

Gastrohighlights 2016 Wien

# Pankreas

Rainer Schöfl / Michael Häfner

Linz / Wien

# Interessenskonflikte

- Vortragshonorare
- abteilungsbezogene Forschungsförderung

- Akute Pankreatitis
- Chronische Pankreatitis
- Prämaligne und maligne Tumore

# Akute Pankreatitis

N Engl J Med. 2012 Apr 12;366(15):1414-22. doi: 10.1056/NEJMoa1111103.

**A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis.**

Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. U.S. Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE)

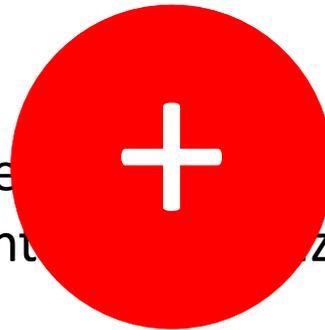
**METHODEN:**

... **unmittelbar nach ERCP**. Patienten wurden als **“high risk”** klassifiziert auf Basis von validierten Patient- und Prozedur-bezogenen Risikofaktoren ...

	indomethacin	Placebo	
post-ERCP-Pankreatitis	9,2%	16,9%	p = 0,005
mäßig- bis schwer	4,4%	8,8%	p = 0,03

**KONKLUSION:**

Unter Hochrisiko-Patienten für eine post-ERCP-Pankreatitis reduziert rektales Indomethacin signifikant das Auftreten dieser Komplikation.



BMC Gastroenterol 2015; 15: 85

**Rectal indomethacin versus placebo to reduce the incidence of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a controlled clinical trial**

Andrade-Dávila VF, Chávez-Tostado M, Dávalos-Cobián C et al.

- 166 Patienten mit **erhöhtem Risiko** für eine post-ERCP-Pankreatitis: 100mg rektales Indomethacin oder ein 2.6g Glycerinum aus Glycerin **unmittelbar nach der ERCP**.
- Inzidenz war **4.87%** in der Verumgruppe und **12.23%** in der Placebogruppe (p = 0.01), keine Mortalität
- absolute Risikoreduktion 15%, relative Risikoreduktion 75%, NNT 6.5 um eine Episode einer post-ERCP-Pankreatitis zu vermeiden

Dig Dis Sci 2015; 60(10): 3118-23

**Can Rectal Diclofenac Prevent Post Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis?**

Lua GW, Muthukaruppan R, Menon J

- RCT, 144 Patienten; 100mg rektal Diclofenac oder keine Intervention **unmittelbar nach ERCP bei Hochrisikopatienten**, 30d nach Entlassung nachuntersucht
- 11 Patienten (7.6%) entwickelten eine Pankreatitis in der Diclofenac-Gruppe und 4 aus der Kontrollgruppe (nicht signifikant)

Gastroenterology 2016 Apr; 150(4): 911-7

**Rectal Indomethacin Does Not Prevent Post-ERCP Pancreatitis in Consecutive Patients**

Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL et al.

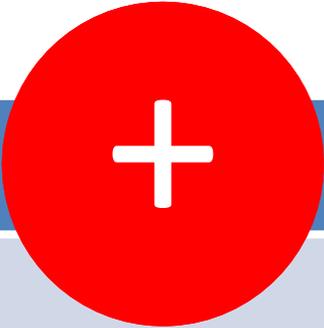
- ... ESGE Guidelines haben jüngst prophylaktisches rektales Indomethacin für alle Patienten zur ERCP empfohlen, auch jene mit nur durchschnittlichem Risiko für eine Pankreatitis.
- 449 konsekutive Patienten zur ERCP, ungefähr **70% der Kohorte hatten ein durchschnittliches Risiko** für PEP
- entweder ein einzelnes 100mg Zäpfchen rektalen Indomethacins (n = 223) oder ein Placebo-Suppositorium (n = 226) **während** der Prozedur
- ... 16 Patienten in der Indomethacin-Gruppe (**7.2%**) und 11 in der Placebogruppe (**4.9%**) entwickelten PEP (p = 0.33), vorzeitiger Abbruch
- ... rektales Indomethacin beugt PEP nicht vor ...

Lancet 2016; 387: 2293-301

**Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial.**

Luo H, Zhao L, Leung J et al.

- **universales** Indomethacin **vor ERCP** (n=1297) oder **risikostratifiziertes** Indometacin **unmittelbar nachher** (n=1303)



n = 2.600		universal	risk-stratified	p
alle		4%	8%	< 0.0001
	hohes Risiko	6%	12%	= 0.0057
	durchschnittliches Risiko	3%	6%	= 0.0003

## Main recommendations

- 1** ESGE recommends routine rectal administration of 100mg of diclofenac or indomethacin immediately before or after ERCP in all patients without contraindication. In addition to this, in the case of high risk for post-ERCP pancreatitis (PEP), the placement of a 5-Fr prophylactic pancreatic stent should be strongly considered. Sublingually administered glyceryl trinitrate or 250 µg somatostatin given in bolus injection might be considered as an option in high risk cases if nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are contraindicated and if prophylactic pancreatic stenting is not possible or successful.
- 2** ESGE recommends keeping the number of cannulation attempts as low as possible.
- 3** ESGE suggests restricting the use of a pancreatic guidewire as a backup technique for biliary cannulation to cases with repeated inadvertent cannulation of the pancreatic duct; if this method is used, deep biliary cannulation should be attempted using a guidewire rather than the contrast-assisted method and a prophylactic pancreatic stent should be placed.
- 4** ESGE suggests that needle-knife fistulotomy should be the preferred precut technique in patients with a bile duct dilated down to the papilla. Conventional precut and transpancreatic sphincterotomy present similar success and complication rates; if conventional precut is selected and pancreatic cannulation is easily obtained, ESGE suggests attempting to place a small-diameter (3-Fr or 5-Fr) pancreatic stent to guide the cut and leaving the pancreatic stent in place at the end of ERCP for a minimum of 12–24 hours.
- 4** ESGE does not recommend endoscopic papillary balloon dilation as an alternative to sphincterotomy in routine ERCP, but it may be advantageous in selected patients; if this technique is used, the duration of dilation should be longer than 1 minute.

Endoscopy 2015; 47(8): 688-95

**Appropriate time for selective biliary cannulation by trainees during ERCP--a randomized trial**

Pan Y, Zhao L, Leung J et al.

- es ist unklar, wie lange man Lernenden die Kanülierung der Papille erlaubt
- 4 Trainees an 256 Patienten mit nativer Papille, randomisiert in eine 5-Minuten- (n = 84), 10-Minuten- (n = 86) oder 15-Minuten-Gruppe (n = 86)
- Ausbildner übernahmen bei Erfolglosigkeit nach der vereinbarten Zeit

256 patients	5 minutes	10 minutes	15 minutes	
success of trainees	43,8%	75,0%	71,8%	p < 0.001
overall success	100%	96,4%	98,8%	p = 0.178
post-ERCP-pancreatitis	4	4	4	p = 0.996



Indian J Gastroenterol 2015; 34(4): 300-4

**Routine endoscopic ultrasound in moderate and indeterminate risk patients of suspected choledocholithiasis to avoid unwarranted ERCP: A prospective randomized blinded study.**

Sharma R, Menachery J, Choudhary NS, Kumar M, Puri R, Sud R

- vorheriger EUS, um nicht notwendige ERCPs bei Patienten mit mäßigem oder unbestimmtem Risiko für Choledocholithiasis zu vermeiden
- Patienten mit biliären Koliken oder akuter biliärer Pankreatitis und erhöhten Leberwerten wurden prospektiv über 12mo blind und randomisiert eingeschlossen.

		EUS	
		A (ERCP für alle)	B (ERCP bei path. EUS)
Steine		24/50 23 bestätigt	28/50
ERCPS		50	28

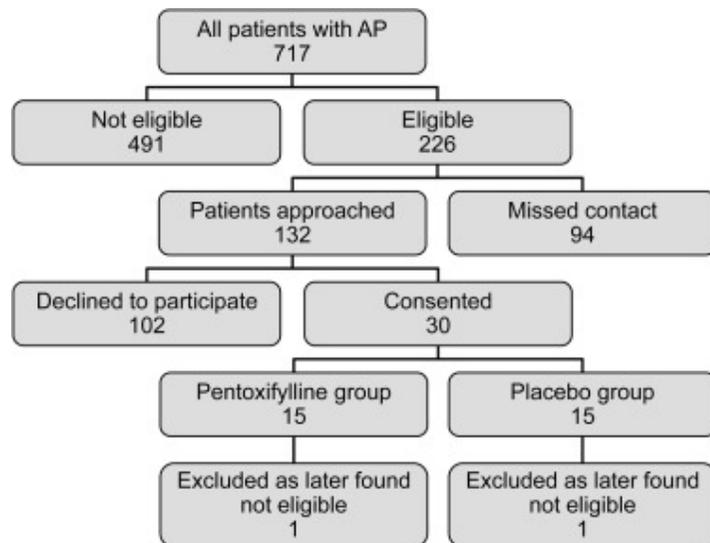
- ERCP konnte in 22 Fällen (44 %) der Gruppe B vermieden werden und niemand hatte biliäre Symptome bis 6mo follow up.

Gastroenterology 2015; 149(2): 318-20

**Pentoxifylline Treatment in Severe Acute Pancreatitis: A Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial.**

Vege SS, Atwal T, Bi Y, Chari ST, Clemens MA, Enders FT

- 28 Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis
- die Pentoxifyllingruppe (3 x 400mg p.o., Trental® et al.) hatte
  - weniger Intensive Care Unit Aufnahmen und
  - kürzere Intensive Care Unit Aufenthalte und
  - kürzere KH-Aufenthalte über 4 Tage (alle  $p < 0.05$ )



Baseline Characteristics of Patients in Pentoxifylline and Placebo Groups

	Pentoxifylline (N = 14)	Placebo (N = 14)	P value
Age, y	69 (34–87)	58 (24–82)	.20
Male sex, n (%)	8 (57)	9 (64)	>.99
BMI, kg/m <sup>2</sup>	30.2 (20.6–42.9)	32.5 (16.7–50.1)	.31
APACHE II	8.5 (3–13)	7 (1–13)	.25
SIRS score <sup>a</sup>	1 (0–2)	1 (0–2)	>.99
Necrosis on admission, n (%)	1 (7)	4 (29)	.33
Organ failure on admission	0	0	–
TNF- $\alpha$	1.75 (0.83–4.6)	1.65 (0.83–48.8)	.76
IL6	14 (1.5–74)	7.45 (1.8–500)	.41
IL8	12.3 (5–37.3)	21.1 (5–108)	.06
CRP	30.7 (3–237.9)	26.65 (3–400)	.98

Ann Surg 2015; 262(5): 736-41

**Can Laparoscopic Cholecystectomy Prevent Recurrent Idiopathic Acute Pancreatitis?: A Prospective Randomized Multicenter Trial.**

Räty S, Pulkkinen J, Nordback I, Sand J, Victorzon M, Grönroos J, Helminen H, Kuusanmäki P, Nordström P, Paajanen H.

- 50% bis 75% von IAP sind durch Mikrolithiasis bedingt und von konventioneller Bildgebung nicht feststellbar
- 85 Patienten mit einer ersten Attacke einer IAP in 8 Spitälern in Finland
- Ausschluß üblicher Ursachen (Alkohol mit CDT, **Steine** mit MRCP, Medikamente, Genetik, Lipide, Kalzium)
- dann randomisiert zu Beobachtung oder laparoskopischer CHE
- medianes follow-up 36mo
- 59% der entfernten Gallenblasen enthielten Steine oder Sludge

n = 85	lap CHE	abwarten	
alle Rezidive	4/39	14/46	p = 0.016
follow up > 24mo	4/35	14/37	p = 0.008
normale Leberwerte	4/39	13/46	p = 0.026

Lancet. 2015 Sep 26; 386(10000): 1261-8

**Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial.**

da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ et al., Dutch Pancreatitis Study Group.

- 23 Spitäler in den Niederlanden
- Randomisierung zu Cholezystektomie innerhalb von 3 Tagen oder Entlassung und Cholezystektomie 25-30 Tage nach Randomisierung
- primärer Endpunkt war eine Wiederaunahme wegen neuerlicher Gallensteinbedingter Komplikationen innerhalb von 6mo

n = 266	Sofortige CHE	Intervall-CHE	
Rezidiv	6	23	p = 0.002
Galleleck	1	1	
Blutung	1	1	

# Fazit 1

- Zäpfchen ja, aber ...
- ERCP-Eleven dürfen 10´ probieren
- EUS vor ERCP spart Eingriffe, Komplikationen und Geld
- beeinflusst Pentoxifyllin den Verlauf der aP ?
- nach der ersten idiopathischen akuten Pankreatitis CHE aus Prinzip
- CHE nach biliärer Pankreatitis lieber früher als später

# Chronische Pankreatitis

Digestion 2015; 92(3): 138-46

### **Unnecessary Procedures and Surgery in Autoimmune Pancreatitis**

Manser CN, Gubler C, Müllhaupt B, Bauerfeind P

#### **•International Consensus Diagnostic Criteria (ICDC)**

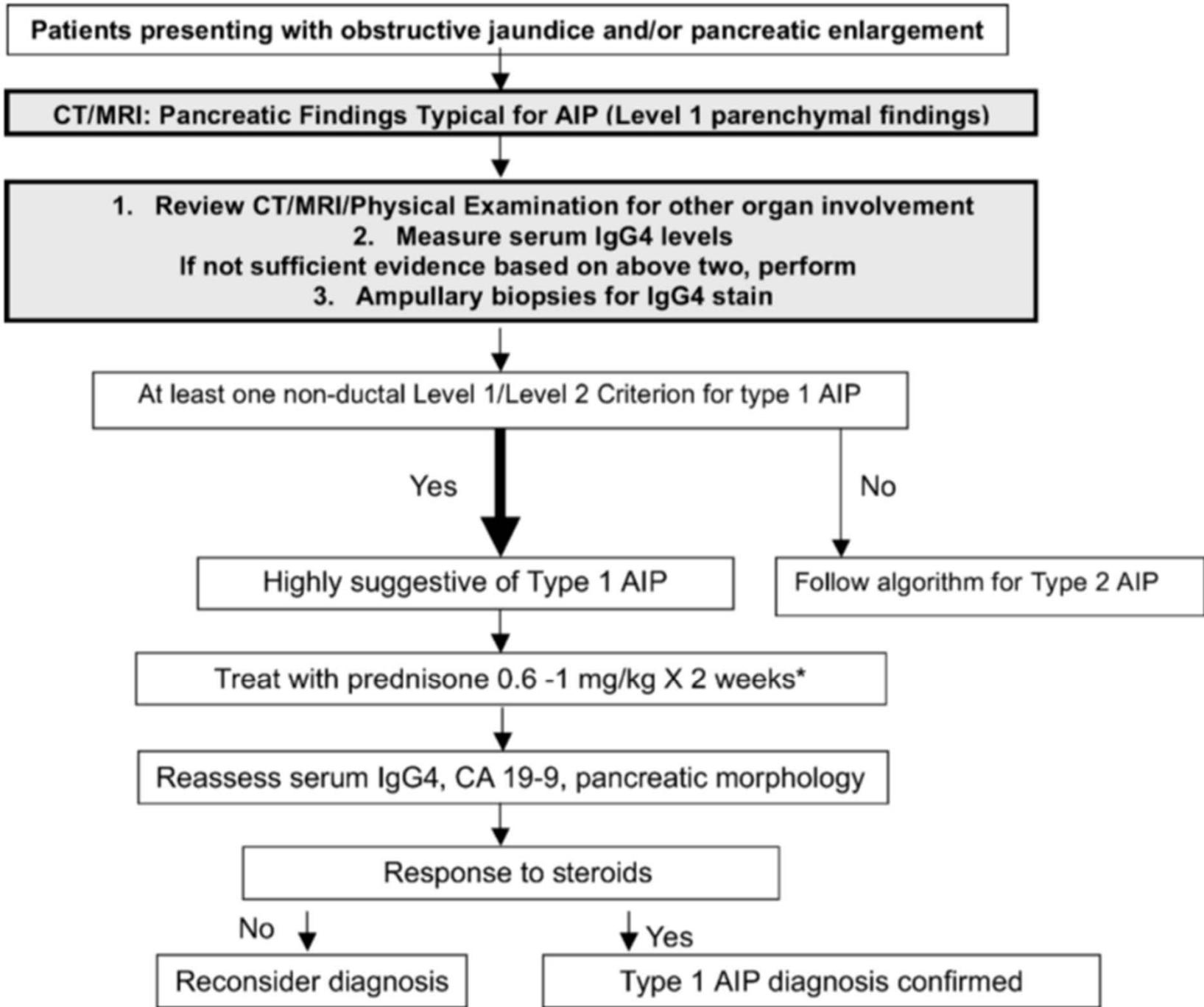
•29 Pat. (median 60a; 22m), 25 definitive, 2 mögliche Typ 1 AIP und 2 Typ 2 AIP

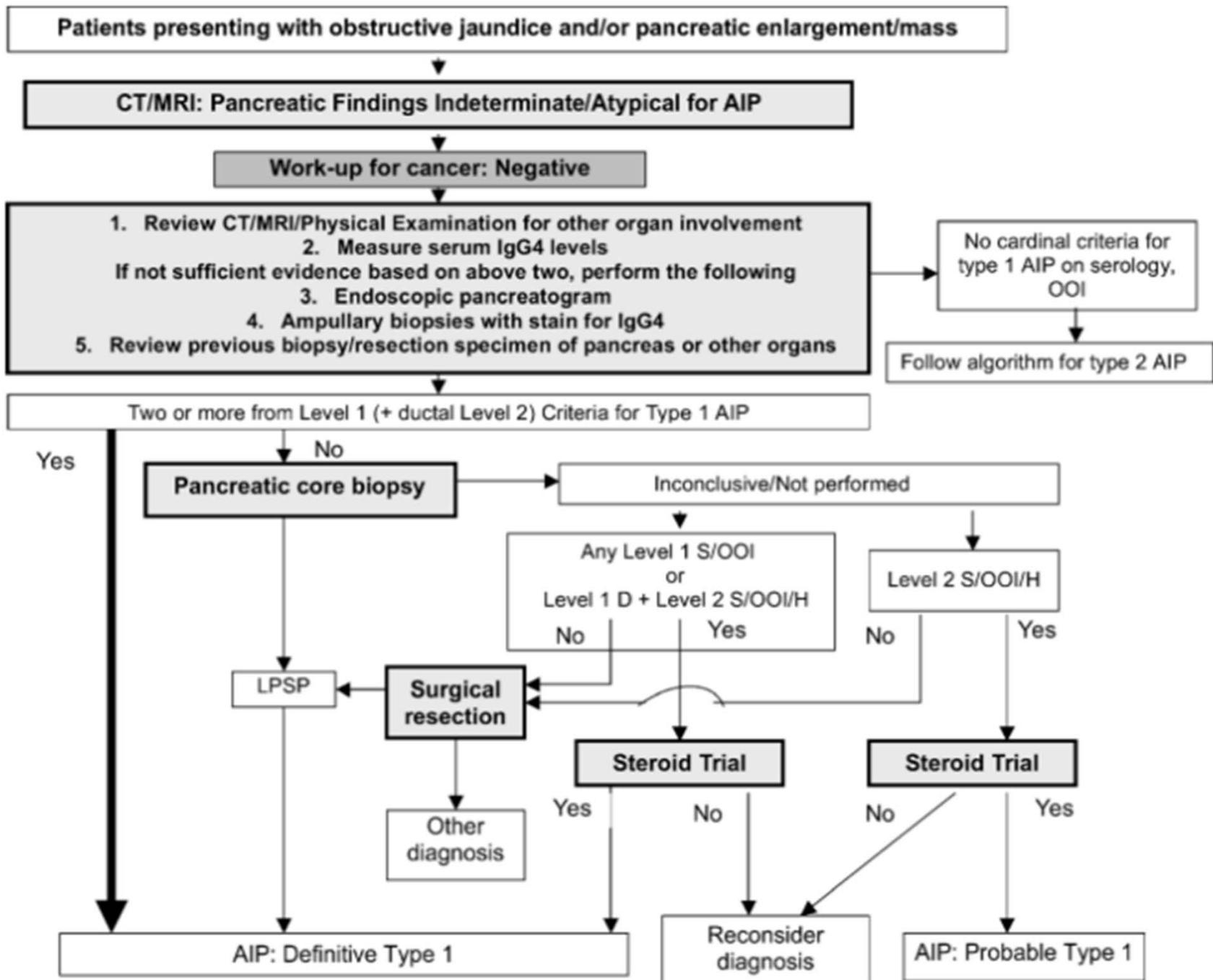
•50 ERCPs und 18 EUS wurden durchgeführt; **auf Basis der ICDC Empfehlungen wären 20 ERCPs und 4 EUS nicht notwendig gewesen.**

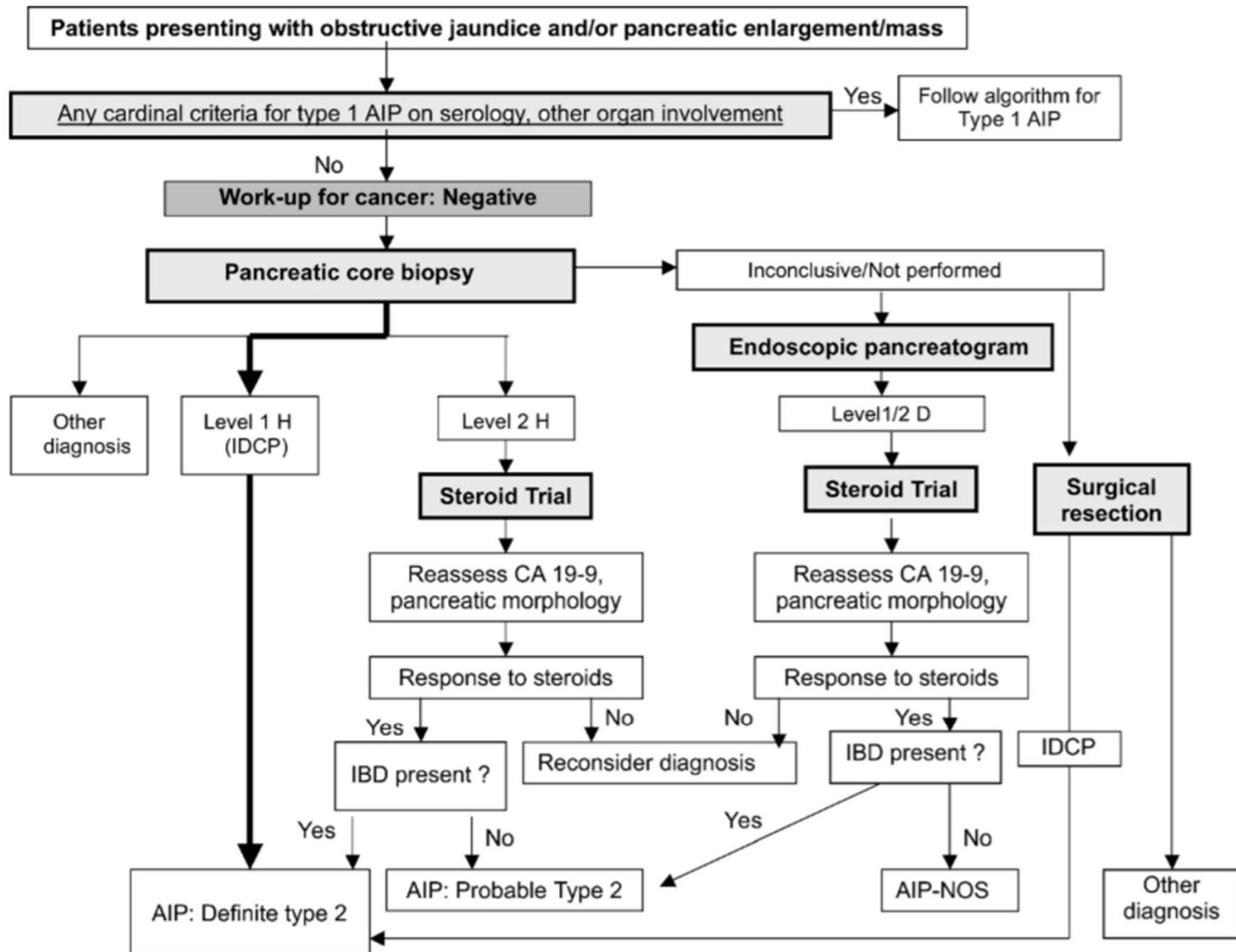
•**8 Patienten (23.0%) wurden unnotwendiger Weise operiert**

•Ikterus war ein signifikanter Risikofaktor für überflüssige Endoskopien (OR 11.00, 95% CI 1.14-106.43,  $p = 0.04$ )

•Die Anwendung der ICDC könnte manchmal überflüssige Endoskopien, eventuell sogar große chirurgische Eingriffe vermeiden helfen.







**Effect of Covered Metallic Stents Compared With Plastic Stents on Benign Biliary Stricture Resolution: A Randomized Clinical Trial**

Coté GA, Slivka A, Tarnasky P, Mullady DK, Elmunzer BJ, Elta G, Fogel E, Lehman G, McHenry L, Romagnuolo J, Menon S, Siddiqui UD, Watkins J, Lynch S, Denski C, Xu H, Sherman S

•non-inferiority-Studie

•Patienten mit unbehandelten benignen biliären Strikturen (n = 112) durch

- Orthotope Lebertransplantation (n = 73)
- Chronische Pankreatitis (n = 35) oder
- Postoperative Läsionen (n = 4)

•Patienten mit einem Gallengangsdurchmesser unter 6 mm oder mit einer intakten Gallenblase, deren Ductus zystikus durch einen cSEMS überlappt worden wäre, wurden ausgeschlossen

•Patienten (n = 112) wurden randomisiert zu entweder multiplen Plastikstents oder einem einzelnen cSEMS, stratifiziert nach Strikturätiologie und endoskopischer Überprüfung des Erfolgs alle 3mo (Plastikstents) oder alle 6mo (cSEMS). Patienten wurden 12mo nach Therapieende nachuntersucht.

	plastic	cSEMS	p
	55	57	
success	85.4%	92.6%	< 0.001 f. n-i.
number of ERCPs	3.24	2.14	< 0.001

Endoscopy 2015; 47(7): 605-10

**Randomized multicenter study of multiple plastic stents vs. covered self-expandable metallic stent in the treatment of biliary stricture in chronic pancreatitis**

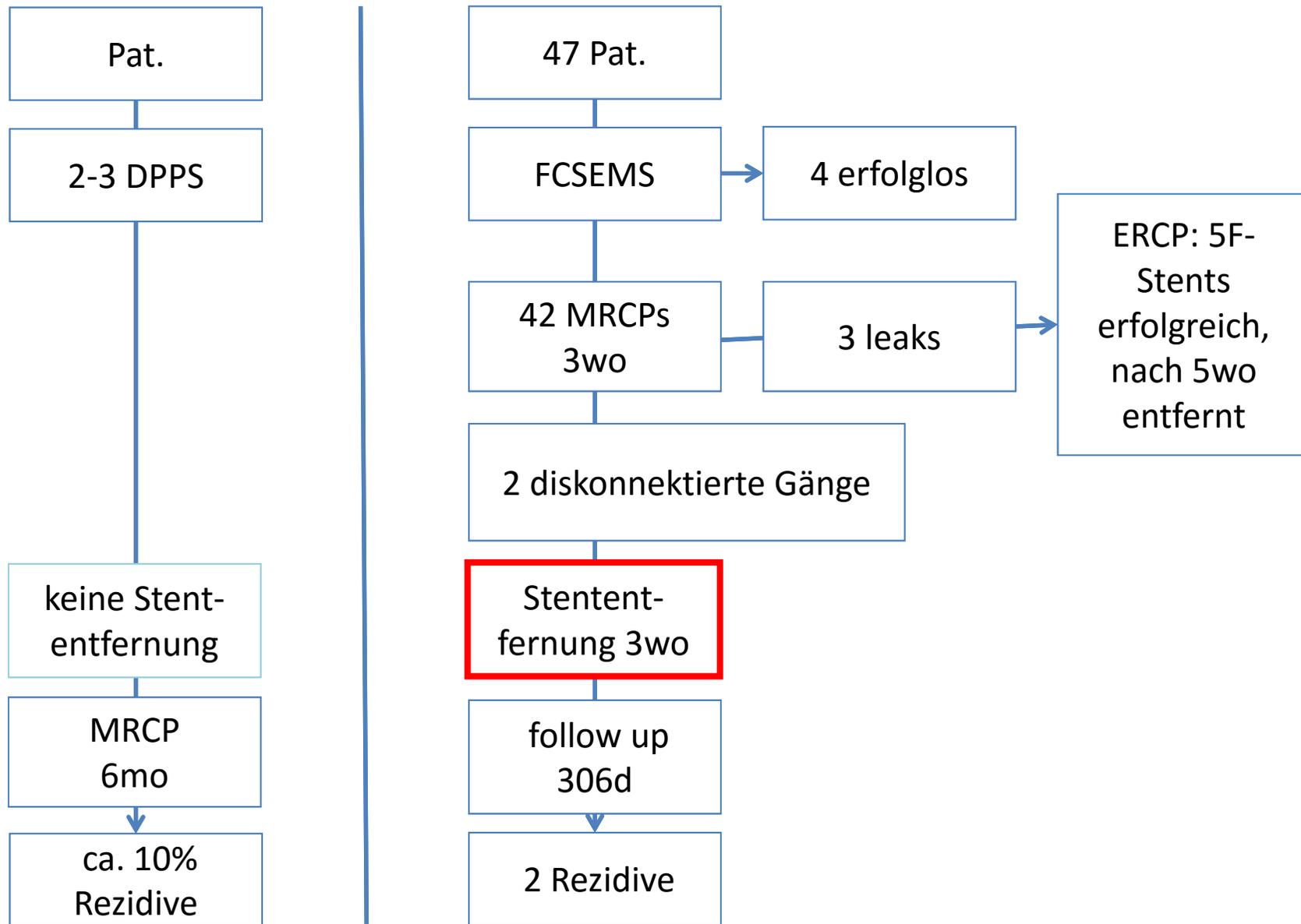
Haapamäki C, Kylänpää L, Udd M, Lindström O, Grönroos J, Saarela A, Mustonen H, Halttunen J

- Sicherheit und Machbarkeit von cSEMS im Vergleich zu multiplen Plastikstents in benignen biliären Strikturen durch chronische Pankreatitis
- 60 Patienten, entweder cSEMS oder drei Plastikstents; nach 3mo wurde die Position der cSEMS überprüft oder weitere 3 Plastikstents hinzugefügt; nach 6mo wurden alle Stents entfernt.
- klinisches follow-up mit abdominellem US und Laborwerten nach 6mo und 2 Jahren nach Stententfernung

40mo	Plastik x 3	cSEMS	p
Erfolg	90%	92%	0,4
Drop out	0	2	
Stentmigration	3	2	1.0
Rezidiv	1	0	

**EUS-guided pseudocyst drainage: prospective evaluation of early removal of fully covered self-expandable metal stents with pancreatic ductal stenting in selected patients.**

Dhir V, Teoh AY, Bapat M, Bhandari S, Joshi N, Maydeo A



Nutrition 2013; 29(10): 1224-30

**Perioperative synbiotic therapy in elderly patients undergoing gastroenterological surgery: a prospective, randomized control trial.**

Okazaki M, Matsukuma S, Suto R et al.

### **CONCLUSIONS:**

Synbiotic therapy improved the intestinal microbial environment, and might decrease the incidence of infectious complications in elderly surgical patients.

Ann Surg 2015; 262(1): 31-7

**Synbiotics in Surgery for Chronic Pancreatitis: Are They Truly Effective? A Single-blind Prospective Randomized Control Trial.**

Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K

### **CONCLUSIONS:**

Synbiotics significantly reduce septic complications, hospital stay, and antibiotic requirement in patients undergoing pancreatic surgery for chronic pancreatitis.

## Fazit 2

- AIP sorgfältiger vor ERCP, EUS und v.a. OP aussortieren, ICDC verwenden
- ummantelte Metallstents sind bei benignen biliären Stenosen multiplen Plastikstents ebenbürtig
- ummantelte Metallstents zur Drainage von Pankreaspseudozysten können - nach MRCP - nach 3wo entfernt werden
- verbessern Synbiotika die Ergebnisse der Pankreaschirurgie ?

# Prämaligne und maligne Tumore

KH d Elisabethinen  
Linz Endoskopie

:No ID  
:

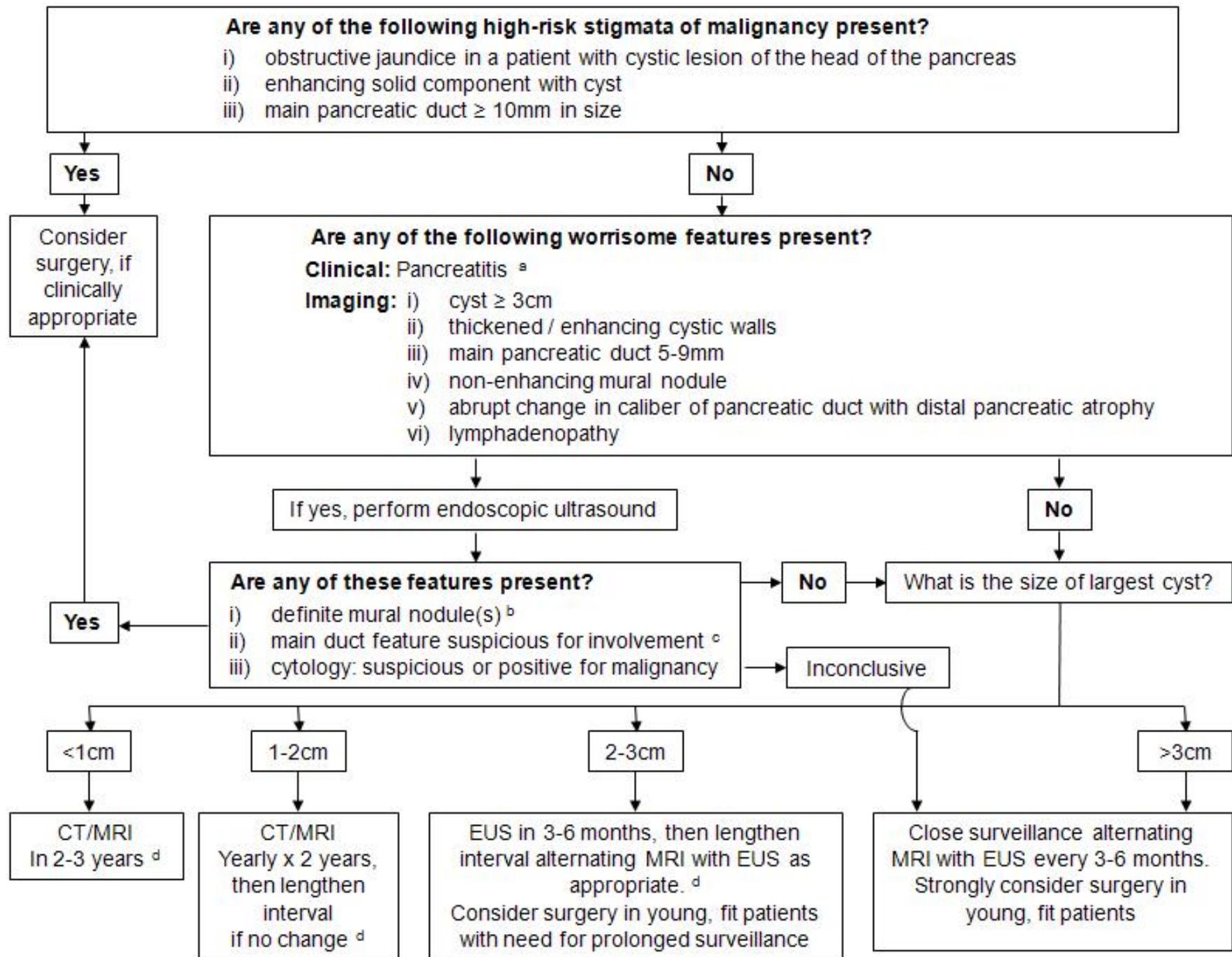
: Y  
:

13-01-'16  
14:48:05

100%

250/251  
21Hz





J Am Coll Surg 2015 Jul; 221(1): 48-56

**Does PET with CT Have Clinical Utility in the Management of Patients with Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm?**

Roch AM, Barron MR, Tann M, Sandrasegar K, Hannaford KN, Ceppa EP, House MG, Zyromski NJ, Nakeeb A, Schmidt CM

- wegen der niedrigen Spezifität der International Consensus Guidelines werden Patienten mit nichtmalignen IPMNs unnötigerweise operiert

67/50	ICG	PET-CT	ICG + PET-CT
Sensitivität	92%	62%	78%
Spezifität	27%	95%	100%

Am J Gastroenterol 2015; 110(10): 1429-39

**The clinical impact of immediate on-site cytopathology evaluation during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses: a prospective multicenter randomized controlled trial**

Wani S, Mullady D, Early DS, et al.

- 241 Patienten
- Zahl der Punktionen im OCE+ Arm wurde vom on-site Zytopathologen bestimmt, während im OCE- Arm 7x punktiert wurde

	OCE +	OCE -	p
Diagnostische Ausbeute	75.2%	71.6%	0.45
Inadäquate Präparate	9.8%	13.3%	0.31
EUS-FNA-Passes	4	7	< 0.0001

- keine signifikanten Unterschiede bzgl. Eingriffsdauer, Komplikationen, Wiederholungsuntersuchungen, Kosten und Treffsicherheit
- keine Unterschiede bzgl. Zellularität, Blut, Zellzahl pro Slide und Kontamination

Pancreatology 2015; 15(5): 538-41

**Conventional versus contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for diagnosis of solid pancreatic lesions: A prospective randomized trial.**

Sugimoto M, Takagi T, Hikichi T, Suzuki R, Watanabe K, Nakamura J, Kikuchi H, Konno N, Waragai Y, Watanabe H, Obara K, Ohira H

- Contrast-Enhanced Harmonic Endoscopic UltraSonography guided Fine-Needle-Aspiration (CEH-EUS-FNA) im Vergleich zu konventioneller EUS-FNA zur Diagnose solider pankreatischer Läsionen
- 40 Patienten mit soliden malignen Pankreasläsionen, 20/20
- Ausbeute, Treffsicherheit und Sensitivität **nicht signifikant unterschiedlich**
- ausreichendes Material mit einem Stich in 60% in der CEH-EUS-FNA Gruppe verglichen mit 25% in der konventionellen EUS-FNA Gruppe

BMC Surg 2015; 15: 80

**Pancreaticogastrostomy in pure laparoscopic pancreaticoduodenectomy--A novel pancreatic-gastric anastomosis technique**

Matsuda M, Haruta S, Shinohara H, Sasaki K, Watanabe G

Ann Surg 2016; 263(3): 440-9

**Pancreatogastrostomy Versus Pancreatojejunostomy for RECONstruction After PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): Perioperative and Long-term Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial**

Keck T, Wellner UF, Bahra M et al.

Surg Endosc 2015; 29(12): 3698-711

**Robot-assisted laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy: a prospective, matched, mid-term follow-up study**

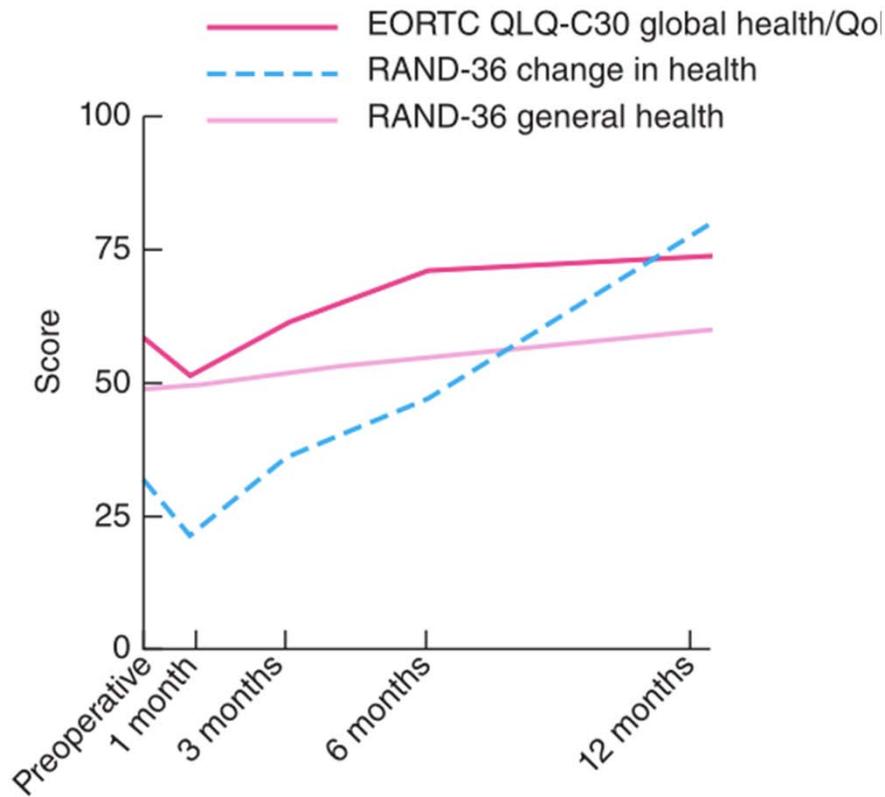
Chen S, Chen JZ, Zhan Q et al.

Br J Surg 2016; 103(3): 257-66

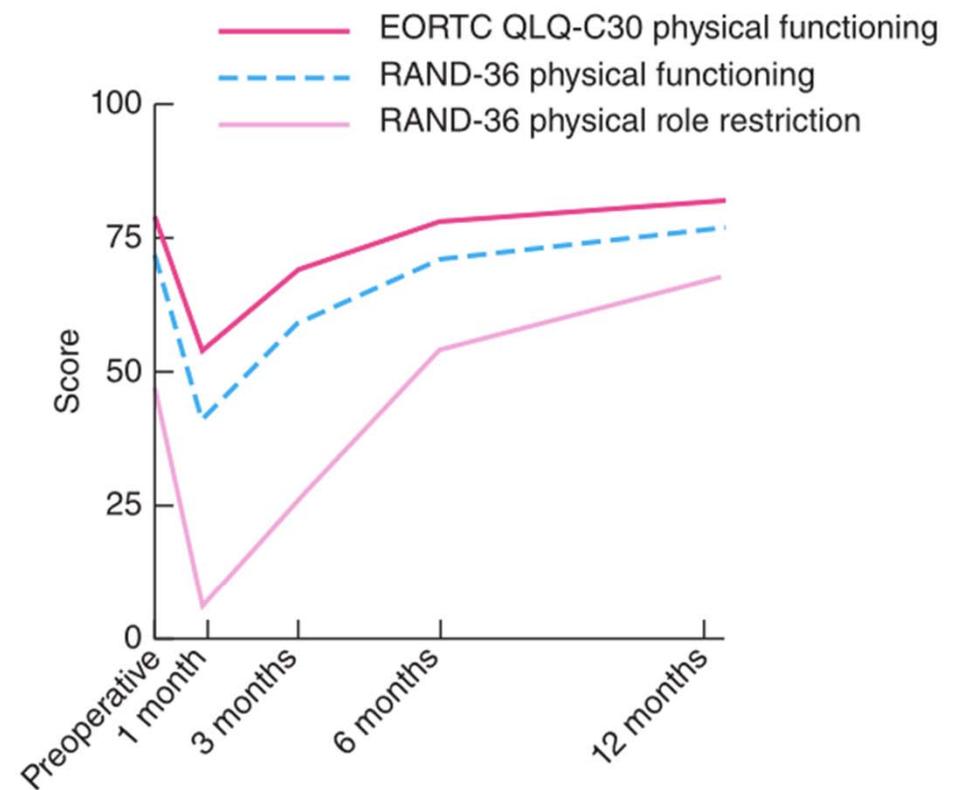
### Health-related quality of life after pancreatic resection for malignancy.

Heerkens HD, Tseng DS, Lips IM et al.

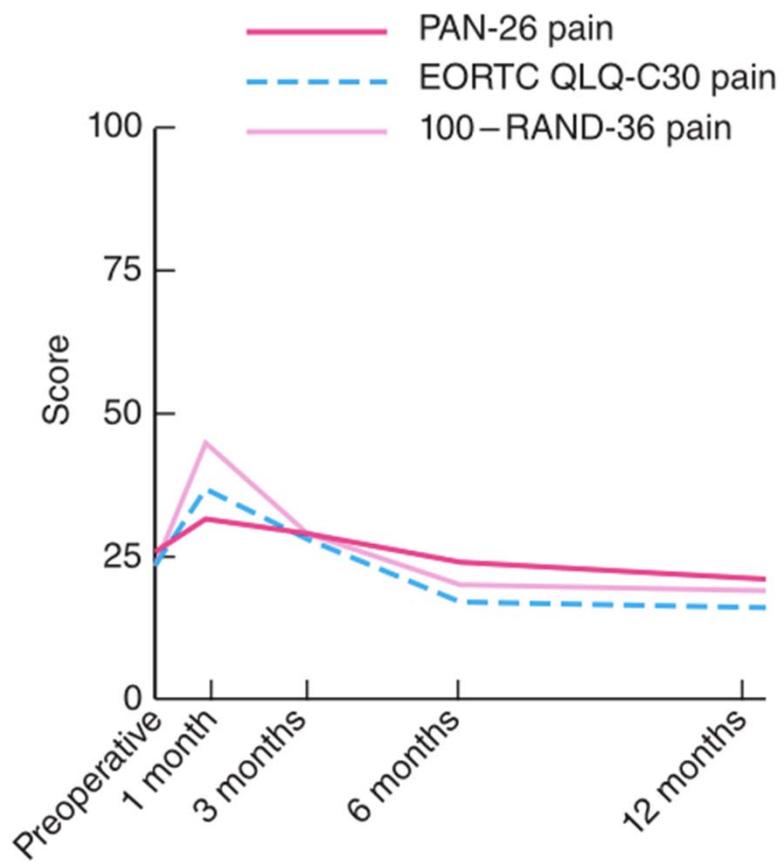
- QoL wurde auf einer Skala von 0-100 gemessen bei Patienten, die wegen maligner und prämaligener Pankreasläsionen reseziert wurden und zwar vor Resektion und 1, 3, 6 und 12mo nach OP.
- RAND-36, EORTC core questionnaire (QLQ-C30) und EORTC pancreatic cancer-specific module (QLQ-PAN26)



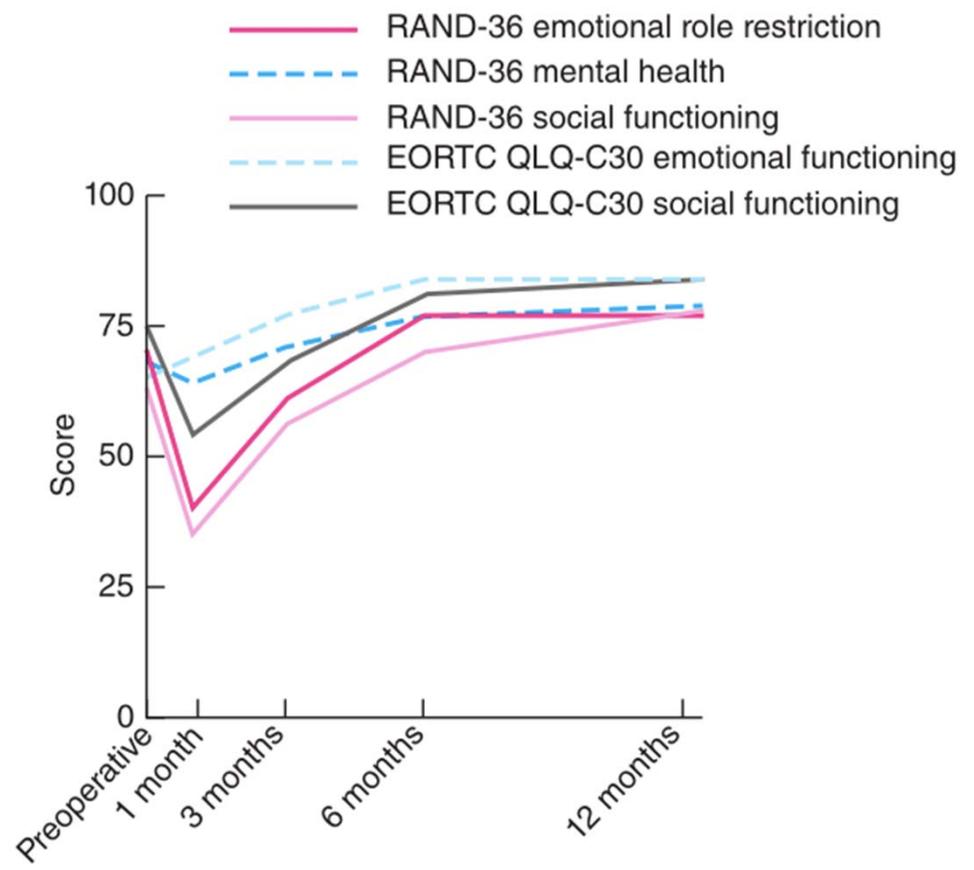
**a** General health



**c** Physical scales



**b** Pain



**d** Social scales

Cancer Sci 2016; 107(2): 168-72

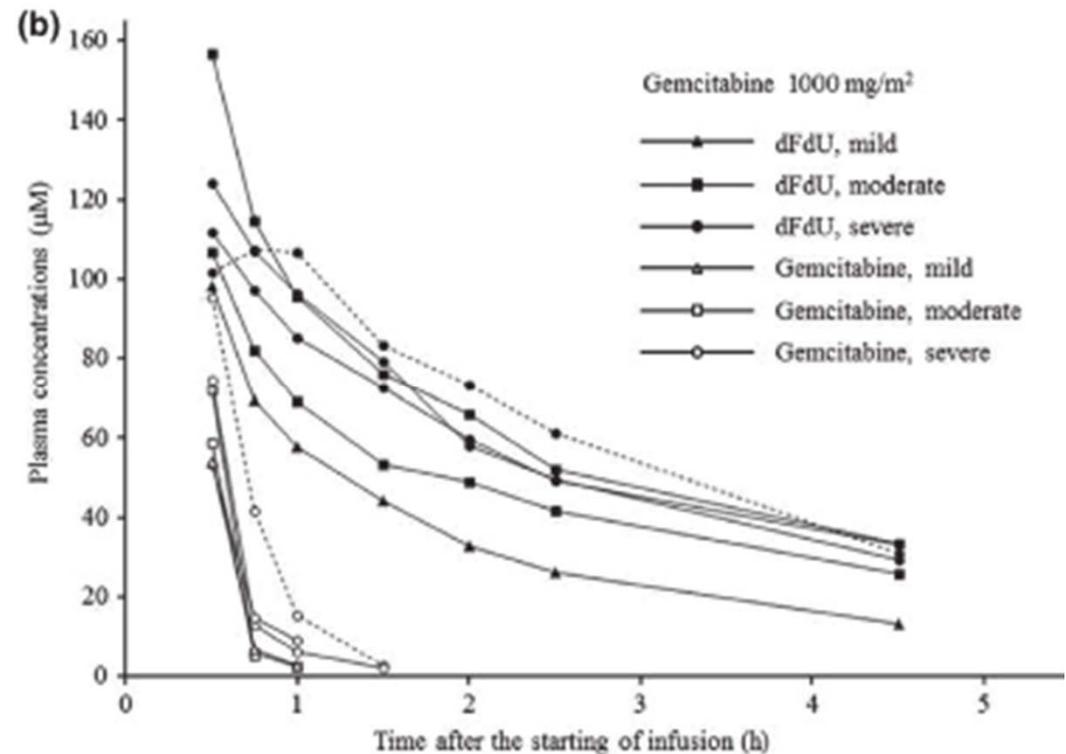
## Optimal dose of gemcitabine for the treatment of biliary tract or pancreatic cancer in patients with liver dysfunction

Shibata T, Ebata T, Fujita K, Shimokata T, Maeda O, Mitsuma A, Sasaki Y, Nagino M, Ando Y

Table 2. Treatment-related adverse events during the first cycle of gemcitabine treatment in patients with biliary tract or pancreatic cancer with liver dysfunction ( $n = 13$ )

Group	Moderate ( $n = 6$ )		Severe ( $n = 7$ )	
	Grade 1/2	Grade 3/4	Grade 1/2	Grade 3/4
800 mg/m <sup>2</sup> , $n$ (%)	$n = 4$		$n = 4$	
Leucopenia	4 (100)	0	2 (50)	1 (25)
Neutropenia	1 (25)	2 (50)	0	2 (50)
Anemia	1 (25)	0	3 (75)	0
Thrombocytopenia	2 (50)	0	3 (75)	0
Fatigue	3 (75)	0	1 (25)	0
Anorexia	2 (50)	0	2 (50)	0
Vomiting	0	0	1 (25)	0
Constipation	3 (75)	0	1 (25)	0
Fever	2 (50)	0	0	0
Infection	1 (25)	0	1 (25)	0
Dysgeusia	1 (25)	0	0	0
Dry skin	0	0	1 (25)	0
1000 mg/m <sup>2</sup> , $n$ (%)	$n = 2$		$n = 3$	
Leucopenia	1 (50)	0	3 (100)	0
Neutropenia	1 (50)	0	0	1 (33.3)
Anemia	1 (50)	0	1 (50)	0
Thrombocytopenia	1 (50)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
Fatigue	0	0	1 (33.3)	0
Anorexia	1 (50)	0	2 (66.6)	0
Vomiting	0	0	1 (33.3)	0
Constipation	2 (100)	0	1 (33.3)	0
Diarrhea	0	0	1 (33.3)	0
Fever	1 (50)	0	2 (66.6)	0
Cholangitis	0	1 (50)†	1 (33.3)	0
Dysgeusia	0	-	1 (33.3)	-

†Grade 3 toxicity that was considered a dose-limiting toxicity. One patient with mild liver toxicity had grade 1 thrombocytopenia. -, not applicable.



## Fazit 3

- PET-CT bei IPMN könnte zusätzlich zu ICG sinnvoll sein
- EUS-FNA mit Zytopathologen im Raum bringt wenig
- Kontrast-EUS-FNA bringt wenig
- neue Trends in der Pankreasresektion: Laparoskopie, Pankreatikogastrostomie, Roboter
- Lebensqualität nach Pankreasresektion: 3mo schlechter, dann gering besser
- Toxizität von Gemcitabine durch eingeschränkte Leberfunktion kaum verschlimmert