# Pankreas

Gastrohighlights 2013 Wien

Rainer Schöfl

KH der Elisabethinen Linz

- Akute Pankreatitis (aP)
- Chronische Pankreatitis (cP)
- Pankreastumore (Paca)

Lipid modifying therapies and risk of pancreatitis: a metaanalysis Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P et al. JAMA 2012; 308: 804-11



- fraglicher Zusammenhang aus früheren Studien
- 28 Studien (16 RCT mit Placebo- oder Standardtherapie, 113.800 Pat.; 4,1a) zu kardiovaskulären Endpunkten mit >1.000 Teilnehmern und >1a Beobachtung

	Verum	Placebo	RR	þ
Statine	134	175	0,77 (0,62-0,97)	0,03
Fibrate	84	60	1,39 (1,00-1,95)	0,053

Pancreas 2013; 42(1): 88-91

Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis

Li J, Xue GJ, Liu YL, Javed MA, Zhao XL, Wan MH, Chen GY, Altaf K, Huang W, Tang WF

- safety and efficacy of early oral refeeding (EORF) in patients with mild acute pancreatitis, randomized, controlled trial
- EORF (75) started oral feeding once they felt hungry compared with routine oral refeeding (RORF) (74)



no significant difference in adverse gastrointestinal events

Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis Bakker OJ, van Santvoort HC, Hagenaars JC et al. Br J Surg 2011; 98: 1446-54

2012

308 milde biliäre Pankreatitis

267 CHE indiziert

18 sofort CHE

108 sofort EPT, 141 keine EPT

Holländische Leitlinie:

CHE innerhalb des KH-Aufenthalts oder weniger als 3 Wochen nach Entlassung

53,2% leitlinienkonform behandelt

249 wurden nach E nachverfolgt

34 Wiederaufnahmen wegen biliärer Probleme, davon 24 biliäre Pankreatitis

8 trotz EPT, 26 ohne EPT, RR 0,51 (0,27-0,94)

188 (75%) nach Ø 6 Wochen CHE

8/206 (3,9%) biliäre Ereignisse innerhalb median 31 Wo nach CHE

Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review van Baal MC, Besselink MGH, Bakker OJ et al.
Ann Surg 2012; 255: 860-6

998 Patienten nach biliärer Pankreatitis

frühe CHE 483

CHE nach 40d 515

biliäre Komplikationen

0

95

EPT + 10%

EPT – 24%

Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review van Baal MC, Besselink MGH, Bakker OJ et al.
Ann Surg 2012; 255: 860-6

- 998 Pat. in 8 Kohortenstudien und 1 RCT
- im Intervall bis zur OP 0 vs. 95 (18%) biliäre Komplikationen: biliäre Pankreatitis: 43, akute Cholezystitis: 17; Gallekoliken: 35
- eine ERCP & EPT schützt teilweise: 10% vs 24%; biliäre Pankreatitis 1% vs. 9%
- Komplikationen, Konversionen und Mortalität gleich für sofortige und verzögerte Operation

## Natural history following the first attack of acute pancreatitis Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI Am J Gastroenterol 2012; 107: 1096-103

- Wie oft kommt es zum Rezidiv und zur chronischen Pankreatitis? Hängt es von der Ätiologie ab?
- 7456 Pat. m. erster akuter Pankreatitis (Pennsylvania),
   58+/-20a, 45% männlich, 80% weiß
- 28% biliär, 19% alkoholisch, 36% idiopathisch
- nach median 40 Monate: aP 22%, cP 12,8%
- Risikofaktoren für Rezidiv: Alkohol, Nikotin, Rezidive, Intervall zur OP bei biliärer Genese

Pancreatic exocrine function and morphology following an episode of acute pancreatitis

Xu Y, Wu D, Zeng Y, Wang X Pancreas 2012; 41: 922-927



- definiert man PEI als Stuhlelastase <200μg/g, so haben</li>
  - 60,5% nach schwerer aP
  - 39,5% nach leichter aP eine PEI.
- bis zu 5a dauerte es bis zur Normalisierung.
- Ätiologie (Alkohol) hatte keinen Einfluss.
- Gangweite größer nach Pankreatitis, korreliert mit chronischen Schmerzproblemen

The causes and outcome of acute pancreatitis associated with serum lipase >10.000U/l
Cornett DD, Spier BJ, Eggert AA, Pfau PR (Wisconsin)
Dig Dis Sci 2011; 56: 3376-81

- 114 Patienten mit akuter Pankreatitis (aP) und Serumlipase
   >10.000U/l und Kontrollen mit aP und Lipase <10.000</li>
- Die Höhe der Lipase korrelierte nicht mit Schweregrad der aP

Ursache	Lipase <10.000U/I	Lipase >10.000U/I	р
biliär	34%	68%	<0,0001
traumatisch (ERCP)	10%	14%	
idiopathisch	23%	10%	
alkoholisch	14%	1 Pat.	<0,0001

 Serumlipase >10.000 hat einen PPV für biliär von 80% und einen NPV für alkoholisch von 99% Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study.

Sadr-Azodi O, Andren-Sandberg A, Orsini N, Wolk A

Gut 2012; 61: 262-7



- Zusammenhang Rauchen und cP und Paca bekannt, mit akuter Pankreatitis unbekannt
- 84667 Individuen in Schweden über 12a; Fragebogen für Rauch- und Trinkgewohnheiten
- 541 akute erste Pankreatitiden, 44% biliär
- nicht-biliäre Pankreatitis:
  - aktive Raucher mit >20 pack-years: RR 2,29 (1,63-3,22), p<0,01</p>
  - Alkohol >400g/Mo: RR 4,12 (1,98-8,60), p<0,01</p>
- Risikofaktor Rauchen:
  - Dauer des Rauchens wichtiger als Intensität
  - nach 20 Jahren Karenz wieder aufgehoben

Severe acute pancreatitis during pregnancy: 11 years experience from a surgical intensive care unit

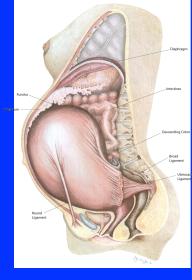
Geng Y, Li W, Sun L et al. Dig Dis Sci 2011; 56: 3672-7

- Erfahrungen an 18 Patientinnen in China
- 11 Nullipara, 16 im dritten Trimester
- Pankreaserkrankungen:

-	Biliäre aP	7
_	aP durch Hypertriglyceridämie	5
_	aP mit Gallensteinen und Hypertriglyceridämie	4
_	Idiopathische aP	2

## Events:

- Vorzeitige Wehen 7
- Totgeburt bzw. Abort 6
- Tod der Mutter 0



# Fazit 1

- Lipidsenker haben differenzierte auslösende Wirkung auf aP
- Je rascher CHE nach abgeklungener biliärer Pankreatitis, desto besser
- Drei Jahre nach erster akuter Pankreatitis hatten ca. 20% ein Rezidiv und ca. 10% entwickelten eine cP
- Exokrine Funktionsstörungen nach aP sind häufig (40-60%) und können lange (5a) bis zur Restitution brauchen
- Lipase >10.000 spricht für biliäre und gegen alkoholtoxische Genese einer aP
- Rauchen verdoppelt, Alkohol vervierfacht das Risiko einer aP
- aP ist ein seltenes Problem in der späten Schwangerschaft und vorwiegend biliär oder metabolisch bedingt

Surgery 2013; 153(3): 357-64

Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: a multicenter retrospective analysis.

Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T, Tokunaga S, Shimosegawa T, Fukuoka

- incidence of pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis in Japan and factors associated with the risk
- retrospective study, min. 2 years of follow-up, 22 centers
- standardized incidence ratio of pancreatic cancer 11.8 (7.1-18.4),
   after surgery for cP hazard ratio 0.11; (0.0014-0.80); p = .03
- patients who continued to drink alcohol after diagnosis of chronic pancreatitis: hazard ratio 5.07; (1.13-22.73); p = .03
- surgery for chronic pancreatitis may inhibit the development of pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis

Clinical differences between mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer
Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K
Scand J Gastroenterol 2012; 47: 607-13



- wichtige DD: AIP Paca
- 5% "Fehldiagnosen" einer AIP in den OP-Präparaten
- 36 Patienten mit raumfordernder AIP vs. 60 Patienten mit nicht-metastasiertem Paca:
  - Parameter mit 100% Spezifität:
  - Parameter mit 90% Spezifität:

Clinical differences between mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer

Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K Scand J Gastroenterol 2012; 47: 607-13

- Parameter mit 100% Spezifität:
  - kapselartige Begrenzung im CT
  - diskontinuierliche Gangläsionen
  - Gammaglobuline >2g/dl
  - Beteiligung extrapankreatischer Organe (Gallenwege, retroperitoneale Fibrose, Speicheldrüsen)
  - EUS-FNA mit Histo
- Parameter mit 90% Spezifität:
  - Gammaglobuline > 1,8g/dl
  - IgG4 > 135mg/dl
  - Pankreasgang <5mm</p>

Comparison of clinical findings between histologically confirmed type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis

Song TJ, Kim JH, Kim MH et al.

J Gastroenterol Hepatol 2012; 27: 700-8

- Typ 1 (lymphoplasmozytär sklerosierend asiatisch),
   Typ 2 (idiopathisch duktozentrisch westlich)
- 120 Pat. m. AIP, 52 histologisch gesichert (37 Typ 1, 15 Typ 2)
- MRCP, CT und ERCP ohne Unterschiede, Tx-Ansprechen gleich

	Typ 1	Typ 2	p-Wert
Alter	61a	34a	<0,05
schwere Schmerzen	13,5%	60%	<0,05
akute Pankreatitis	2,7%	40%	<0,05
schmerzloser Ikterus	67,6%	33,3%	<0,05
Colitis ulcerosa	0%	33,3%	<0,05

Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTIPICIPATE study
Siriwardena AK, Mason JM Sheen AJ et al.
Gastroenterology 2012; 143: 655-63



- doppelblinder RCT
- 70 Patienten mit schmerzhafter chronischer Pankreatitis, v.a. alkoholtoxisch
- ein Monat wash-out, dann 6 Monate Therapie
- HZP: Schmerzscore (0-10)
- NZP: viele andere Scores, Antioxidantienspiegel,
   Opiatverbrauch, Nebenwirkungen
- - 2,33 vs. -1,97, **Unterschied 0,36 (-1,44- +0,72)**, p = **0,509**
- alle anderen Parameter (LQ) ohne Trends oder Signifikanz
- hohe Serumspiegel von Vitaminen und Se in der Antioxidantiengruppe

# Fazit 2

- Eine frühzeitige Resektion bei cP könnte das Malignomrisiko reduzieren
- Die Differentialdiagnose AIP Paca bleibt schwierig (5% falsch positive) – Kriterien der DD werden gesucht
- Klinische Unterschiede zwischen den zwei Typen der AIP 1 und 2 in Korea
- Antioxidantien helfen nicht gegen Schmerzen bei cP
- Hereditäre Pankreatitis

Pancreatic cancer risk and levels of trace elements Amaral AFS, Porta M, Silverman DT et al. Gut 2012; 61: 1583-8

- Assoziation Paca und Rauchen bekannt, als Ursache Cadmium und Arsen diskutiert
- 118 Paca und 399 Kontrollen in Ostspanien
- Zehennägel schneiden & Spektroskopie



## oberste Quartile vs. Rest:

	OR	p
Cadmium	3,58	0,000005
Arsen	2,02	0,009
Blei	6,26	0,00003
Selen	0,05	0,0000000008
Nickel	0,27	0,0002

Ann Epidemiol 2013; 23(3): 124-8 Nutrient-based dietary patterns and pancreatic cancer risk. Bosetti C, Bravi F, Turati F, Edefonti V, Polesel J, Decarli A, Negri E, Talamini R, Franceschi S, La Vecchia C, Zeegers MP

- 326 pancreatic cancer cases and 652 frequency-matched controls
- validated and reproducible food frequency questionnaire

	OR
Fleisch	2.03
Stärke	1.69
Ungesättigte Fette	1.13
Vitamine & Fasern	0.55

• ... a diet characterized by a high consumption of meat and other animal products, as well as of (refined) cereals and sugars, is positively associated with pancreatic cancer risk, whereas a diet rich in fruit and vegetables is inversely associated ...

Intake of fruits and vegetables and risk of pancreatic cancer in a pooled analysis of 14 cohort studies
Koushik A, Spiegelman D, Albanes D et al.
Am J Epidemiol 2012; 176: 373-86



2.212 Paca/862.584 beobachtete Personen; 7-20a beobachtet

## Multivariate Analyse:

	RR/100g/d mehr
Obst und Gemüse	1,01
Obst	1,01
Gemüse	1,02

### HPB 2013; 15(1): 49-60

A contemporary analysis of survival for resected pancreatic ductal adenocarcinoma. Lewis R, Drebin JA, Callery MP, Fraker D, Kent TS, Gates J, Vollmer CM Jr., Philadelphia

- Überleben nach Resektion eines duktalen Adenokarzinoms des Pankreas scheint sich zu verbessern
- Analyse von 424 Resektionen an zwei Institutionen (2001-2011)
- 30/90-Tage Mortalität 0.7%/1.7%

	medianes Überleben	5-J-Überleben
alle	21.3 Mo	23%
R0/N0/M0	37.3 Mo	40%

### HPB 2013; 15(1): 49-60

A contemporary analysis of survival for resected pancreatic ductal adenocarcinoma. Lewis R, Drebin JA, Callery MP, Fraker D, Kent TS, Gates J, Vollmer CM Jr., Philadelphia

- 76% erhielten adjuvante Therapie
- Patienten mit schweren Komplikationen überlebten langfristig gleich häufig wie jene ohne Komplikationen
- Ältere (>75) hatten ähnliches Überleben wie Jüngere
- unabhängige günstige Prognosefaktoren:
  - R0 Resektion
  - keine Transfusionen während OP
  - G1/G2 Grading
  - keine lymphovaskuläre Invasion
  - kleinere Tumore
  - adjuvante Therapie

# Fazit 3

- Cadmium, Arsen und Blei sind positiv, Selen und Nickel sind invers mit Paca assoziiert
- Fleisch und Stärke scheinen Paca zu begünstigen, Vitamine und Ballaststoffe zu verhindern
- in einer anderen Studie scheinen Obst- und Gemüsekonsum keinen Einfluss auf Paca-Inzidenz zu haben
- Überleben nach Resektion eines Paca scheint besser zu werden, v.a. in günstigen Subgruppen



# Screening for pancreatic cancer in a high risk cohort: an 8-year experience Al Sukhny W, Borgida A, Rothenmund H et al. (Toronto) J Gastrointest Surg 2012; 16: 771-83

- 2003-2011; prospektive Kohortenstudie
- 262 Pat. mit familiärem Risiko (Mutation oder Familiengeschichte) jährlich mit MR untersucht, median 4,2a beobachtet
- 84 (32%) verdächtige Befunde:
  - Pankreaskarzinom 3 2 metastasiert, 1 operiert und sekundär metastasiert
  - NET 1 operiert
  - IPMN 15 2 operiert
  - Zysten 65 ohne Veränderungen, daher belassen

Outcomes of primary surveillance for intraductal papillary mucinous neoplasms Cauley CE, Waters JA, Dumas RP et al.

J Gastrointest Surg 2012; 16: 258-66

- Natürlicher Verlauf des IPMN wenig erforscht
- 522 Pat. m. IPMN, stratifiziert nach high- und low-risk (Hauptgang, Knötchen, HGD)
- 174x OP, 292 überwacht (davon 244 low-risk) für median 35 Monate
- 30 low-risk-Patienten entwickelten Kriterien für OP, 28 wurden operiert (27 LGD, 1 HGD), 2 initial als low-risk eingestufte Patienten entwickelten fortgeschrittenes Paca
- von 48 Pat. mit high-risk Kriterien, die initial nicht reseziert wurden (Alter, Komorbidität, Wunsch), wurden 9 später doch operiert und 13 verstarben, jedoch nur 2 an einem Pankreasmalignom

Outcomes of primary surveillance for intraductal papillary mucinous neoplasms Cauley CE, Waters JA, Dumas RP et al.

J Gastrointest Surg 2012; 16: 258-66

- Low-risk IPMN haben sehr niedriges Risiko
- High-risk IPMN haben schlechte Prognose, aber nur zum kleineren Teil wegen Pankreasmalignomen (Selektion, weil nicht operiert ?)

## An overview of hereditary pancreatitis Rebours V, Lévy P, Ruszniewski P Dig Liver Dis 2012; 44: 8-15

- Prävalenz bei uns (F): 0,3/100.000
- PRSS1-Gen auf Chromosom 7; autosomal dominant mit 80%
   Penetranz, mehr als 30 verschiedene Mutationen beschrieben
- Mutationen (z.B. R122H, N29I, A16V...) ohne Einfluss auf individuellen Verlauf
- Klinischer Beginn meist vor 10; aP und cP
- PEI bei 34% im mittel mit 29, DM3c bei 26% im mittel mit 38
- Paca mit 50 bei 10%, mit 75 bei 53,5%, stark abhängig ob man zusätzlich raucht



