### 3.3.3.3 Resultaten search standpunten, richtlijnen en lopende klinische trials

De relevante standpunten, richtlijnen van andere organisaties en relevante lopende klinische trials zijn weergegeven in bijlage 8 en 9.

Voor de aanbevelingen uit de 7 internationale richtlijnen verwijzen we naar paragraaf 3.5 en bijlage 8. We vonden 4 lopende klinische studies, waarin endoscopische behandeling van (geïnfecteerde) pancreasnecrose (bijlage 9) werd onderzocht. In de studies werd echter niet de endoscopische transluminale step-up benadering met de minimaal invasief chirurgische step-up benadering vergeleken. Daarom voldeden deze studies niet aan de PICO.

#### 3.3.3.4 Beschrijving TENSION studie

De TENSION studie was een gerandomiseerde trial bij 98 patiënten in Nederland die verricht werd in het kader van voorwaardelijke toelating in 19 academische en perifere ziekenhuizen (zie bijlage 4) (20). In deze studie werd de endoscopische

transluminale step-up benadering met de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering voor de behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose vergeleken. De follow-up was 6 maanden.

Het primaire eindpunt was het gecombineerde eindpunt van mortaliteit en ernstige morbiditeit. Ernstige morbiditeit werd gedefinieerd als nieuw orgaanfalen, bloedingen, enterocutane fistels waarvoor een interventie verricht moest worden en littekenbreuken. Secundaire eindpunten waren de reeds genoemde afzonderlijke uitkomstparameters andere postoperatieve complicaties zoals pancreasfistels, aantal interventies, opnameduur en kosten. Op basis van de resultaten van observationele studies (1-6) en een kleine gerandomiseerde studie (7) was de TENSION studie opgezet om meerwaarde van de endoscopische transluminale step-up benadering d.w.z. een reductie van het aantal events van het gecombineerde eindpunt te onderzoeken. De studie was niet gepowered om effecten op de afzonderlijke uitkomstparameters aan te tonen of om de gelijkwaardigheid van deze twee interventies aan te tonen.

In iedere arm had 1 patiënt na randomisatie geen interventie meer nodig. Bij 2 patiënten was na randomisatie de endoscopische transluminale step-up benadering technisch niet mogelijk gedurende de interventie, waarna behandeling plaats vond volgens de andere arm.

#### Beschrijving individual patient data meta-analysis (IPDMA)

De TENSION onderzoekers hebben ook een IPDMA met data uit 15 observationele studies verricht (zie bijlage 5) (21). De IPDMA werd primair opgezet om de mortaliteit en andere uitkomsten van open necrosectomie met die van minimaal invasieve necrosectomie (zowel endoscopisch als chirurgisch) bij pancreasnecrose te vergelijken.

Voor de IPDMA werd een literatuursearch verricht van januari 2002 t/m januari 2012. Er werd gezocht naar observationele of gerandomiseerde studies met  $\geq 30$  patiënten die endoscopische transluminale of chirurgische necrosectomie (zowel open als minimaal invasief) ondergingen voor geïnfecteerde of steriele pancreas- of peripancreatische necrose. Na selectie van 23 observationele studies, werden uiteindelijk de individuele patiëntdata uit 13 studies geïncludeerd (5;22-33). Van de overige 10 studies waren de individuele patiëntdata niet meer beschikbaar of konden de auteurs niet bereikt worden. Aan 4 van de 13 geïncludeerde studies werden nog ongepubliceerde data van individuele patiënten toegevoegd (5;25;26;32). Tenslotte werden 2 ongepubliceerde cohorten van 2 expertisecentra uit Engeland toegevoegd.

De patiëntenpopulaties en de interventies van de TENSION studie en de IPDMA komen dus niet helemaal overeen. In tegenstelling tot in de TENSION studie werden in de IPDMA ook patiënten met steriele pancreasnecrose geïncludeerd. Het merendeel van de patiënten had echter gedocumenteerde geïnfecteerde pancreasnecrose (endoscopische necrosectomie: 57%, minimaal invasieve chirurgische necrosectomie: 86%). In de IPDMA ging het niet primair om de beoordeling van de step-up benadering, maar van de minimaal invasieve vs. De open necrosectomie. Patiënten die behandeld waren met een minimaal invasieve necrosectomie, hadden wel vaak voorafgaande katheterdrainage gehad (endoscopische necrosectomie: 51%, minimaal invasieve chirurgische necrosectomie: 93%).

Omdat de auteurs het risico op confounding (o.a. confounding by indication) hoog inschatten, werden 3 soorten statistische analyses verricht om te corrigeren voor verschillen in prognostische baselinevariabelen tussen de behandelgroepen: 1) multivariabele logistische regressie 2) stratificatie o.b.v. het voorspelde risico op

mortaliteit bij baseline (laag (<5%), intermediair (≥5% tot <15%), hoog (≥15% tot <35%), zeer hoog (≥35%)) en 3) propensity score matching. Volledige correctie voor confounding is niet mogelijk omdat er onbekende (of niet gemeten) confounding factoren kunnen zijn die de resultaten beïnvloed kunnen hebben. Zo kon bijv. de locatie en uitgebreidheid van de pancreasnecrose op CT abdomen niet als confounding factor worden meegenomen, terwijl de keuze voor de techniek (endoscopisch of minimaal invasief chirurgisch) hierdoor wel beïnvloed wordt.

Op verzoek van het Zorginstituut werd een aanvullende analyse verricht naar 'de 'mortaliteit tijdens opname' bij endoscopische necrosectomie vs. Minimaal invasieve chirurgische necrosectomie (bij 813 patiënten uit 12 observationele studies). De uitkomst 'mortaliteit tijdens opname' in de IPDMA is volgens de onderzoekers vergelijkbaar met de uitkomst 'mortaliteit na 6 maanden' die in de TENSION studie werd gemeten, omdat de meeste mensen tijdens de opnameperiode overlijden. De onderzoeksgroep heeft geen analyses van andere uitkomstparameters of subgroepenanalyses voor patiënten met gedocumenteerde geïnfecteerde pancreasnecrose of voorafgaande katheterdrainage gedaan vanwege te kleine patiëntaantallen en/of incomplete data.

### **3.4 Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs**

Om de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs systematisch te beoordelen en te graderen, gebruiken wij de zogenoemde GRADE-methode.

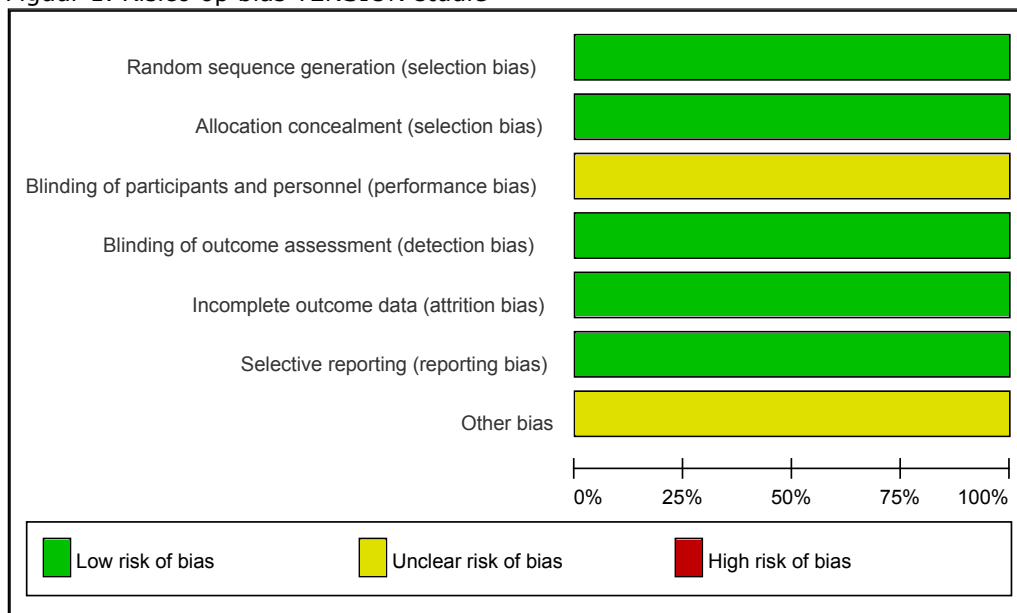
#### *3.4.1 Risk of bias*

TENSION studie

Het risico op bias in de TENSION studie is over het algemeen laag (zie figuur 1)(20). Blindering van artsen en patiënten was niet mogelijk, maar het betreft objectieve uitkomstparameters die werden gecontroleerd en geanalyseerd door geblindeerde beoordelaars.

Bij baseline was er een trend naar meer patiënten met chronische nierschade en multi-orgaan falen (modified multiple organ dysfunction syndrome) en minder patiënten met systemische inflammatie (systemic inflammatory response syndrome) in de endoscopische transluminale step-up groep (zie bijlage 4). Correctie voor deze baselineverschillen met sensitivity analyses hadden echter minimale invloed op de resultaten. Daarom hebben wij alleen de unadjusted resultaten gepresenteerd.

Figuur 1. Risico op bias TENSION studie



Unclear risk:

Performance bias: patiënten en behandelaren werden niet geblindeerd, maar het betreft objectieve uitkomstmaten.

Other bias: correctie voor baseline verschillen met sensitivity analyses hadden geen invloed op resultaten.

#### IPDMA

De auteurs hebben de geïncludeerde studies met de Newcastle-Ottawa Scale (34) beoordeeld (zie tabel 1) (21). Voor de vergelijking van endoscopische vs. Minimaal invasieve chirurgische necrosectomie scoorden 6 studies 6/9 punten, 2 studies 7/9 punten en 2 studies 8/9 punten. Er is derhalve niet afgewaardeerd voor het risico op vertekening.

Tabel 1. Kwaliteitsbeoordeling van geïncludeerde studies met de Newcastle-Ottawa Scale(21)<sup>4</sup>.

Cohort <sup>5</sup>	Selection				Comparability	Outcome		
	2 Representativeness of the exposed cohort	3 Selection of the non-exposed cohort	4 Ascertainment of exposure	5 Demonstration of cohorts on the basis of the design or analysis		6 Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	7 Assessment of outcome	8 Was follow-up long enough for outcomes to occur
1								
10 Cohort 1(22)	<b>11 *</b>	12 *	13 *	14 *	15	16 *	17 *	18 *
19 Cohort 2(23)	20 *	21	22 *	23 *	24	25 *	26 *	27 *
28 Cohort 4(25)	29 *	30	31 *	32 *	33 **	34 *	<b>35 *</b>	36 *
37 Cohort 5(26)	38 *	39	40 *	41 *	42	43 *	44 *	45 *
46 Cohort 6(27)	47 *	48	49 *	50 *	51	52 *	53 *	54 *
55 Cohort 8(29)	56 *	57 *	58 *	59 *	60	61 *	62 *	63 *
64 Cohort 9(30)	65 *	66	67 *	68 *	69 **	70 *	71 *	72 *
73 Cohort 11(5)	74 *	75	76 *	77 *	78	79 *	80 *	81 *
82 Cohort 12(32)	83 *	84	85 *	86 *	87	88 *	89 *	90 *
91 Cohort 13 <sup>6</sup>	92 *	93	94 *	95 *	96	97 *	98 *	99 *
100 Cohort 14 <sup>7</sup>	101 *	102	103 *	104 *	105	106 *	107 *	<b>108 *</b>
109 Cohort 15(33)	110 *	111	112 *	113 *	114	115 *	116 *	117 *

### 3.4.2 Toepassing GRADE-methode

GRADE bepaalt de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat op basis van het risico op bias, inconsistentie, indirectheid van bewijs, imprecisie (onnauwkeurigheid) en publicatie bias. De kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat is weergegeven in bijlage 7 tabel 2 en 3.

<sup>4</sup> Indien een studie voldeed aan criteria van de Newcastle-Ottawa Scale werd een ster vermeld. Bij vergelijkbaarheid van cohorten konden 2 sterren toegekend worden.

<sup>5</sup> In Tabel 1 staan alleen cohorten die voor vergelijking van endoscopische transluminale necrosectomie vs. minimaal invasieve necrosectomie werden meegenomen vermeld.

<sup>6</sup> Niet gepubliceerd cohort uit Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne

<sup>7</sup> Niet gepubliceerd cohort uit Glasgow Royal Infirmary, Glasgow

## Cruciale uitkomstmaten

### Mortaliteit

Voor deze uitkomstmaat zijn dus gegevens beschikbaar uit de TENSION studie (mortaliteit bij follow-up van 6 maanden) en uit de IPDMA (mortaliteit gedurende opname).

### Mortaliteit na follow up van 6 maanden

De endoscopische transluminale step-up benadering kan mogelijk het risico op mortaliteit na 6 maanden zowel verhogen als verlagen in vergelijking tot de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (RR 1.38 (95% CI: 0.53-3.59)) vanwege een breed betrouwbaarheidsinterval dat beide klinische relevantiegrenzen (RR 0.75 en RR 1.25) overschrijdt (zie bijlage 6 figuur 2 en bijlage 7 tabel 2) (lage kwaliteit bewijs).

### Mortaliteit gedurende opname

Het risico op mortaliteit gedurende opname van de endoscopische transluminale step-up benadering in vergelijking tot de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering is zeer onzeker (zie bijlage 7 tabel 3) (zeer lage kwaliteit bewijs)

### Ernstige complicaties na follow-up van 6 maanden

Na de endoscopische transluminale step-up benadering is waarschijnlijk het risico op nieuw orgaanfalen<sup>8</sup> verlaagd vergeleken met de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (RR 0.44 (95% CI: 0.22-0.87)) (zie bijlage 6 figuur 3 en bijlage 7 tabel 2) (middelmatige kwaliteit van bewijs). We zijn onzeker over de klinische relevantie van het effect, omdat de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens (RR 0.75) passeert (middelmatige kwaliteit van bewijs). De endoscopische transluminale step-up benadering kan mogelijk het risico op bloedingen waarvoor reïnterventies noodzakelijk zijn, perforatie of enterocutane fisteling waarvoor reïnterventie, of een littekenbreuk zowel verhogen als verlagen in vergelijking tot de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering ((respectievelijk RR 1.01 (95% CI:0.47-2.17)), RR 0.46 (95% CI: 0.15-1.43) en RR 0.31 (95% CI: 0.01-7.37)) vanwege een breed betrouwbaarheidsinterval dat beide klinische relevantiegrenzen overschrijdt (zie bijlage 6 figuur 4 t/m 6 en bijlage 7 tabel 2) (lage kwaliteit bewijs).

### Gecombineerd: mortaliteit en ernstige complicaties na follow-up van 6 maanden

Het risico op het gecombineerde eindpunt mortaliteit en ernstige complicaties kan zowel verhoogd als verlaagd zijn in vergelijking tot de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (RR 1.01 (95% CI:0.47-2.17)) vanwege een breed betrouwbaarheidsinterval dat beide klinische relevantiegrenzen overschrijdt (zie bijlage 6 figuur 7 en bijlage 7 tabel 2) (lage kwaliteit bewijs).

### Succes van de behandeling: noodzaak tot andere interventies na follow-up van 6 maanden

Bij de endoscopische transluminale step-up benadering kan de geïnfecteerde necrose waarschijnlijk bij een vergelijkbaar percentage patiënten als bij de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering alleen met drainage (stap 1) behandeld worden (43% vs. 51%). Het risico op necrosectomie (stap 2) is waarschijnlijk niet verhoogd (RR 1.16 (95% CI: 0.80-1.69)) (zie bijlage 6 figuur 8 en bijlage 7 tabel 2). We zijn onzeker over de klinische relevantie van het effect, omdat de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens (RR 1.25) passeert (middelmatige kwaliteit van bewijs).

Het risico op aanvullende drainage volgens de andere arm is waarschijnlijk verhoogd

<sup>8</sup> Het gaat hier om single of multi-orgaanfalen



in vergelijking tot de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (RR 6.45 (95% CI: 1.55-26.89)) (zie bijlage 6 figuur 9 en bijlage 7 tabel 2). Het lijkt dan meestal te gaan om necrose die zich paracolisch uitbreidt (71%) (middelmatige kwaliteit van bewijs).

Te kleine aantallen waarnemingen om het effect überhaupt te beoordelen vonden wij voor de uitkomsten; necrosectomie volgens de andere benadering (n=2 vs. N=0) en open necrosectomie (n=0 en n=0) (bijlage 7 tabel 2).

#### Kwaliteit van leven

Er zijn geen data beschikbaar over het effect op kwaliteit van leven.

#### Belangrijke uitkomstmaten

##### Overige complicaties na follow-up van 6 maanden

De endoscopische transluminale step-up benadering verlaagt waarschijnlijk sterk het risico op een pancreasfistel (naar de huid) in vergelijking tot de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (waarbij in de eerste stap een percutane drain wordt geplaatst) (RR 0.12 (95% CI: 0.03-0.48)) (zie bijlage 6 figuur 10 en bijlage 7 tabel 2) (middelmatige kwaliteit van bewijs).

Het risico op exocriene, endocriene pancreasinsufficiëntie en wondinfecties kan zowel verhoogd als verlaagd zijn na de endoscopische transluminale step-up benadering (RR 1.13 (95% CI:0.73-1.75), RR 1.08 (95% CI: 0.49-2.39) en RR 0.61 (95% CI:0.11-3.52)) (zie bijlage 6 figuur 11 t/m 13 en bijlage 7 tabel 2), vanwege een breed betrouwbaarheidsinterval dat beide klinische relevantiegrenzen overschrijdt (lage kwaliteit bewijs).

##### Aantal interventies na follow-up van 6 maanden

Er worden bij de endoscopische transluminale step-up benadering waarschijnlijk minder drainages per patiënt (mediaan: 1 (range 1-17) vs. 3 (range 0-11); p=0.004) en meer necrosectomie procedures per patiënt verricht (mediaan 2 (range: 0-10) vs. 1 (range: 0-3; p≤0.001) vergeleken met de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (zie bijlage 7 tabel 2) (middelmatige kwaliteit bewijs).

##### Duur eerste opname

Het mediaan aantal opnamedagen op de intensive care bij de endoscopische step-up-benadering is waarschijnlijk vergelijkbaar met de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering (0 (range: 0-170) vs. 2 (range: 0-100)) (zie bijlage 7 tabel 2), terwijl het mediaan aantal opnamedagen in het ziekenhuis waarschijnlijk korter is (35 (range: 2-183) vs. 65 (range: 9-179) (zie bijlage 7 tabel 2) (middelmatige kwaliteit bewijs).

### **3.5**

#### **Richtlijnen**

Er is een Nederlandse richtlijn over acute pancreatitis uit 2005, maar deze wordt als gedateerd beschouwd en is niet meegenomen.

##### Internationale richtlijnen (bijlage 8)

Twee Amerikaanse richtlijnen (American College of Radiology (ACR) en American Gastroenterological Association (AGA)) doen geen concrete aanbevelingen over interventies bij geïnfecteerde pancreasnecrose. Een andere Amerikaanse richtlijn (van American College of Gastroenterology) geeft de voorkeur aan minimaal invasieve necrosectomie boven open necrosectomie bij geïnfecteerde pancreasnecrose.

Drie andere richtlijnen (International Association of Pancreatology/American Pancreatic Association (IAP/APA), Italian Association for the Study of the Pancreas

(AISP) en Revision Committee of Japanese Guidelines 2015) adviseren om een minimaal invasieve 2-step-up benadering (endoscopisch of chirurgisch) toe te passen bij geïnfecteerde pancreasnecrose. In de NICE richtlijn (National Institute for Health and Care Excellence) staat vermeld dat het bewijs over de effectiviteit van endoscopische transluminale necrosectomie voldoende is voor de toepassing ervan. De aanbevelingen in de internationale richtlijnen zijn gebaseerd op (zeer) lage kwaliteit bewijs.

### **3.6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'**

Uiteindelijk bepalen wij als laatste stap welke conclusie wij over de effectiviteit kunnen trekken op basis van de beoordeelde literatuur.

#### *3.6.1 Bespreking van relevante aspecten*

##### *Positionering interventie in behandeltraject*

De endoscopische transluminale step-up benadering is geïndiceerd indien conservatieve behandeling van de geïnfecteerde pancreasnecrose met antibiotica tot onvoldoende klinische verbetering leidt net als de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering.

##### *Vergelijkbaarheid van de minimaal invasieve step-up benaderingen*

De endoscopische transluminale step-up benadering en de minimaal invasief chirurgische step-up benadering zijn in therapeutisch opzicht vergelijkbaar, omdat beide interventies als doel drainage van de geïnfecteerde pancreasnecrose en zo nodig necrosectomie hebben. Ze zijn ook beide minimaal invasief, maar verschillen in techniek en toegangsweg: namelijk endoscopisch via maag/duodenum vs. Percutaan en chirurgisch video-geassisteerd. Deze interventies zijn voor de kliniek complementair voor wat betreft de benaderbaarheid van de pancreasnecrose. Bij een centrale ligging kan de necrose soms beter bereikbaar zijn via de endoscopische benadering en bij een lokalisatie in de flanken via de minimaal invasieve chirurgische methode.

##### *Gunstige en ongunstige effecten*

Er is onzekerheid over het effect op het risico op mortaliteit van de endoscopische transluminale step-up benadering in vergelijking met de minimaal invasief chirurgische step-up benadering.

Het risico op nieuw orgaanfalen lijkt verlaagd ten opzichte van de minimaal invasief chirurgische step-up benadering (RR 0.44 (95% CI: 0.22-0.87)), hoewel het onzeker is of het een klinisch relevante verlaging betreft. Verder wordt de endoscopische benadering waarschijnlijk veel minder vaak gecompliceerd door de vorming van pancreasfistels (RR 0.12 (95% CI: 0.03-0.48), doordat in opzet niet percutaan wordt gedraineerd. Het is aannemelijk dat dit gepaard gaat met een kortere mediane opnameduur (35 (range: 2-183) vs. 65 (range: 9-179) dagen).

Bij de endoscopische step-up benadering kan waarschijnlijk bij een vergelijkbaar percentage patiënten volstaan worden met alleen drainage van de geïnfecteerde pancreasnecrose (endoscopische drainage 43% en percutane drainage 51%) en is een aanvullende necrosectomie niet nodig. Bij de endoscopische transluminale step-up benadering lijkt vaker een herhaalde drainage (RR 6.45 (95% CI; 1.55-26.89) volgens de andere benadering nodig. Dit lijkt meestal veroorzaakt te worden door paracoliche uitbreiding van de necrose.

Ten aanzien van het risico op de overige ernstige en minder ernstige complicaties geldt dat er onzekerheid is over al deze effectschattingen. Gegeven de vergelijkbaarheid van beide ingrepen qua therapeutische interventie (drainage en

necrosectomie) is gelijkwaardigheid voldoende en is niet de verwachting dat meerwaarde aangetoond kan worden.

#### *Richtlijnen*

In de huidige internationale richtlijnen worden minimaal invasieve interventies (step-up benadering of necrosectomie) geadviseerd voor de behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose. Er wordt geen voorkeur aangegeven voor de endoscopische transluminale of minimaal invasieve chirurgische step-up benadering.

#### *De balans van alle overwegingen*

Wij concluderen op basis van de beschikbare gegevens uit wetenschappelijk onderzoek dat de endoscopische transluminale step-up benadering voor de behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose als effectief beschouwd kan worden.

De overwegingen die daar aan ten grondslag liggen zijn als volgt. Bij de endoscopische transluminale step-up benadering lijkt het risico op de cruciale uitkomstmaat nieuw orgaanfalen verlaagd in vergelijking met de minimaal invasieve chirurgische step-up benadering. Bovendien gaat deze interventie door de andere toegangsweg waarschijnlijk gepaard met veel minder pancreasfistels en (mogelijk dientengevolge) minder opnamedagen (belangrijke uitkomstmaten).

Met beide minimaal invasieve ingrepen wordt dezelfde therapeutische interventie (drainage en necrosectomie) verricht, maar de toegangsweg is verschillend waardoor de lokalisatie van de necrose wellicht richting kan geven aan de keuze voor de toegangsweg. Bij de individuele patiënt kan mede afhankelijk van de lokale expertise afgewogen worden welke benadering de voorkeur heeft. De endoscopische transluminale step-up benadering levert op deze wijze een waardevolle uitbreiding van de mogelijkheden voor een minimaal invasieve benadering.

#### *Implementatie in de klinische praktijk*

In Nederland is er een landelijk expertpanel van de Pancreatitis Werkgroep Nederland bestaand uit 17 expert medisch specialisten uit verschillende expertisecentra in Nederland. Iedere behandelend medisch specialist kan het panel consulteren over de behandeling van patiënten met pancreatitis, waarna advies op maat wordt gegeven volgens de nieuwste standaarden. Het expertpanel heeft de indruk dat over de meeste patiënten wordt overlegd. Daarnaast wordt iedere patiënt met pancreatitis in de deelnemende centra door de Pancreatitis Werkgroep Nederland geregistreerd. Mede hierdoor wordt in de klinische praktijk de keuze voor het type interventie bij geïnfecteerde pancreasnecrose weloverwogen gemaakt en is effectieve en gepaste toepassing van de endoscopische step-up benadering dan ook gewaarborgd.

### 3.6.2

#### *Conclusie*

Deze behandeling voldoet bij de genoemde indicatie(s) daarom wel aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat de endoscopische transluminale step-up benadering bij geïnfecteerde pancreasnecrose behoort tot de te verzekeren prestaties (basisverzekering) van de Zvw.

## 4 Beoordelingsproces en standpunt

### 4.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met de endoscopische transluminale step-up benadering hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.

- de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH)
- de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Lever artsen (MDL)
- de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVVR)
- de Nederlandse Alveeskliervereniging (AVKV)

#### 4.1.1 Voortraject

- NVVH
- MDL
- NVVR
- AVKV

#### 4.1.2 Reacties conceptstandpunt

We hebben een reactie op ons conceptstandpunt ontvangen van de volgende partijen:

- NVVR
- MDL

##### *Reactie NVVR*

De NVVR onderschrijft het standpunt over de effectiviteit van endoscopische transluminale step-up benadering als behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose.

##### *Reactie MDL*

De MDL onderschrijft het standpunt over de effectiviteit van endoscopische transluminale step-up benadering als behandeling van geïnfecteerde pancreasnecrose.

Wel zijn een aantal opmerkingen gemaakt over de BIA en de kosteneffectiviteitsanalyse (KEA). Wat betreft de BIA gaat het om het gebruik van mediane opnamedagen en gemiddelde aantal procedures die volgens de MDL niet bij elkaar opgeteld kunnen worden. Daarnaast geeft de MDL aan dat de resultaten van de BIA niet in overeenstemming zijn met de KEA. Verder vindt de MDL dat de conclusie rondom de KEA te stellig gezien de grote spreiding in de resultaten.

##### *Reactie Zorginstituut op MDL*

Het Zorginstituut heeft de BIA aangepast en alleen gemiddelden gebruikt. In de KEA zijn meer kostenposten meegenomen dan in de BIA wat ook het verschil in resultaten verklaard. De conclusie over de KEA is geherformuleerd en er is meer inzicht gegeven in de spreiding.

De volledige reacties van partijen treft u aan in bijlage 10.

### 4.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt op 19 juni 2017 ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR ondersteunt de conclusie van het conceptstandpunt.

#### **4.3 Standpunt Zorginstituut Nederland**

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 3 – dat de endoscopische transluminale step-up benadering bij geïnfecteerde pancreasnecrose voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat deze behandeling bij de betreffende indicatie behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

## 5 Consequenties voor de praktijk

### 5.1 Ingangsdatum standpunt

Dit standpunt gaat in per 27 november 2017.

### 5.2 Zorgactiviteiten en aanspraakcode

Omdat endoscopische transluminale step-up benadering bij geïnfecteerde pancreasnecrose medisch specialistische zorg betreft, verlopen de declaratie en de vergoeding van de zorg via de DBC-systematiek. De volgende zorgactiviteitscodes zijn beschikbaar voor het declareren en registreren van deze zorg:

035418 : Endoscopische transluminale necrosectomie (ETN) pancreas (zie 035419 voor ETD pancreas).

035419 : Endoscopische transluminale drainage (ETD) pancreas (zie 035418 voor ETN pancreas).

De bovenstaande zorgactiviteitscodes hebben een oranje aanspraakcode (2601). Een oranje aanspraakcode betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering onder voorwaarden mogelijk is.<sup>9</sup> Voor indicatievoorwaarden verwijzen we naar dit standpunt.

### 5.3 Zorgverzekeraars: modelovereenkomst en inkoop

De verantwoordelijkheid voor een rechtmatige uitvoering van de Zorgverzekeringswet brengt voor de zorgverzekeraars met zich mee dat zij zich ervoor inspannen dat de vergoeding die zij ten laste van het basispakket doen ook in overeenstemming is met de in de regelgeving opgenomen pakketeisen. Onrechtmatige vergoeding uit het basispakket moet worden voorkomen. Zorgverzekeraars kunnen bij de inkoop gericht afspraken maken.

We adviseren zorgverzekeraars dan ook de in dit standpunt als handvat te gebruiken bij de inkoop van deze zorg.

Ook de modelovereenkomst is een instrument voor de zorgverzekeraar om op dit punt te sturen.

De behandeling kan worden gerekend tot de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg. Deze prestatie is in de modelovereenkomsten veelal open omschreven (zorg zoals de beroepsgroep pleegt te bieden en die tevens voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk). Een aanpassing van de modelovereenkomsten is in dat geval niet noodzakelijk. We adviseren zorgverzekeraars hun verzekerden duidelijk kenbaar te maken onder welke voorwaarden zij in aanmerking komen voor verstrekking dan wel vergoeding van deze behandeling.

Op die manier dragen zij bij aan de effectieve toepassing van de zorg. Aanvullende eisen zoals voorafgaande toestemming en het overleggen van een behandelplan, zijn ook geschikt om te bepalen of een verzekerde redelijkerwijs op de zorg is aangewezen.

---

<sup>9</sup> Een rode aanspraakcode (1601) betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering niet mogelijk is.

## 5.4 Financiële paragraaf

### 5.4.1 Budget Impact Analyse

Volgens eerdere gegevens krijgen jaarlijks ongeveer 4.500 patiënten in Nederland een acute pancreatitis. Daarvan ontstaat bij 20% necrose van de pancreas en/of het weefsel daaromheen. De ernstigste complicatie daarvan is een infectie wat in ongeveer 40% van de gevallen resulteert in overlijden of ernstige morbiditeit. Een infectie gaat gepaard met vaak langdurige opname op de intensive care en daar zijn ook hoge kosten mee gemoeid. In totaal zal het volgens de beroepsgroep gaan om ongeveer 210 patiënten per jaar die in aanmerking komen voor de interventies uit de TENSION studie.

Vanwege de step-up benadering zijn niet alle mogelijke interventies bij alle patiënten gedaan, omdat het niet medisch noodzakelijk was om de vervolgenterventies in te zetten. In de berekening van de budget impact zal daarom uit worden gegaan van het gemiddelde aantal studie-interventies zoals vermeld in de TENSION studie.

Studie interventies <sup>a</sup>	Kosten per interventie	Endoscopische step-up (gemiddelde)	Chirurgische step-up (gemiddelde)
ETD (endoscopic ultrasound guided drainage)	€973	1,41	0,04
ETN (endoscopic necrosectomy)	€1075	1,76	0
PCD (percutaneous catheter drainage)	€408,65	1,1	3,51
VARD (video-assisted retroperitoneal debridement)	€2152,68	0,04	0,64

<sup>a</sup> In de step-up benadering (endoscopisch en chirurgisch) krijgen patiënten eerst een drainage en alleen indien medisch noodzakelijk worden er vervolgenterventies gegeven

De gemiddelde totale interventiekosten per patiënt waren in de endoscopische step-up benadering groep €3785 en in de chirurgische step-up benadering groep €2851. Deze kosten zijn alleen de kosten van de interventies zonder de kosten van ziekenhuisopname en diagnostiek. Voor de ziekenhuisopnames worden de gemiddelde aantal ligdagen gebruikt en daarnaast worden ook de mediane aantal dagen en de spreiding gepresenteerd. De gemiddelde totale kosten van de ziekenhuisopname per patiënt in de endoscopische step-up benadering groep waren €51.575,10 en de chirurgische step-up benadering €63.450,70.

Ziekenhuisopname in dagen	Kosten per opnamedag	Endoscopische step-up gemiddelde; [mediaan en (range)]	Chirurgische step-up (mediaan en range)
IC opname	€1645,00	13,4; [0, (0-170)]	13,2; [2, (0-100)]
Algemene (verpleeg)afdeling <sup>a</sup>	€753,37	39,2; [35,(2-183)]	55,4 [65, (9-179)]

<sup>a</sup> Dit zijn de kosten van een opname in een academisch ziekenhuis waar het overgrote deel van de patiënten wordt behandeld. De kosten van opname op een algemene afdeling in een algemeen ziekenhuis zijn per dag €525,08.

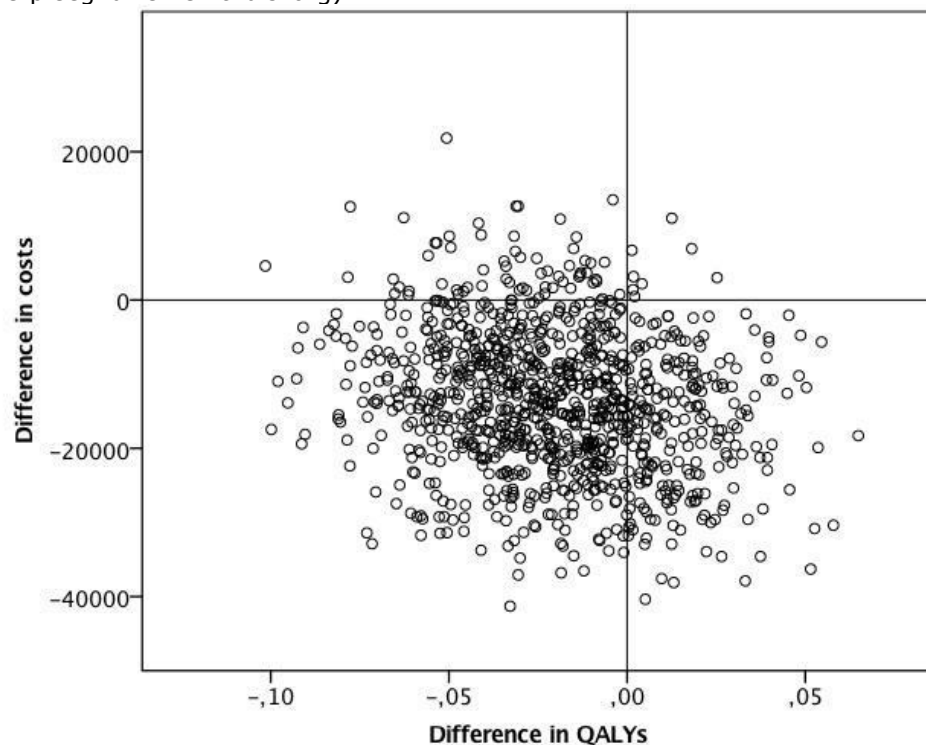
In het geval dat jaarlijks alle 210 patiënten met behulp van de endoscopische step-up benadering worden behandeld zijn de totale kosten (interventiekosten en kosten ziekenhuisopname) €11,6 miljoen (€11.625.621,84) en in het geval dat alle patiënten met behulp van de chirurgische step-up benadering worden behandeld zijn de totale kosten €13,9 miljoen (€13.923.356,58) per jaar.

Rekening houdend met de verschillende aannames over het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor deze interventies, het aantal interventies per patiënt en aantal ligdagen in het ziekenhuis dan zorgt de toelating van de endoscopische step-up benadering ten opzichte van de chirurgische step-up benadering voor besparingen in het zorgbudget.

#### 5.4.2 *Beschrijving kosteneffectiviteitsanalyse*

In de TENSION studie zijn naast de klinische uitkomstmaten ook data over zorggebruik en generieke kwaliteit van leven over een periode van 6 maanden verzameld. Voor de kosten gaat het daarbij over de kosten van beide interventies (endoscopische benadering of chirurgische benadering), gedurende de ziekenhuisopname en de 6 maanden follow-up periode. Voor het meten van de generieke kwaliteit van leven is de EQ-5D gebruikt.

Uit de resultaten uit de TENSION studie blijkt dat de interventiekosten van de endoscopische step-up benadering zelf duurder is dan de chirurgische step-up benadering (€934 met 95% BI -€82 tot €2.097). Dit verschil in kosten is het gevolg van meer necrosectomieën en meer additionele percutane drainages bij de endoscopische benadering. Echter wanneer er gekeken wordt naar de totale kosten gedurende de 6 maanden follow-up blijkt de endoscopische step-up benadering (€60.228) goedkoper te zijn dan de chirurgische step-up benadering (€73.883). Dit leidt tot een verschil van -€13.655 (95% BI -€35.782 tot €10.836). Het verschil wordt veroorzaakt door het verschil in ziekenhuisverblijf, lagere laboratoriumkosten en minder medische kosten buiten het ziekenhuis (revalidatie, opname in verpleeghuizen en thuiszorg).





Uit de kosteneffectiviteitsanalyse blijkt dat in het geval de klinische effecten als uitkomstmaat wordt gebruikt de endoscopische step-up benadering dominant is (minder kosten en meer effect). Echter als de utiliteiten als uitkomstmaat wordt gebruikt zijn er nog steeds minder kosten, maar ook minder effect. Dit is ook te zien in bovenstaande figuur. Echter zowel de kosten als de effecten en utiliteiten verschillen niet statistisch significant tussen de twee behandelingen. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de endoscopische step-up benadering in het overgrote deel van de simulaties goedkoper is dan de chirurgische step-up benadering, maar kijkend naar de kwaliteit van leven ook een negatief verschil in QALYs.

## **5.5 Evaluatie en monitoring**

Het Zorginstituut zal de toepassing van de endoscopische step-up benadering niet zelf evalueren en monitoren. De pancreatitis werkgroep evalueert de interventies door betrokkenheid van het landelijke expertpanel bij de keuze voor het type interventie bij geïnfecteerde pancreasnecrose en registreert tevens de data van deze patiënten voor monitoring.

### **Zorginstituut Nederland**

*Voorzitter Raad van Bestuur*

Arnold Moerkamp

## Referenties

- (1) Charnley RM, Lochan R, Gray H, O'Sullivan CB, Scott J, Oppong KE. Endoscopic necrosectomy as primary therapy in the management of infected pancreatic necrosis. *Endoscopy* 2006 September;38(9):925-8.
- (2) Escourrou J, Shehab H, Buscail L, Bournet B, Andrau P, Moreau J et al. Peroral transgastric/transduodenal necrosectomy: success in the treatment of infected pancreatic necrosis. *Ann Surg* 2008 December;248(6):1074-80.
- (3) Schrover IM, Weusten BL, Besselink MG, Bollen TL, van RB, Timmer R. EUS-guided endoscopic transgastric necrosectomy in patients with infected necrosis in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2008;8(3):271-6.
- (4) Seewald S, Groth S, Omar S, Imazu H, Seitz U, de WA et al. Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm (videos). *Gastrointest Endosc* 2005 July;62(1):92-100.
- (5) Seifert H, Biermer M, Schmitt W, Jurgensen C, Will U, Gerlach R et al. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). *Gut* 2009 September;58(9):1260-6.
- (6) Voermans RP, Veldkamp MC, Rauws EA, Bruno MJ, Fockens P. Endoscopic transmural debridement of symptomatic organized pancreatic necrosis (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007 November;66(5):909-16.
- (7) Bakker OJ, van Santvoort HC, van BS, Geskus RB, Besselink MG, Bollen TL et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA* 2012 March 14;307(10):1053-61.
- (8) Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006 May 18;354(20):2142-50.
- (9) Swaroop S.V. Etiology of acute pancreatitis. *UpToDate* 2015 May 7;
- (10) Swaroop S.V. Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis. *UpToDate* 15 A.D. December 16;
- (11) Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006 October;101(10):2379-400.
- (12) IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013 July;13(4 Suppl 2):e1-15.
- (13) Swaroop S.V. Management of acute pancreatitis. *UpToDate* 2015 November 19;
- (14) Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, van RB, van Leeuwen MS, Gooszen HG. [Timing and choice of intervention in necrotising pancreatitis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005 March 5;149(10):501-6.

- (15) van Brunschot S., Fockens P, Bakker OJ, Besselink MG, Voermans RP, Poley JW et al. Endoscopic transluminal necrosectomy in necrotising pancreatitis: a systematic review. *Surg Endosc* 2014 May;28(5):1425-38.
- (16) van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010 April 22;362(16):1491-502.
- (17) Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg* 2000 August;232(2):175-80.
- (18) Kokosis G, Perez A, Pappas TN. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview. *World J Gastroenterol* 2014 November 21;20(43):16106-12.
- (19) Bello B, Matthews JB. Minimally invasive treatment of pancreatic necrosis. *World J Gastroenterol* 2012 December 14;18(46):6829-35.
- (20) van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotizing pancreatitis. 2017.
- (21) van Brunschot S, Hollemans RA, Bakker OJ, Besselink MG, Baron TH, Beger HG et al. Minimally invasive versus open necrosectomy for necrotizing pancreatitis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. 2017.
- (22) van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed AU, Schrijver AM et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011 October;141(4):1254-63.
- (23) Coelho D, Ardengh JC, Eulalio JM, Manso JE, Monkemuller K, Coelho JF. Management of infected and sterile pancreatic necrosis by programmed endoscopic necrosectomy. *Dig Dis* 2008;26(4):364-9.
- (24) Farkas G, Marton J, Mandi Y, Leindler L. Surgical management and complex treatment of infected pancreatic necrosis: 18-year experience at a single center. *J Gastrointest Surg* 2006 February;10(2):278-85.
- (25) Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Warshaw AL et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg* 2008 February;247(2):294-9.
- (26) Gardner TB, Coelho-Prabhu N, Gordon SR, Gelrud A, Maple JT, Papachristou GI et al. Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: results from a multicenter U.S. series. *Gastrointest Endosc* 2011 April;73(4):718-26.
- (27) Horvath KD, Kao LS, Wherry KL, Pellegrini CA, Sinanan MN. A technique for laparoscopic-assisted percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis and pancreatic abscess. *Surg Endosc* 2001 October;15(10):1221-5.

- (28) Olah A, Belagyi T, Bartek P, Poharnok L, Romics L, Jr. Alternative treatment modalities of infected pancreatic necrosis. *Hepatogastroenterology* 2006 July;53(70):603-7.
- (29) Mofidi R, Lee AC, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Prognostic factors in patients undergoing surgery for severe necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 2007 October;31(10):2002-7.
- (30) Raraty MG, Halloran CM, Dodd S, Ghaneh P, Connor S, Evans J et al. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach. *Ann Surg* 2010 May;251(5):787-93.
- (31) Rau B, Bothe A, Beger HG. Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by necrosectomy and closed lavage: changing patient characteristics and outcome in a 19-year, single-center series. *Surgery* 2005 July;138(1):28-39.
- (32) Babu BI, Sheen AJ, Lee SH, O'Shea S, Eddleston JM, Siriwardena AK. Open pancreatic necrosectomy in the multidisciplinary management of postinflammatory necrosis. *Ann Surg* 2010 May;251(5):783-6.
- (33) Doctor N, Philip S, Gandhi V, Hussain M, Barreto SG. Analysis of the delayed approach to the management of infected pancreatic necrosis. *World J Gastroenterol* 2011 January 21;17(3):366-71.
- (34) Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available from: URL: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)

# Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial



Sandra van Brunschot, Janneke van Grinsven, Hjalmar C van Santvoort, Olaf J Bakker, Marc G Besselink, Marja A Boermeester, Thomas L Bollen, Koop Bosscha, Stefan A Bouwense, Marco J Bruno, Vincent C Cappendijk, Esther C Consten, Cornelis H Dejong, Casper H van Eijck, Willemien G Erkelens, Harry van Goor, Wilhelmina M U van Grevenstein, Jan-Willem Haveman, Sijbrand H Hofker, Jeroen M Jansen, Johan S Laméris, Krijn P van Lienden, Maarten A Meijssen, Chris J Mulder, Vincent B Nieuwenhuijs, Jan-Werner Poley, Rutger Quispel, Rogier J de Ridder, Tessa E Römkens, Joris J Scheepers, Nicolien J Schepers, Matthijs P Schwartz, Tom Seerden, B W Marcel Spanier, Jan Willem A Straathof, Marin Strijker, Robin Timmer, Niels G Venneman, Frank P Vleggaar, Rogier P Voermans, Ben J Witteman, Hein G Gooszen, Marcel G Dijkgraaf, Paul Fockens, for the Dutch Pancreatitis Study Group\*

## Summary

**Background** Infected necrotising pancreatitis is a potentially lethal disease and an indication for invasive intervention. The surgical step-up approach is the standard treatment. A promising alternative is the endoscopic step-up approach. We compared both approaches to see whether the endoscopic step-up approach was superior to the surgical step-up approach in terms of clinical and economic outcomes.

**Methods** In this multicentre, randomised, superiority trial, we recruited adult patients with infected necrotising pancreatitis and an indication for invasive intervention from 19 hospitals in the Netherlands. Patients were randomly assigned to either the endoscopic or the surgical step-up approach. The endoscopic approach consisted of endoscopic ultrasound-guided transluminal drainage followed, if necessary, by endoscopic necrosectomy. The surgical approach consisted of percutaneous catheter drainage followed, if necessary, by video-assisted retroperitoneal debridement. The primary endpoint was a composite of major complications or death during 6-month follow-up. Analyses were by intention to treat. This trial is registered with the ISRCTN registry, number ISRCTN09186711.

**Findings** Between Sept 20, 2011, and Jan 29, 2015, we screened 418 patients with pancreatic or extrapancreatic necrosis, of which 98 patients were enrolled and randomly assigned to the endoscopic step-up approach (n=51) or the surgical step-up approach (n=47). The primary endpoint occurred in 22 (43%) of 51 patients in the endoscopy group and in 21 (45%) of 47 patients in the surgery group (risk ratio [RR] 0.97, 95% CI 0.62–1.51; p=0.88). Mortality did not differ between groups (nine [18%] patients in the endoscopy group vs six [13%] patients in the surgery group; RR 1.38, 95% CI 0.53–3.59, p=0.50), nor did any of the major complications included in the primary endpoint.

**Interpretation** In patients with infected necrotising pancreatitis, the endoscopic step-up approach was not superior to the surgical step-up approach in reducing major complications or death. The rate of pancreatic fistulas and length of hospital stay were lower in the endoscopy group. The outcome of this trial will probably result in a shift to the endoscopic step-up approach as treatment preference.

**Funding** The Dutch Digestive Disease Foundation, Fonds NutsOhra, and the Netherlands Organization for Health Research and Development.

## Introduction

Acute pancreatitis is a potentially lethal disease with increasing incidence. Approximately 10–20% of patients develop necrosis of pancreatic parenchyma or extrapancreatic tissues.<sup>1,2</sup> Moreover, about one third of these patients develop infection of the necrotic tissue, which generally requires an invasive intervention.<sup>3</sup>

In the past 10 years, the surgical step-up approach, consisting of percutaneous catheter drainage followed, if necessary, by minimally invasive necrosectomy, has replaced open surgery as the standard treatment.<sup>4,5</sup> A randomised trial of the surgical step-up approach versus primary open necrosectomy showed that catheter drainage as a first step obviates the need for necrosectomy in 35–50% of patients.<sup>4,6</sup>

An endoscopic step-up approach is a potentially less invasive alternative. Endoscopic necrosectomy has shown promising results in reducing complications in several observational studies and one small pilot randomised trial.<sup>7,8</sup> These favourable results were explained by the absence of general anaesthesia and surgical exploration with a reduction of surgical stress and surgery-associated complications such as pancreatic fistulas. The endoscopic approach can also be performed in a step-up fashion, starting with endoscopic transluminal drainage, only to be followed by endoscopic necrosectomy if drainage does not result in clinical improvement.

We did a multicentre randomised trial to investigate whether the endoscopic step-up approach is superior to

Published Online  
November 3, 2017  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32404-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32404-2)

See Online/Comment  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32344-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32344-9)

\*Members listed at end of paper

Department of Gastroenterology and Hepatology (S van Brunschot MD, J van Grinsven MD, R P Voermans MD, P Fockens MD), Department of Surgery (J van Grinsven, M G Besselink MD, M A Boermeester MD, M Strijker MD), Department of Radiology (J S Laméris MD, K P van Lienden MD), and Clinical Research Unit (M G Dijkgraaf MD), Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands; Department of Surgery (H C van Santvoort MD), Department of Gastroenterology (R Timmer MD), and Department of Radiology (T L Bollen MD), St Antonius Hospital, Nieuwegein, Netherlands; Department of Surgery (O J Bakker MD, H C van Santvoort, W M U van Grevenstein MD) and Department of Gastroenterology and Hepatology (F P Vleggaar MD), University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Netherlands; Department of Surgery (K Bosscha MD), Department of Gastroenterology (T E Römkens MD), and Department of Radiology (V C Cappendijk MD), Jeroen Bosch Hospital, 's-Hertogenbosch, Netherlands; Department of Surgery (S A Bouwense MD, H van Goor MD) and Department of OR/Evidence

Based Surgery (H G Gooszen MD), Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Netherlands; Department of Gastroenterology and Hepatology (M J Bruno MD, J-W Poley MD, N J Schepers MD) and Department of Surgery (C H van Eijck MD), Erasmus MC, University Medical Centre, Rotterdam, Netherlands; Department of Surgery (E C Consten MD) and Department of Gastroenterology (M P Schwartz MD), Meander Medical Centre, Amersfoort, Netherlands; Department of Surgery and NUTRIM School for Nutrition and Translational Research in Metabolism (C H Dejong MD) and Department of Gastroenterology (R J de Ridder MD), Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Netherlands; Department of Gastroenterology, Gelre Hospital, Apeldoorn, Netherlands (W G Erkelenz MD); Department of Surgery, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen, Netherlands (J-W Haveman MD, S H Hofker MD); Department of Gastroenterology, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, Netherlands (J M Jansen MD); Department of Gastroenterology (M A Meijssen MD) and Department of Surgery (V B Nieuwenhuijs MD), Isala Clinics, Zwolle, Netherlands; Department of Gastroenterology, VU Medical Centre, Amsterdam, Netherlands (C J Mulder MD); Department of Gastroenterology (R Quispel MD) and Department of Surgery (J J Scheepers MD), Reinier de Graaf Group, Delft, Netherlands; Department of Gastroenterology, Amphia Hospital, Breda, Netherlands (T Seerden MD); Department of Gastroenterology, Rijnstate Hospital, Arnhem, Netherlands (B W M Spanier MD); Department of Gastroenterology, Máxima Medical Centre, Veldhoven, Netherlands (J W A Straathof MD); Department of Gastroenterology, Medisch Spectrum Twente, Enschede,

## Research in context

### Evidence before this study

Before the start of our trial, we did an extensive literature search using PubMed, Embase, and the Cochrane Library database for studies published between Jan 1, 1980, and Dec 31, 2010. We used the search terms “necrosectomy” and “pancreatitis”. We included only studies with patients with infected necrosis or symptomatic sterile necrosis, published in English. Studies needed to report the results of patients with infected necrosis separately, as well as mortality and complications. We excluded cohorts with fewer than five patients and studies of patients with chronic pancreatitis. We identified one small pilot trial, 13 cohort studies, and two systematic reviews. The pilot trial of 20 patients compared an endoscopic necrosectomy with a surgical necrosectomy in patients with infected necrosis. This trial was not designed or powered for differences in clinically relevant outcomes but the results suggested a reduced pro-inflammatory response and development of new-onset organ failure after endoscopic necrosectomy. Furthermore, this pilot trial did not incorporate the step-up approaches because it only included patients in whom catheter drainage had failed and subsequently required necrosectomy. The other studies had numerous limitations (ie, small number of patients, retrospective study design, no

fixed treatment algorithms, and included patients with sterile necrosis) but they all showed promising results in favour of endoscopic necrosectomy by indirect comparison with surgical necrosectomy. The pilot trial showed significant results by direct comparison.

### Added value of this study

To our knowledge, our study is the first high-quality trial to compare an endoscopic step-up approach with the current reference standard of a surgical step-up approach in patients with infected necrosis. Our results are the first to provide level 1 evidence for a reduction in hospital stay and pancreatic fistulas in favour of the endoscopic step-up approach.

### Implications of all the available evidence

On the basis of the results of this study, we expect that guidelines will shift from minimally invasive surgery towards endoscopic treatment. Furthermore, treatment of infected necrosis should always take a step-up approach, with endoscopic drainage as the first step. In conclusion, an endoscopic step-up approach reduces pancreatic fistula, length of hospital stay, and costs without any evidence for impaired safety; therefore, this approach should be considered the strategy of choice in patients with infected necrosis.

the surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis.

## Methods

### Study design and participants

In this multicentre, randomised, superiority trial, we recruited adult ( $\geq 18$  years of age) patients from seven university medical centres and 12 teaching hospitals of the Dutch Pancreatitis Study Group with a high suspicion or evidence of infection of pancreatic or extrapancreatic necrotic tissues (ie, infected necrosis) with an indication for invasive intervention, for whom both the endoscopic and surgical step-up approach were deemed feasible by a multidisciplinary expert panel. We defined infected necrosis as a positive culture obtained by fine-needle aspiration or the presence of gas within necrotic collections on contrast-enhanced CT. Infected necrosis was suspected in necrotising pancreatitis patients with clinical signs of persistent sepsis or progressive clinical deterioration despite maximal support on the intensive care unit (ICU) without other causes for infection. Key exclusion criteria were previous invasive interventions for necrotising pancreatitis, chronic pancreatitis, and recurrent acute pancreatitis. Further exclusion criteria are given in the appendix (p 4).

All patients or their legal representatives provided written informed consent before randomisation. The study protocol<sup>9</sup> was approved by the institutional review board of the Academic Medical Centre Amsterdam and all other participating centres, and the study was

conducted according to this protocol. All authors vouched for the accuracy and completeness of the data and analyses.

### Randomisation and masking

Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to either the endoscopic step-up approach or the surgical step-up approach. Block randomisation with a concealed, fixed block size and stratified by treatment centres was performed centrally by the study coordinators (SvB and JvG) using a web-based randomisation program. Owing to the unfeasibility of masking, all participants and physicians were aware of treatment allocation.

### Procedures

An expert panel consisting of 17 experts (nine gastrointestinal surgeons, four gastrointestinal endoscopists, and four radiologists [including MAB, TLB, MJB, VCC, CHD, CHvE, HvG, J-WH, SHH, JSL, KPvL, VBN, J-WP, RT, HGG, and PF]) assessed the indication, timing, and feasibility of both the endoscopic and surgical step-up approaches for all patients.<sup>4</sup> Whenever possible, randomisation and intervention were postponed until 4 weeks after onset of pancreatitis in line with international guidelines.<sup>5</sup>

Treatment strategies were standardised across sites. Patients assigned to the endoscopy group underwent endoscopic ultrasound-guided transluminal (ie, trans-gastric or transduodenal) drainage with placement of two 7 Fr (2.3 mm diameter) double pigtail stents and

one 8.5 Fr (2.8 mm) nasocystic catheter as the first step. If drainage alone did not lead to considerable clinical improvement, endoscopic transluminal necrosectomy was performed.<sup>9</sup>

Patients assigned to the surgery group underwent radiological CT-guided or ultrasound-guided percutaneous catheter drainage as first step. The preferred route was through the left retroperitoneum with the catheter as guidance for video-assisted retroperitoneal debridement (VARD), if needed. For most collections, this route is the shortest and thereby often the safest. Furthermore, the drain remains retroperitoneal and does not infect the intra-abdominal space.<sup>4,10</sup> If drainage was clinically unsuccessful a VARD procedure was performed.<sup>11</sup>

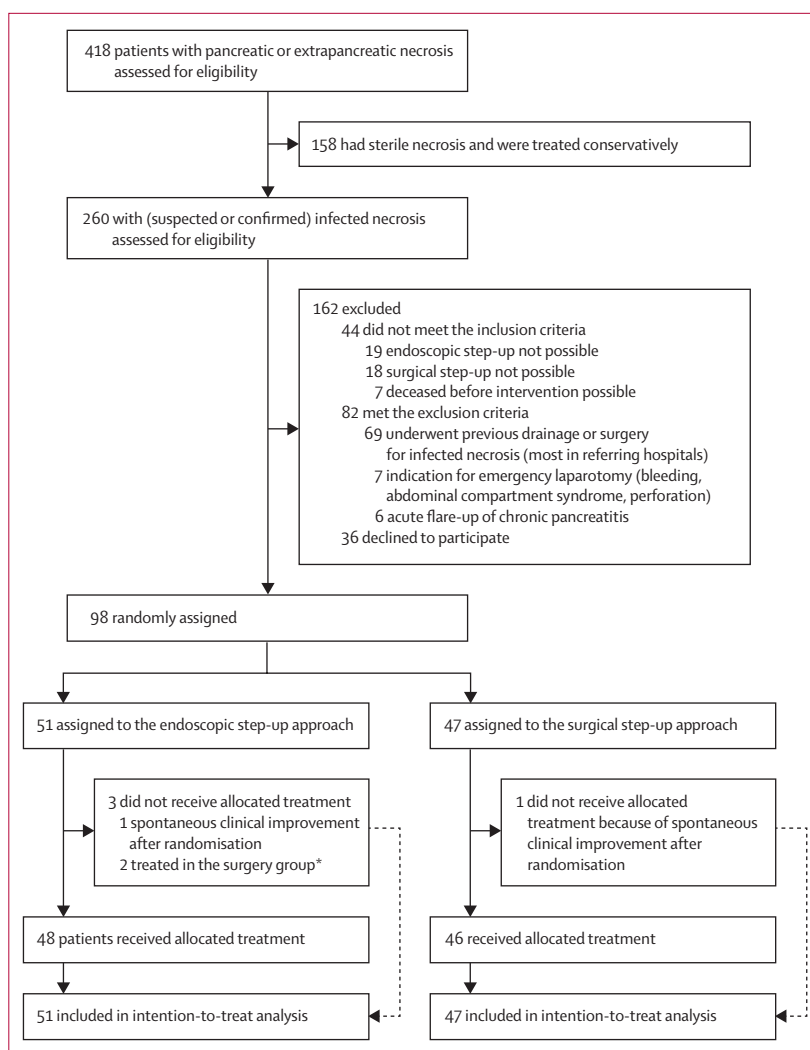
In both treatment groups, additional endoscopic as well as percutaneous drainage and endoscopic or surgical necrosectomies were allowed. All interventions were done by experienced endoscopists, surgeons, and interventional radiologists. Details on both treatment groups, interventions, postoperative management, and criteria for clinical improvement are in the appendix (pp 4–6).

Routine laboratory tests were done at randomisation and for the 7 consecutive days after, as per daily clinical practice. Follow-up visits were 3 and 6 months after randomisation. Patients were asked to complete a questionnaire, a CT was performed, and exocrine and endocrine pancreatic function were measured (appendix p 6).

Data were collected by local physicians using a standardised case record form (CRF). An independent monitor, unaware of the treatment assignments, checked all endpoints and CRFs with on-site source data. Discrepancies were resolved through consensus among two investigators who were unaware of treatment allocation and not involved in patient care. All CTs were reviewed by an experienced abdominal radiologist (TLB) unaware of the treatment group and outcomes.

## Outcomes

The primary endpoint was a composite of major complications or death within 6 months after randomisation. Major complications were defined as new-onset organ failure (ie, cardiovascular, pulmonary, or renal), bleeding requiring intervention, perforation of a visceral organ requiring intervention (except for the intentionally made perforation during endoscopic treatment), enterocutaneous fistula requiring intervention, and incisional hernia (including burst abdomen). Predefined secondary endpoints included the individual components of the primary endpoint, pancreatic fistula, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency, biliary strictures, wound infections, need for necrosectomy, total number of interventions, length of hospital and ICU stay, costs (eg, costs per patient with poor outcome, costs per quality-adjusted life-year [QALY], and total direct and indirect medical costs), quality of life, and the total number of crossovers between groups (for definitions of these primary and secondary endpoints see appendix pp 9–10).



**Figure: Trial profile**

\*Endoscopy unsuccessful.

An adjudication committee composed of five surgeons, three endoscopists, and one radiologist performed a blinded outcome assessment. They individually evaluated each patient for the occurrence of the primary endpoint. Disagreements were resolved during a plenary consensus meeting before data analysis started.

After enrolment of each consecutive group of 25 patients, an independent data safety and monitoring committee evaluated the progress of inclusion and safety endpoints for each patient with unblinded data. Patient reports and a list of potential adverse events were presented to the data safety and monitoring committee (see appendix p 7).

## Statistical analysis

Based on an expected absolute reduction in the primary composite endpoint of 26% (from 43% to 17%) with a two-sided  $\alpha$  of 5%, power of 80%, and 2% loss to follow-up, we

Netherlands (N G Venneman MD); and Department of Gastroenterology, Hospital Gelderse Vallei, Ede, Netherlands (B J Wittman MD)

Correspondence to: Dr Sandra van Brunschot, Dutch Pancreatitis Study Group, Department of Gastroenterology and Hepatology, Academic Medical Centre, 1100 DD Amsterdam, Netherlands [s.vanbrunschot@pancreatitis.nl](mailto:s.vanbrunschot@pancreatitis.nl)

See Online for appendix

	Endoscopic step-up approach (n=51)	Surgical step-up approach (n=47)
Age, years	63 (14)	60 (11)
Female	17 (33%)	18 (38%)
Male	34 (67%)	29 (62%)
Cause of pancreatitis		
Gallstones	26 (51%)	30 (64%)
Alcohol abuse	7 (14%)	7 (15%)
Other*	18 (35%)	10 (21%)
Body-mass index†	29 (25–32)	28 (25–30)
Coexisting condition		
Cardiovascular disease	26 (51%)	18 (38%)
Pulmonary disease	8 (16%)	6 (13%)
Chronic renal insufficiency	4 (8%)	0
Diabetes	11 (22%)	7 (15%)
ASA class on admission		
I: healthy status	17 (33%)	18 (38%)
II: mild systemic disease	29 (57%)	27 (57%)
III: severe systemic disease	5 (10%)	2 (4%)
CT severity index‡	6 (6–8)	8 (6–10)
Extent of pancreatic necrosis		
<30%	26 (51%)	22 (47%)
30–50%	15 (29%)	10 (21%)
>50%	10 (20%)	15 (32%)
Necrosis extending >5 cm down the retrocolic gutters	20 (39%)	22 (47%)
Encapsulation of the necrotic collection		
Partial	15 (29%)	14 (30%)
Complete	36 (71%)	33 (70%)
Gas configurations within the necrotic collection	23 (45%)	27 (57%)
Disease severity§		
Admitted to the ICU at randomisation	21 (41%)	25 (53%)
SIRS¶	33 (65%)	38 (81%)
APACHE II score	9 (5–13)	10 (6–13)
APACHE II score ≥20	3 (6%)	4 (9%)
Modified Glasgow score**	2 (1–3)	2 (1–3)
Modified MODS score††	0 (0–1)	0 (0–2)
SOFA score††	0 (0–4)	1 (0–3)
C-reactive protein mg/L/‡‡	168 (105–258)	189 (136–301)
White cell count ×10 <sup>9</sup> per L§§	14.4 (9.4–18.0)	13.1 (10.5–17.4)
Single organ failure		
Respiratory	11 (22%)	13 (28%)
Cardiovascular	11 (22%)	7 (15%)
Renal	3 (6%)	1 (2%)
Multiple organ failure	9 (18%)	7 (15%)

(Table 1 continues on next page)

calculated a total sample size of 98 patients. The expected reduction in the primary endpoint in favour of the endoscopic step-up approach was based on the results of various cohort studies, systematic reviews, and a small randomised controlled pilot trial.<sup>7,12–23</sup>

We present results as relative risks with corresponding 95% CIs. We compared dichotomous data with Fisher's exact test, continuous data with the Mann-Whitney *U* test, and categorical data with the linear-by-linear association test.

All primary analyses were by intention to treat. We also did per-protocol analyses. We did a formal test of interaction using logistic regression to assess whether treatment effects differed significantly between predefined subgroups (ie, patients with singular or multiple organ failure at randomisation, academic or non-academic institutions, and time between onset of symptoms and randomisation [ $<28$  vs  $\geq 28$  days]).

We did no interim analyses. We considered a two-sided *p* value of less than 0.05 to be statistically significant, and did not adjust *p* values for multiple testing. Additional details on the statistical analyses are in the appendix (pp 7–8).

We calculated costs as the product sum of the number of resources used and their respective unit costs. Quality-adjusted life-years (QALYs) were calculated as the product sum of EQ-5D-3L-based health utilities at successive measurements during follow-up (3 and 6 months after randomisation) and the lengths of times in between measurements and baseline. We calculated confidence intervals for between-group differences using bias-corrected and accelerated (BCa) bootstrapping, stratified by treatment group and drawing 1000 samples of the same size as the original sample separately for each group and with replacement. Lastly, we did several non-specified post-hoc analyses of the primary endpoints, which are presented in the appendix (p 11).

This trial is registered with the ISRCTN registry, number ISRCTN09186711.

### Role of the funding source

The funders of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

### Results

Between Sept 20, 2011, and Jan 29, 2015, 418 patients with pancreatic or extrapancreatic necrosis in 19 Dutch hospitals were screened, of which 98 were eligible (figure). 51 patients were randomly assigned to the endoscopic step-up approach and 47 to the surgical step-up approach. In each treatment group, one patient did not undergo any intervention because of spontaneous clinical improvement shortly after randomisation. In two other patients in the endoscopy group, owing to the technical difficulty of the drainage procedure, the endoscopist was not able to successfully puncture the collection. These two patients underwent treatment within the surgical step-up approach and were analysed according to the intention-to-treat principle in the



endoscopy group. Baseline characteristics were equally distributed between groups (table 1).

The primary composite endpoint occurred in 22 (43%) patients in the endoscopy group and in 21 (45%) in the surgery group (relative risk 0.97, 95% CI 0.62–1.51;  $p=0.88$ ; table 2). We observed no significant difference in new-onset single organ failure between groups (table 2); however, new-onset cardiovascular organ failure and persistent cardiovascular organ failure occurred more frequently in the surgery group (table 2). We observed no differences in major complications including bleeding, perforation of a visceral organ, enterocutaneous fistula, and incisional hernia. Mortality was similar in both groups (table 2). The causes of death between both groups did not differ, with most patients dying because of progressive sepsis (two [22%] of nine patients in the endoscopy group, two [33%] of six in the surgery group) and multiple organ failure (four [44%] in the endoscopy group, two [33%] in the surgery group).

The incidence of pancreatic fistulas was lower in the endoscopy group than in the surgery group (table 2). All patients with pancreatic fistulas required persistent drainage during follow-up and nine (60%) of these patients (one patient in the endoscopy group and eight in the surgery group) underwent an additional endoscopic retrograde cholangiopancreatography with pancreatic sphincterotomy or stent placement. At 6-month follow-up, we observed no differences regarding exocrine and endocrine insufficiency, biliary strictures, and wound infections (table 2).

Mean length of hospital stay was 16 days shorter in the endoscopy group compared with the surgery group (table 2). 22 (43%) patients in the endoscopy group and 24 (51%) patients in the surgery group were treated with catheter drainage only (table 2). The remaining patients underwent necrosectomy, occurring sooner in the endoscopy group compared with the surgery group (table 2). More necrosectomy procedures were done in the endoscopy group compared with the surgery group. We observed no difference in the median number of interventions (drainage or necrosectomy) between groups (table 2).

The most common adverse events were pneumonia (16 [31%] patients in the endoscopy group vs nine [19%] in the surgery group), bacteraemia (11 [22%] vs six [13%]), ascites (seven [14%] vs eight [17%]), urinary tract infection (six [12%] vs four [9%]), cholecystitis or cholangitis (four [8%] vs three [6%]), and atrial fibrillation (three [6%] vs two [4%]). All adverse events are listed in the appendix (pp 21–22).

Correction for trends in baseline characteristics (ie, chronic renal insufficiency, systemic inflammatory response syndrome, and modified multiple organ dysfunction syndrome) with multivariable regression analyses did not affect the results (appendix p 26). Predefined subgroup analyses for time of randomisation and institution showed no significant differences in the

	Endoscopic step-up approach (n=51)	Surgical step-up approach (n=47)
(Continued from previous page)		
Time since onset of symptoms, days	39 (28–54)	41 (28–52)
Antibiotic treatment at randomisation	10 (20%)	9 (19%)
Tertiary referral	35 (69%)	35 (74%)
Confirmed infected necrosis¶¶¶	46 (90%)	46 (98%)

Data are mean (SD), median (IQR), or n (%). ASA=American Society of Anesthesiologists. ICU=intensive care unit. SIRS=systemic inflammatory response syndrome. APACHE=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. MODS=multiple organ dysfunction syndrome. SOFA=Sequential Organ Failure Assessment. \*Includes, among others, medication, anatomic abnormalities, and unknown aetiology. †Data missing in 34 patients. ‡Data were derived from the CT performed just before randomisation. Scores range from 0 to 10, with higher scores indicating more extensive pancreatic necrosis and extrapancreatic collections. §Data were based on maximum values during the 24 h before randomisation unless stated otherwise. ¶SIRS was defined according to the consensus-conference criteria of the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. ||Scores range from 0 to 71, with higher scores indicating more severe disease. \*\*Scores range from 0 to 8, with higher scores indicating more severe disease. ††Scores range from 0 to 24, with higher scores reflecting more severe organ dysfunction. ‡‡Data missing in 10 patients. §§Data missing in two patients. ¶¶¶Confirmed infected necrosis was defined as a positive culture of pancreatic or extrapancreatic necrotic tissue obtained by fine-needle aspiration or from the first drainage procedure or operation, or the presence of gas in the collection on contrast-enhanced CT.

**Table 1: Baseline characteristics**

primary endpoint (appendix p 12). We found no differences in outcome in the subgroup of patients with organ failure at randomisation or after correction for imbalances in baseline in this subgroup. Additional per-protocol analyses did not affect the results, except that persistent cardiovascular organ failure no longer differed between groups (appendix pp 13–14).

The mean costs of the index interventions (ie, all drainage and necrosectomy procedures) were €3785 in the endoscopy group and €2851 in the surgery group, with a mean difference of €934 (BCa 95% CI –€82 to €2097). The mean total costs per patient from randomisation until 6-month follow-up were €60 228 for the endoscopic step-up approach and €73 883 for the surgical step-up approach. The resulting mean difference of –€13 655 (–€35 782 to €10 836) per patient was not significant.

The number of QALYs gained for the endoscopy group was 0.2788 (BCa 95% CI 0.2458 to 0.3110) compared with 0.2988 (0.2524 to 0.3398) for the surgery group. The mean difference was –0.0199 (–0.0732 to 0.0395). The savings per loss of a single QALY were €684 455. The probability of the endoscopic step-up approach being cost-effective is 0.896 at a societal willingness-to-pay level of €50 000 per QALY (see appendix pp 15–20 for details of the cost analysis).

## Discussion

This randomised superiority trial showed that the endoscopic step-up approach was not superior to the surgical step-up approach in reduction of major complications or death in patients with infected necrosis. However, our results showed a benefit in secondary endpoints of endoscopic treatment.

Our results are not in line with a previous small randomised controlled trial,<sup>7</sup> a systematic review,<sup>8</sup> and

	Endoscopic step-up approach (n=51)	Surgical step-up approach (n=47)	Relative risk (95% CI)	p value
<b>Primary endpoint</b>				
Major complications or death*	22 (43%)	21 (45%)	0.97 (0.62–1.51)	0.88
<b>Secondary endpoints</b>				
New-onset organ failure†				
Pulmonary	4 (8%)	7 (15%)	0.53 (0.16–1.68)	0.27
Persistent pulmonary	4 (8%)	5 (11%)	0.74 (0.21–2.58)	0.63
Cardiovascular	3 (6%)	9 (19%)	0.31 (0.09–1.07)	0.045
Persistent cardiovascular	2 (4%)	8 (17%)	0.23 (0.05–1.03)	0.032
Renal	2 (4%)	6 (13%)	0.31 (0.07–1.45)	0.11
Persistent renal	2 (4%)	6 (13%)	0.31 (0.07–1.45)	0.11
Single organ failure	7 (14%)	13 (28%)	0.50 (0.22–1.14)	0.087
Persistent single organ failure	6 (12%)	11 (23%)	0.50 (0.20–1.25)	0.13
Multiple organ failure	2 (4%)	6 (13%)	0.31 (0.07–1.45)	0.11
Persistent multiple organ failure	2 (4%)	5 (11%)	0.37 (0.08–1.81)	0.20
Bleeding (requiring intervention)	11 (22%)	10 (21%)	1.01 (0.47–2.17)	0.97
Perforation of a visceral organ or enterocutaneous fistula (requiring intervention)	4 (8%)	8 (17%)	0.46 (0.15–1.43)	0.17
Incisional hernia	0	1 (2%)	..	0.30
Death	9 (18%)	6 (13%)	1.38 (0.53–3.59)	0.50
<b>Other endpoints‡</b>				
Pancreatic fistula	2/42 (5%)	13/41 (32%)	0.15 (0.04–0.62)	0.0011
Exocrine insufficiency				
Use of enzymes	16/42 (38%)	13/41 (32%)	1.20 (0.66–2.17)	0.54
Fecal elastase <200 mg/g	22/42 (52%)	19/41 (46%)	1.13 (0.73–1.75)	0.58
Steatorrhoea	6/42 (14%)	7/41 (17%)	0.84 (0.31–2.28)	0.73
Endocrine insufficiency	10/42 (24%)	9/41 (22%)	1.08 (0.49–2.39)	0.84
Biliary strictures	3 (6%)	3 (6%)	0.92 (0.20–4.34)	0.92
Wound infections	2 (4%)	3 (6%)	0.61 (0.11–3.52)	0.58

(Table 2 continues on next page)

observational studies<sup>24,25</sup> suggesting clinical superiority of endoscopy. Several possible explanations exist for the differing outcome. First, observational studies have a risk of confounding by indication and most of these studies did not have a well defined study protocol or clearly described treatment algorithms. Furthermore, patients with sterile collections were also included in some of these studies, which could have led to comparisons of less severe cases with patients with infected necrosis. In our trial, inclusion criteria were strict and were confirmed by an expert panel.

Second, in line with a previously proposed hypothesis, the previous small trial<sup>7</sup> showed that endoscopic treatment led to a less severe pro-inflammatory response and, subsequently, fewer occurrences of new organ failure compared with surgery. These results were also not confirmed in our trial. Although we did not measure the pro-inflammatory response, new-onset single organ failure as a clinical manifestation of immune response did not differ between groups. However, both cardio-

vascular and persistent cardiovascular organ failure were lower in the endoscopy group. This difference could be the result of the differing designs of both studies. The previous trial<sup>7</sup> compared an endoscopic necrosectomy with a surgical necrosectomy instead of two step-up approaches as in our trial. This trial design also explains the inclusion of more severely ill patients (ie, patients in whom percutaneous drainage failed) in the previous trial.<sup>7</sup> Moreover, 40% of the surgical patients in the previous study<sup>7</sup> received open necrosectomy as opposed to VARD, whereas in our trial no patients underwent an open necrosectomy. This difference is important because open necrosectomy is thought to be associated with more complications than is VARD.

Third, patients in our trial were more severely ill than those included in the previous trial<sup>7</sup> in terms of ICU stay, presence of systemic inflammatory response syndrome, single or multiple organ failure at randomisation, and the high percentage of patients with confirmed infected necrosis compared with the patients included in previous observational studies.

Finally, our sample size could still have been too small. The number of patients needed was based on the results of small, mostly observational studies. A small sample size might therefore have overestimated the effect of endoscopic treatment.

51% of surgical patients were successfully treated with catheter drainage only. This result is higher than the 35% successfully treated in a previous randomised trial,<sup>4</sup> but comparable with a published systematic review.<sup>6</sup> We found that more than 40% of patients in the endoscopy group were also successfully treated with endoscopic drainage only without additional necrosectomy. Previous research has identified male sex, multiple organ failure, increasing percentage of pancreatic necrosis, and heterogeneity of the collection as negative predictors for success of percutaneous catheter drainage in infected necrotising pancreatitis.<sup>26</sup> The total number of necrosectomy procedures in both treatment groups are in line with published data.<sup>4,7</sup>

During the inclusion period, 37 (14%) of 260 patients were excluded because either the endoscopic or surgical approach was deemed not possible. As with percutaneous drainage, endoscopic drainage was feasible in almost all patients included (96%). 14 (27%) of 51 patients in the endoscopy group needed additional percutaneous catheter drainage mostly when necrosis was extending down retroperitoneally into the pelvis. Despite the need for additional percutaneous drainage, the incidence of pancreatic fistulas was significantly lower in the endoscopy group. All recorded pancreatic fistulas were external (ie, pancreaticocutaneous fistulas). These fistulas might account for serious morbidity (ie, pain, loss of pancreatic juices), additional interventions, extended hospital stay, and intensified follow-up. So-called internal pancreatic fistulas probably also occurred in the endoscopy group. These internal fistulas, how-

ever, are deemed less clinically relevant than external pancreatic fistulas.

The interval between the first drainage and first necrosectomy was notably shorter in the endoscopy group than in the surgery group. This result could be due to a potentially higher threshold in the surgery group to proceed to VARD after catheter drainage compared with the threshold in the endoscopy group to proceed to endoscopic necrosectomy. Additional necrosectomy after endoscopic drainage is a relatively small step, done by the same specialist via the same route. The step from catheter drainage to VARD in the surgery group was larger, with the surgeon performing the minimally invasive surgical necrosectomy after previous drainage done by the radiologist. Furthermore, compared with the endoscopy group, drains in the surgery group were more often repositioned and upsized, and multiple drains were placed more often.<sup>27</sup> This argument is supported by the difference in patients treated with solely catheter drainage in the surgery group between a previous trial<sup>4</sup> (35%) and our current study (50%), indicating more extensive and better drainage in our study. Moreover, percutaneous drains have a larger diameter and potentially clog less frequently than do endoscopic catheters. These aspects of the surgical step-up approach might have resulted in a prolonged effect of percutaneous drainage, delay of necrosectomy, and, subsequently, prolonged hospital stay.

During the course of the trial, short lumen-apposing fully-covered metal stents were introduced into the medical armatorium, which are gaining popularity in endoscopic treatment. The larger diameter compared with the plastic pigtail stents that were used in this trial potentially leads to better drainage and, hypothetically, fewer necrosectomies. Disadvantages might be migration of the stent, bleeding, perforation, and stent overgrowth.<sup>28–31</sup> In view of insufficient evidence of significant benefit of metal stents over plastic pigtail stents, we decided to use the well studied pigtail stents during the entire study.

Our study has some limitations. First, as mentioned, our sample size was still relatively small. However, because no trends for differences in mortality were seen, a larger trial is unlikely to find a significant difference in mortality. Second, almost one third of patients in the endoscopy group underwent additional percutaneous drainage. Because this was a pragmatic trial, percutaneous drainage was allowed, as would be done in clinical practice in these patients. Third, follow-up was 6 months after randomisation. This length could be too short to detect further benefits or complications of the endoscopic step-up approach on the long term.

Treatment of infected necrosis is complex and mortality remains high despite treatment techniques becoming progressively less invasive and more tailored. In clinical practice, the endoscopic step-up approach is gaining popularity alongside the surgical step-up approach. Our

	Endoscopic step-up approach (n=51)	Surgical step-up approach (n=47)	Relative risk (95% CI)	p value
(Continued from previous page)				
<b>Health-care use</b>				
Median number of interventions <sup>§</sup>	3 (2–6)	4 (2–6)	..	0.35
Drainage procedures <sup>¶</sup>	1 (1–3)	3 (1–5)	..	0.0041
Necrosectomies <sup>  </sup>	2 (1–4)	1 (1–1)	..	0.0004
Number of necrosectomies	..	..	..	0.0062
0	22 (43%)	24 (51%)	0.84 (0.55–1.29)	..
1	9 (18%)	18 (38%)	0.46 (0.23–0.92)	..
2	8 (16%)	3 (6%)	2.46 (0.69–8.72)	..
≥3	12 (24%)	2 (4%)	5.53 (1.31–23.42)	..
Additional percutaneous drainage in the endoscopy group	14 (27%)	..	..	..
Additional VARD procedure in the endoscopy group	2 (4%)	..	..	..
Additional endoscopic drainage in the surgical group	..	2 (4%)	..	..
Additional endoscopic necrosectomy in the surgical group	..	0	..	..
Days between first drainage and first necrosectomy				
Median (range)	10 (5–16)	23 (9–62)	..	0.013
Mean (SD)	14 (14)	33 (30)	..	..
Days in ICU within 6 months of randomisation**				
Median (IQR)	0 (0–3)	2 (0–11)	..	..
Mean (SD)	13 (31)	13 (21)	..	0.31
Days in hospital within 6 months of randomisation				
Median (IQR)	35 (19–85)	65 (40–90)	..	..
Mean (SD)	53 (47)	69 (38)	..	0.014
Data are n (%), mean (SD), or median (IQR) unless otherwise stated. Relative risk is reported for dichotomous variables for the endoscopic step-up approach as compared with the surgical step-up approach. ICU=intensive care unit. VARD=video-assisted retroperitoneal debridement. *Multiple events in the same patient were considered as one endpoint. †Organ failure occurring after randomisation and not present 24 h before randomisation. ‡Patients were assessed 6 months after randomisation; patient deaths were excluded. §This category included all drainage procedures (endoscopic or percutaneous) and necrosectomies (endoscopic or VARD) as part of the endoscopic or surgical step-up approach. ¶This category included primary drainage procedures (endoscopic or percutaneous) as part of the endoscopic or surgical step-up approach and additional drainage procedures before and after necrosectomy in both treatment groups.   This category included all necrosectomies (endoscopic or VARD procedure) as part of the endoscopic or surgical step-up approach. **For patients not present in ICU 24 h before randomisation.				
<b>Table 2: Primary and secondary endpoints according to the intention-to-treat analysis</b>				

study has shown that both approaches are valid treatment options, although an important clinical advantage of the endoscopic approach is the reduction in external pancreatic fistulas and hospital stay. In our view, patients with infected necrosis should be treated in tertiary referral centres by multidisciplinary teams where both the endoscopic and surgical step-up approach are available, because a combined approach might be required in some patients. Based on current findings, the first step of step-up treatment will most likely be endoscopic, if several options are available. In the future, a tailored approach based on patient characteristics, location of collections, and degree of encapsulation will probably become the new standard.

In conclusion, this multicentre randomised trial did not show the hypothesised superiority of the endoscopic step-up approach in reducing major complications or death in patients with infected necrosis, although the number of pancreatic fistulas and total hospital stay were lower in the endoscopy group.

#### Contributors

SvB did the statistical analysis and drafted the manuscript. MGD supervised the economic evaluation. HCvS, JvG, OJB, MGB, HGG, MGD and PF co-authored the manuscript. SvB, HCvS, MGB, OJB, RPV, MGD, MAB, MJB, TLB, RT, HGG, and PF contributed to designing of the study before and during several meetings of the Dutch Pancreatitis Study Group. SvB, HCvS, RPV, and MGD calculated the sample size. SvB and JvG coordinated the study during inclusion. All authors critically assessed the study design or included patients in the study and edited, read, and approved the final manuscript.

#### Collaborators

Eric R Manusama (Department of Surgery, Medical Centre Leeuwarden, Leeuwarden, Netherlands); Mohammed Hadithi (Department of Gastroenterology, Maasstad Hospital, Rotterdam, Netherlands); Camiel Rosman (Department of Surgery, Canisius-Wilhelmina Hospital, Nijmegen, Netherlands); Alexander F Schaapherder (Department of Surgery, Leiden University Medical Centre, Leiden, Netherlands); Erik J Schoon (Department of Gastroenterology, Catharina Hospital, Eindhoven, Netherlands).

#### Declaration of interests

We declare no competing interests.

#### Acknowledgments

The Dutch Digestive Disease Foundation (Maag Lever Darm Stichting, grant number WO 09-45), Fonds NutsOhra (grant number 1101-108), and the Netherlands Organization for Health Research and Development Health Care Efficiency Research programme (ZonMw, grant number 837004008) financially supported this trial.

#### References

- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; **62**: 102–11.
- Banks PA, Freeman ML, for the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 2379–400.
- van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011; **141**: 1254–63.
- van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1491–502.
- Working Group IAPAPAAPG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; **13** (suppl 2): e1–15.
- van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, et al. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2011; **98**: 18–27.
- Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA* 2012; **307**: 1053–61.
- van Brunschot S, Fockens P, Bakker OJ, et al. Endoscopic transluminal necrosectomy in necrotising pancreatitis: a systematic review. *Surg Endosc* 2014; **28**: 1425–38.
- van Brunschot S, van Grinsven J, Voermans RP, et al. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711]. *BMC Gastroenterol* 2013; **13**: 161.
- Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002; **2**: 565–73.
- van Santvoort HC, Besselink MG, Horvath KD, et al. Videoscopic assisted retroperitoneal debridement in infected necrotizing pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2007; **9**: 156–59.
- Bausch D, Wellner U, Kahl S, et al. Minimally invasive operations for acute necrotizing pancreatitis: comparison of minimally invasive retroperitoneal necrosectomy with endoscopic transgastric necrosectomy. *Surgery* 2012; **152** (suppl 1): S128–34.
- Charnley RM, Lochan R, Gray H, O'Sullivan CB, Scott J, Oppong KE. Endoscopic necrosectomy as primary therapy in the management of infected pancreatic necrosis. *Endoscopy* 2006; **38**: 925–28.
- Coelho D, Ardengh JC, Eulalio JM, Manso JE, Monkemuller K, Coelho JF. Management of infected and sterile pancreatic necrosis by programmed endoscopic necrosectomy. *Dig Dis* 2008; **26**: 364–69.
- Escourrou J, Shehab H, Buscail L, et al. Peroral transgastric/transduodenal necrosectomy: success in the treatment of infected pancreatic necrosis. *Ann Surg* 2008; **248**: 1074–80.
- Gardner TB, Chahal P, Papachristou GI, et al. A comparison of direct endoscopic necrosectomy with transmural endoscopic drainage for the treatment of walled-off pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc* 2009; **69**: 1085–94.
- Gardner TB, Coelho-Prabhu N, Gordon SR, et al. Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: results from a multicenter US series. *Gastrointest Endosc* 2011; **73**: 718–26.
- Papachristou GI, Takahashi N, Chahal P, et al. Peroral endoscopic drainage/debridement of walled-off pancreatic necrosis. *Ann Surg* 2007; **245**: 943–51.
- Rische S, Riecken B, Degenkolb J, Kayser T, Caca K. Transmural endoscopic necrosectomy of infected pancreatic necroses and drainage of infected pseudocysts: a tailored approach. *Scand J Gastroenterol* 2013; **48**: 231–40.
- Schrover IM, Weusten BL, Besselink MG, et al. EUS-guided endoscopic transgastric necrosectomy in patients with infected necrosis in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2008; **8**: 271–76.
- Seewald S, Groth S, Omar S, et al. Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm (videos). *Gastrointest Endosc* 2005; **62**: 92–100.
- Seifert H, Biermer M, Schmitt W, et al. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicenter study with long-term follow-up (the GEPARD Study). *Gut* 2009; **58**: 1260–66.
- Voermans RP, Veldkamp MC, Rauws EA, et al. Endoscopic transmural debridement of symptomatic organized pancreatic necrosis (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007; **66**: 909–16.
- Kumar N, Conwell DL, Thompson CC. Direct endoscopic necrosectomy versus step-up approach for walled-off pancreatic necrosis: comparison of clinical outcome and health care utilization. *Pancreas* 2014; **43**: 1334–39.
- Trikudanathan G, Attam R, Arain MA, Mallory S, Freeman ML. Endoscopic interventions for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2014; **109**: 969–81.
- Hollemaans RA, Bollen TL, van Brunschot S, et al. Predicting success of catheter drainage in infected necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 2016; **263**: 787–92.
- van Grinsven J, van Brunschot S, Bakker OJ, et al. Diagnostic strategy and timing of intervention in infected necrotizing pancreatitis: an international expert survey and case vignette study. *HPB (Oxford)* 2016; **18**: 49–56.
- Attam R, Trikanathan G, Arain M, et al. Endoscopic transluminal drainage and necrosectomy by using a novel, through-the-scope, fully covered, large-bore esophageal metal stent: preliminary experience in 10 patients. *Gastrointest Endosc* 2014; **80**: 312–18.
- Bang JY, Hawes R, Bartolucci A, Varadarajulu S. Efficacy of metal and plastic stents for transmural drainage of pancreatic fluid collections: a systematic review. *Dig Endosc* 2015; **27**: 486–98.
- Bang JY, Varadarajulu S. Management of walled-off necrosis using the multiple transluminal gateway technique with the Hot AXIOS System. *Dig Endosc* 2016; **28**: 103.
- Siddiqui AA, Kowalski TE, Loren DE, et al. Fully covered self-expanding metal stents versus lumen-apposing fully covered self-expanding metal stent versus plastic stents for endoscopic drainage of pancreatic walled-off necrosis: clinical outcomes and success. *Gastrointest Endosc* 2016; **85**: 758–65.