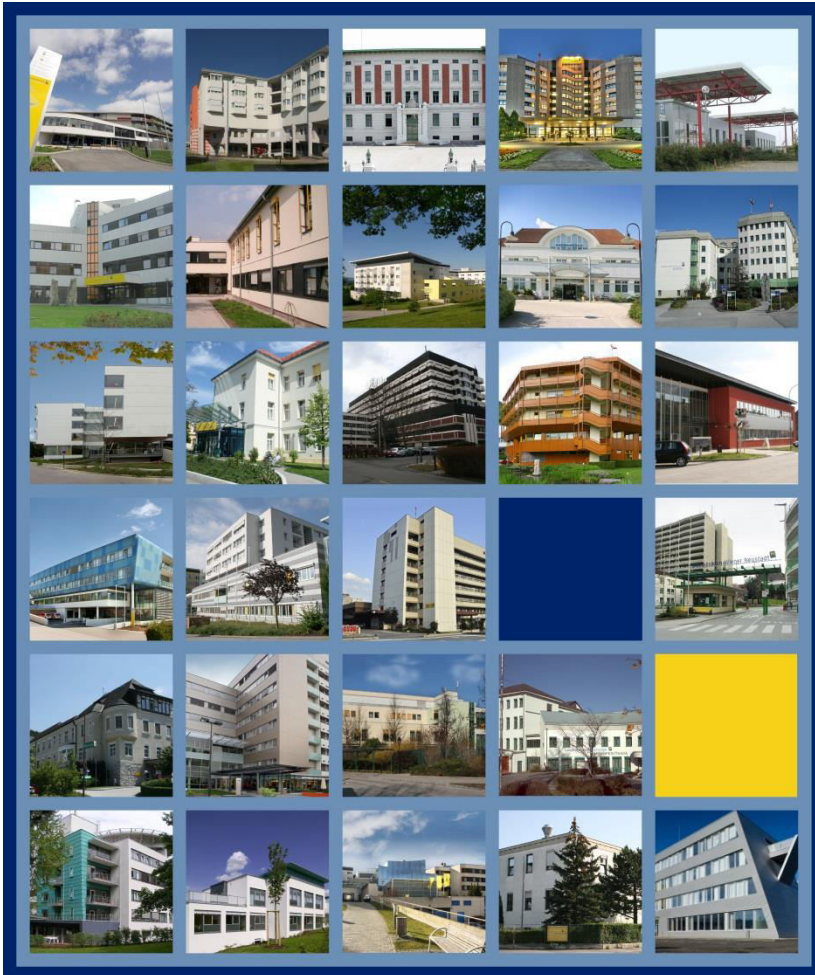


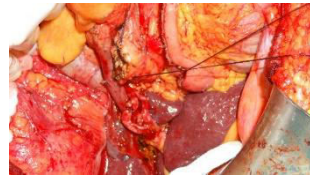
Metabolische Veränderungen nach Pankreatektomie

R. Klug, Chirurgie LK Horn



- Physiologie
- Exokrine Insuffizienz
- Endokrine Insuffizienz
- Non alcoholic fatty liver disease (NAFTL)
- Delayed gastric emptying (DGE)

Welche OP hat welche Auswirkungen?



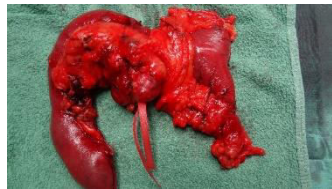
Duodenum-
erhaltende
Pankreas-
resektion



totale
Pankreatektomie

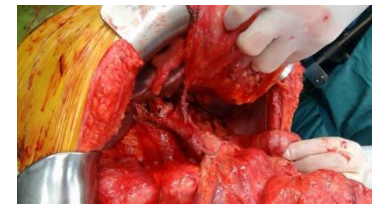
Whipple

postoperativer
Metabolismus

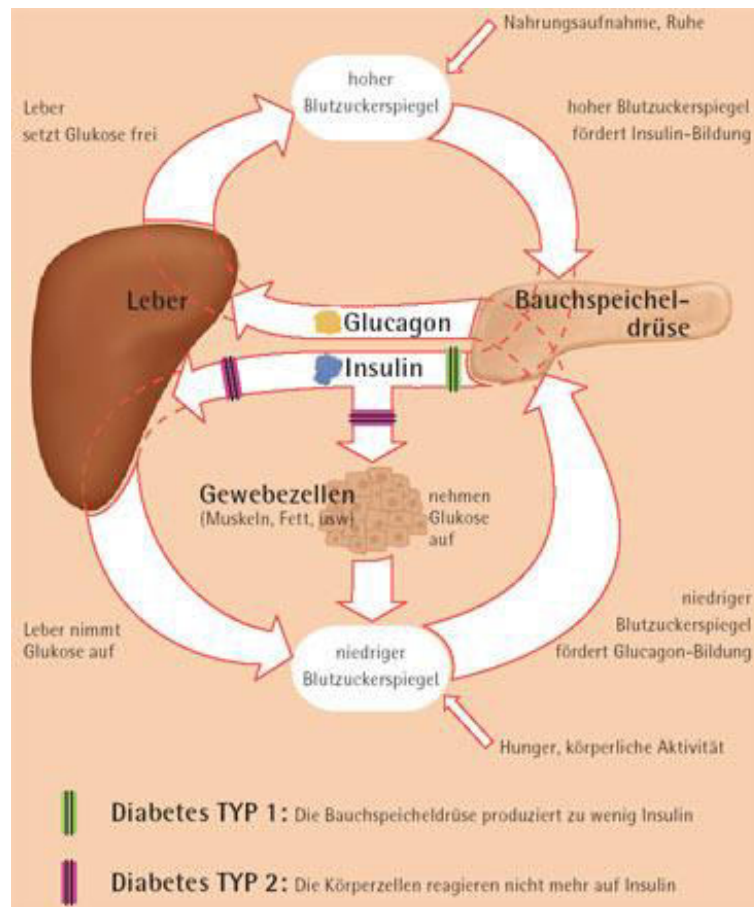


Nekrosektomie

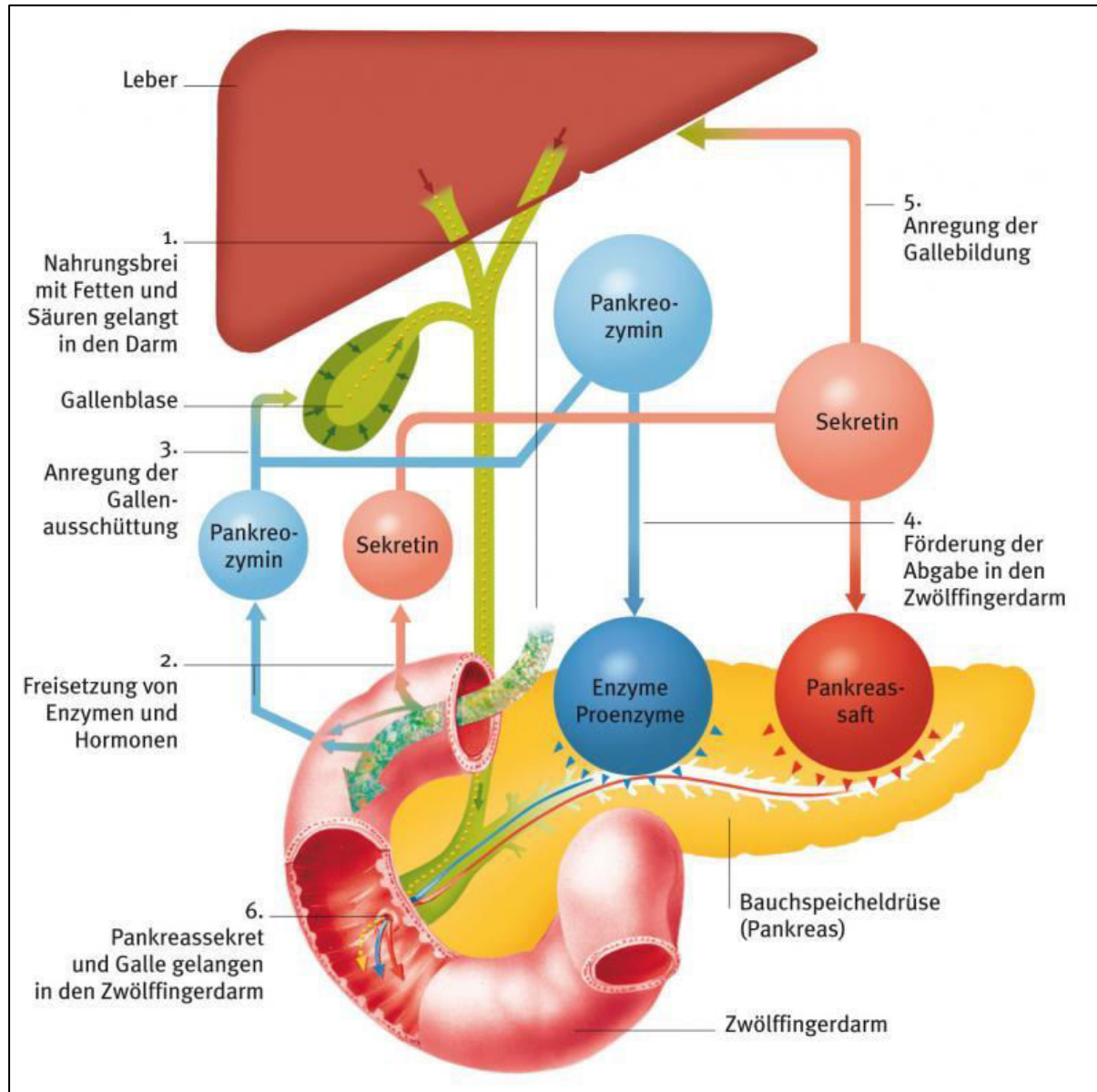
Pankreas-
linksresektion



- Exokrines Drüsengewebe = 98% des Pankreas!!
- Endokrines Drüsengewebe = 2% des Pankreas!!



Glucagon und Insulin fehlen,
nach Pankreasresektionen!



- ✓ ca. 1,5 l Sekret in 24h
- ✓ Sekretabgabe wird zusätzlich durch N.vagus, Sekretin, Cholezystokinin und Gastrin gesteigert
- ✓ Cholezystokinin – steigert Sekretion aus Azinuszellen
- ✓ Sekretin – regt Gangepithelin zur Bildung bicarbonatreichen Sekrets an (Chloridaustausch mit Bicarbonat – wichtig für zystische Fibrose)
- ✓ Sympathikus hemmt Sekretion

Exokrine Funktion

- ✓ Sekret enthält Vorstufen div. eiweißspaltender Enzyme (Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Procarboxypeptidasen, Proelastase)
- ✓ Sekret enthält weiters stärke-spaltendes Enzym alpha Amylase sowie Ribo- und Desoxyribonukleasen
- ✓ Sekret enthält zur Fettspaltung dienende Enzyme (Lipasen)
- ✓ Peptidasen liegen in der Drüse in inaktiver Form vor und werden im Darm durch Enteropeptidasen des Bürstensaums aktiviert
- ✓ Lipase wird erst durch das Peptid Colipase aktiviert – Colipase wird wiederum erst durch Trypsin im Darm aktiviert

Definition:

- fecal fat excretion (FFE): (>7 g/day) or a Coefficient of Fat Absorption (CFA) $<93\%$ (equivalent to a FFE >7 g/day under a diet containing 100 g of fat/day)
- symptoms: fatty diarrhea, flatulence, and dyspeptic symptoms and/or those associated with the loss of nutrients (weight loss, fat-soluble vitamin deficit).

Inzidenz I:

Nach Nekrosektomie bei akuter Pankreatitis:

- Keine eindeutigen Daten: 25% - 80%
- Gupta R, Wig JD, Bhasin DK, et al. Severe acute pancreatitis: the life after. J Gastrointest Surg. 2009;13:1328–1336.
- Sabater L, Pareja E, Aparisi L, et al. Pancreatic function after severe acute biliary pancreatitis: the role of necrosectomy. Pancreas. 2004;28:65–68.
- Reddy MS, Singh S, Singh R, et al. Morphological and functional outcome after pancreatic necrosectomy and lesser sac lavage for necrotizing pancreatitis. Indian J Gastroenterol. 2007;26:217–220.
- Tsiotos GG, Luque-de Leon E, Sarr MG. Long-term outcome of necrotizing pancreatitis treated by necrosectomy. Br J Surg. 1998;85:1650–1653.
- Bavare C, Prabhu R, Supe A. Early morphological and functional changes in pancreas following necrosectomy for acute severe necrotizing pancreatitis. Indian J Gastroenterol. 2004;23:203–205.

Inzidenz II:

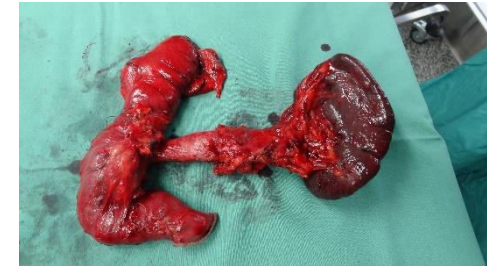
Nach Resektion bei chron. Pankreatitis:

- Partington Rochelle: 0-32%
 - Frey: 30%
 - Whipple: >60%
-
- Jalleh RP, Williamson RC. Pancreatic exocrine and endocrine function after operations for chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 1992;216:656–662
 - van der Gaag NA, van Gulik TM, Busch OR, et al. Functional and medical outcomes after tailored surgery for pain due to chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2012;255:763–770.
 - Schnelldorfer T, Lewin DN, Adams DB. Operative management of chronic pancreatitis: longterm results in 372 patients. *J Am Coll Surg.* 2007;204:1039–1045.

Inzidenz III:

Nach Resektion bei Tumoren:

- Whipple: 60-100%
 - Pankreaslinksresektion: 0-42%
-
- van der Gaag NA, Berkhemer OA, Sprangers MA, et al. Quality of life and functional outcome after resection of pancreatic cystic neoplasm. *Pancreas*. 2014;43:755–761
 - Bock EA, Hurtuk MG, Shoup M, et al. Late complications after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Gastrointest Surg*. 2012;16:914–919.
 - Cataldegirmen G, Schneider CG, Bogoevski D, et al. Extended central pancreatic resection as an alternative for extended left or extended right resection for appropriate pancreatic neoplasms. *Surgery*. 2010;147:331–338.
 - Nakamura H, Murakami Y, Uemura K, et al. Predictive factors for exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1321–1327.
 - Falconi M, Mantovani W, Crippa S, et al. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. *Br J Surg*. 2008;95:85–91.



Diagnosetools:

TABLE 3. Advantages and Disadvantages of the Main Different Available Pancreatic Function Tests

Pancreatic Function Test	Advantages	Disadvantages
Fecal fat excretion/ Coefficient of Fat Absorption	Clinically relevant	Very cumbersome and difficult to perform
	It detects other causes of maldigestion	Not widely available
	Useful for monitoring response to treatment	
Fecal elastase-1	Very easy to perform	It does not detect other causes of maldigestion
	Widely available	Not useful for monitoring response to treatment
		Low correlation with fecal fat excretion in operated patients
¹³ C-labeled mixed triglyceride breath test	Theoretically it detects other causes of maldigestion	Time-consuming
	Probably useful for monitoring response to treatment	Not properly validated
		Expensive
		Scarcely available

- **aus:** evidence based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery, Sabater et al: Ann of Surg 2016

Therapie:

- 72.000-75.000 ph.U. Lipase pro Hauptmahlzeit
 - 36.000-50.000 ph.U. Lipase pro Zwischenmahlzeit
 - PPI Therapie!
- **aus:** evidence based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery, Sabater et al: Ann of Surg 2016

exokrine Funktion:

- Verdauungs-Enzyme
 - Proteolytische Enzyme:
(Chymo-) Trypsinogen, Proelastase,
Procarboxypeptidase A + B
 - Stärkespaltende Enzyme:
 α -Amylase
 - Lipolytische Enzyme:
Lipase, Phospholipase A₂, Pro-Colipase
 - Sonstige Enzyme:
Ribonuklease, Desoxyribonuklease
- Sekretion von Bicarbonat
 - zur Pufferung der Magensäure



Symptome der exokrinen Pankreasinsuffizienz:

- Diarrhö (voluminös, hell-gelb, übelriechend)
 - Steatorrhö (sichtbare Fettauflage)
 - Erhöhte Stuhlfrequenz
 - Oberbauchschmerzen
 - Meteorismus
- Resultierend: – Gewichtsabnahme
– Mangelernährung
– Hypoglykämie bei Diabetes



Bei anhaltenden Beschwerden

- Überprüfung der Dosierung und Enzymeinnahme/Zeitpunkt
- Überprüfung der Compliance (Vergessen, Angst vor Überdosierung)
- mangelnde/fehlende Neutralisation der Magensäure



Parameter für den Behandlungserfolg

- Stuhlfrequenz wird geringer
- Stuhlkonsistenz wird fester
- Stuhlfarbe wird dunkler
- Stuhlgeruch nimmt ab
- Blähungen werden weniger
- Gewichtszunahme

Pankreopriver Diabetes mellitus (Typ 3 DM)

- Pankreas reagiert empfindlich auf Gewebsverlust (OP oder Entzündung):
 - 50% der Pat. mit akuter Pankreatitis haben Hyperglykämien und bei ca. 10% entsteht daraus ein manifester DM
 - Ibars EP, Sánchez de Rojas EA, Quereda LA, et al. Pancreatic function after acute biliary pancreatitis: does it change? World J Surg 2002; 26: 479–86
- Pankreascauda - Langerhans Zellen mit Insulinproduktion
- Pankreascorpus und Pankreascaput - alpha Zellen mit Glukagonproduktion

Table 1. Types of diabetes mellitus.

Parameter	Type I IDDM juvenile onset	Type II NIDDM adult onset	Type III pancreatogenic postoperative onset
Ketoacidosis	Common	Rare	Rare
Hyperglycemia	Severe	Usually mild	Mild
Hypoglycemia	Common	Rare	Common
Peripheral insulin sensitivity	Normal or increased	Decreased	Increased
Hepatic insulin sensitivity	Normal	Normal or decreased	Decreased
Insulin levels	Low	High	Low
Glucagon levels	Normal or high	Normal or high	Low
PP levels	High	High	Low
Typical age of onset	Childhood or adolescence	Adulthood	Any

IDDM: insulin-dependent diabetes mellitus; NIDDM: non-insulin-dependent diabetes mellitus; PP: pancreatic polypeptide.

Schwere unvorhersehbare Hypoglykämien! (wegen Glucagonmangel)

Inzidenz I:

- nach Pankreaslinksresektion bei Pankreatitis: 39%
- nach Pankreaslinksresektion bei Tumor: 14%
- new onset diabetes after distal pancreatectomy – a review, Debruijn, Ann of Surg 2015

Inzidenz II:

- nach Whipple - keine eindeutigen Daten, da sehr abhängig von Indikation (Entzündung oder Tumor) und bei vielen liegt bereits präoperativ eine DM Erkrankung vor!

Inzidenz III:

- nach totaler Pankreatektomie: 100%

Incidence and Severity of Pancreatogenic Diabetes After Pancreatic Resection

J Gastrointest Surg (2015) 19:217–225

Richard A. Burkhart • Susan M. Gerber • Renee M. Tholev • Kathleen M. Lamb •
 Anitha Somasundaram • Caitlin A
 Robert F. Felte • Jaya M. Mehta • I
 Charles J. Yeo • Jordan M. Winter

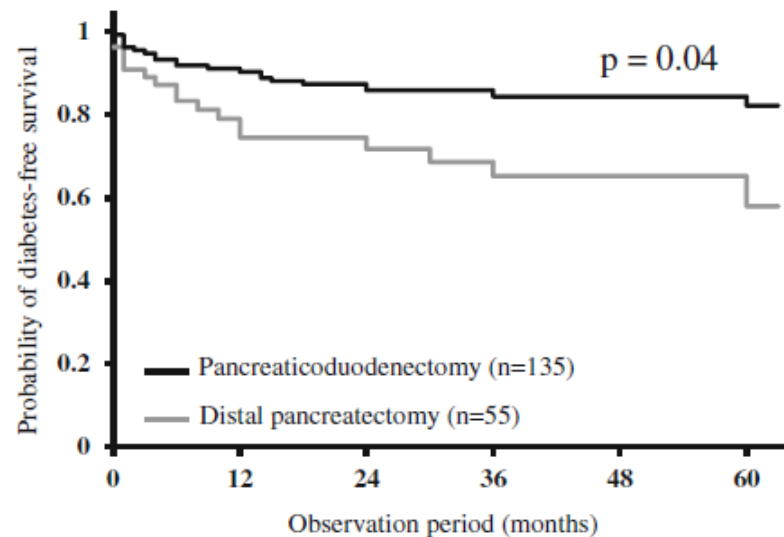


Fig. 2 New-onset diabetes mellitus is more common following DP than after PD. Kaplan-Meier actuarial estimate of the development of diabetes mellitus over time following pancreaticoduodenectomy (black and top) and distal pancreatectomy (gray and bottom). Data here include only those patients without a diagnosis of diabetes mellitus preoperatively (n=135 PD, n=55 DP). At the 3- and 5-year time points, the percentage of patients reporting diabetes was 35 and 43 % in the DP group, and only 16 and 18 % in the PD group. In those patients developing diabetes postoperatively, the median time to onset was 6 months (range, 0 to 64) following DP as compared to 9 months (range 0 to 60) following PD

Kang CM *et al.* Pathophysiologic changes after PD

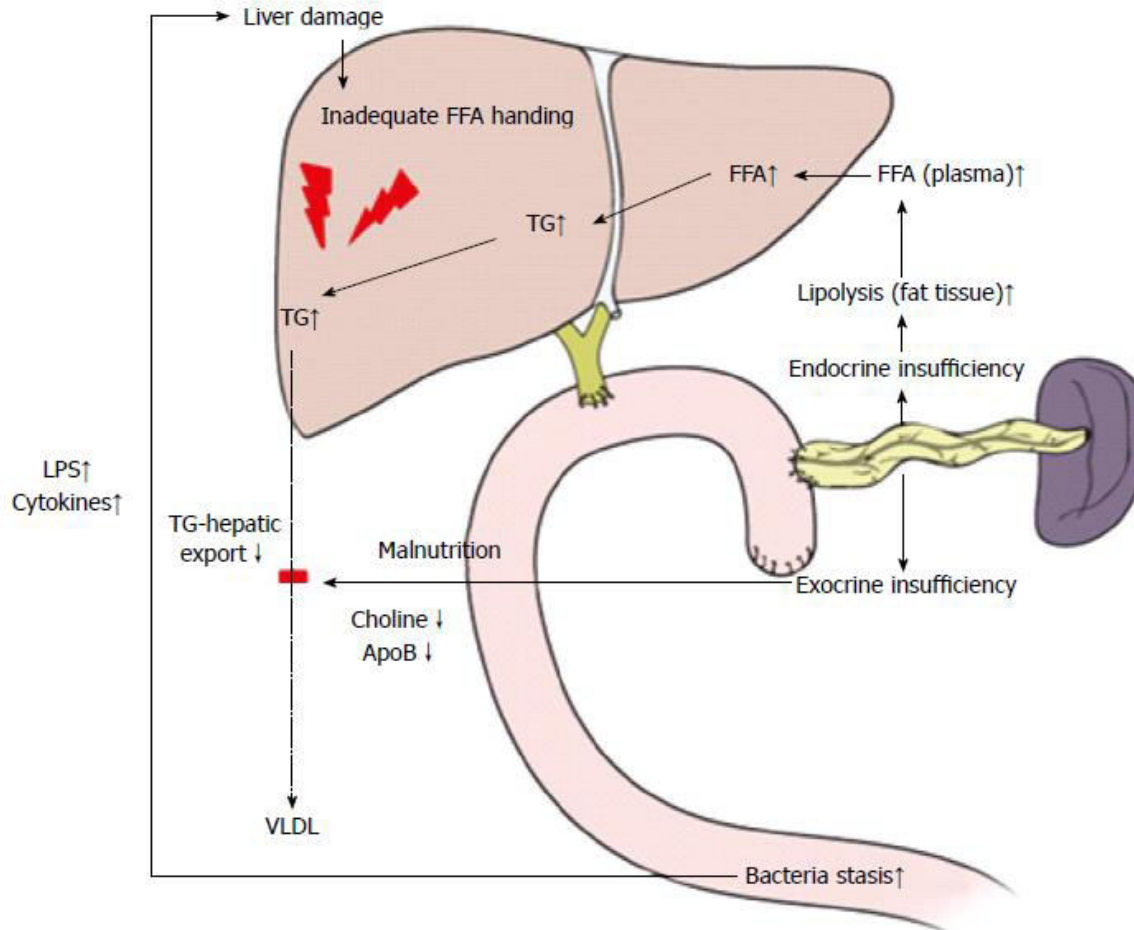


Figure 2 Mechanisms underlying non-alcoholic fatty liver disease after pancreaticoduodenectomy. FFA: Free fatty acid; TG: Triglyceride.

- Häufig nach Pankreasresektion!
- Mechanismus unterscheidet sich von der üblichen NAFLD, weil nach Pankreasresektionen die Patienten meist nicht adipös sind:
 - Exokrine Insuffizienz → Malabsorption → Mangel an essentiellen Aminosäuren (z.B. Cholin) → NAFLD
 - Cholinmangel → Reduktion von Apoprotein B (Hauptbestandteil von VLDL) → Triglyceridexport aus Hepatocyten wird gehemmt
 - Insuffiziente Insulinsekretion → erhöhte periphere Lipolyse → Anstieg der Aufnahme von freien Fettsäuren in die Leber → Leber kann wegen mangelnder Apoprotein B Kopplung das Fett nicht ordentlich ausscheiden
 - Bakterielle Überwucherung des Dünndarms und Bildung von Lipopolysaccharide (motorische Darmdysfunktion und Stase) → Anstieg von Cytokinen → Leberschädigung mit Beeinträchtigung der Fettausscheidung

Table 2 Incidence of delayed gastric emptying according to different gastrointestinal reconstructive methods following pancreaticoduodenectomy

Ref.	Year	Study design	Primary end point	Observations
Eshuis <i>et al</i> ^[81]	2014	In PPPD Antecolic (<i>n</i> = 125) <i>vs</i> Retrocolic (<i>n</i> = 121)	DGE	No differences in DGE (45 patients (36%) <i>vs</i> 41 (34%), absolute risk difference: 2.1% (95%CI: -9.8-14.0) No differences in need for postoperative nutritional support, other complications, hospital mortality, and median length of hospital stay
Tamandl <i>et al</i> ^[82]	2014	In PPPD, antecolic (<i>n</i> = 36) <i>vs</i> retrocolic (<i>n</i> = 28)	DGE	No differences in DGE (17.6% <i>vs</i> 23.1%, <i>P</i> = 0.628) No differences in length of hospital stay [13.0 (10.0-17.5) <i>vs</i> 12.5 (11.0-17.0) days; <i>P</i> = 0.446], time to regular diet [5 (5-7) d <i>vs</i> 5 (4-6) d, <i>P</i> = 0.353], and NG tube requirement [4 (3-7) d <i>vs</i> 3 (3-5) d, <i>P</i> = 0.600]
Imamura <i>et al</i> ^[83]	2014	In PPPD, antecolic (<i>n</i> = 58) <i>vs</i> vertical retrocolic (<i>n</i> = 58)	DGE	No difference in DGE (12.1% <i>vs</i> 20.7%, <i>P</i> = 0.316) At postoperative 6 mo, DGE was accelerated in antecolic group At postoperative 12 mo, better postoperative weight recovery in vertical retrocolic group (93.8% ± 1.2% <i>vs</i> 98.5% ± 1.3%, <i>P</i> = 0.015)
Tani <i>et al</i> ^[84]	2014	In PD, Conventional (<i>n</i> = 76) <i>vs</i> Isolated Roux-en-Y (<i>n</i> = 77)	POPF/DGE	No differences in DGE and POPF POPF: conventional (34%) <i>vs</i> isolated Roux-en-Y (33%), <i>P</i> = 0.909 DGE: conventional (12%) <i>vs</i> isolated Roux-en-Y (15%), <i>P</i> = 0.609
Shimoda <i>et al</i> ^[85]	2013	In SSPPD, Billroth II (<i>n</i> = 52) <i>vs</i> Roux-en-Y (<i>n</i> = 49)	DGE	Lower DGE in Billroth II: (5.7% <i>vs</i> 30.4%, <i>P</i> = 0.028) Shorter hospital stay in Billroth II (31.6 ± 15.0 d <i>vs</i> 41.4 ± 20.5 d, <i>P</i> = 0.037) Significant association between POPF and DGE (<i>P</i> = 0.037)
Ke <i>et al</i> ^[86]	2013	In PD Continuous loop (<i>n</i> = 109) <i>vs</i> Roux-en-Y (<i>n</i> = 107)	DGE/POPF	No differences in DGE and POPF POPF: continuous loop (17.6%) <i>vs</i> Roux-en-Y (15.7%), <i>P</i> > 0.05 DGE: continuous loop (25%) <i>vs</i> Roux-en-Y (23%), <i>P</i> > 0.05
Gangavatiker <i>et al</i> ^[87]	2011	In conventional PD and PPPD Antecolic (<i>n</i> = 32) <i>vs</i> Retrocolic (<i>n</i> = 36)	DGE	No difference in DGE (34.4% <i>vs</i> 27.8%, <i>P</i> = 0.6)
Kurahara <i>et al</i> ^[88]	2011	In SSPPD, Antecolic (<i>n</i> = 24) <i>vs</i> retrocolic (<i>n</i> = 22)	DGE	Lower incidence of DGE in the antecolic group [20.8% <i>vs</i> 50%, <i>P</i> = 0.0364, especially in the incidence of DGE grade B/C (4.2% <i>vs</i> 27.3%, <i>P</i> = 0.0234)] Significantly shorter time to full resumption of diet in antecolic group No significant difference in other postoperative complications
Chijiwa <i>et al</i> ^[89]	2009	In PPPD, Antecolic (<i>n</i> = 17) <i>vs</i> retrocolic (<i>n</i> = 18)	DGE	No difference in DGE DGE: 6% <i>vs</i> 22%, <i>P</i> = 0.34

PPPD: Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy; DGE: Delayed gastric emptying; PD: Pancreaticoduodenectomy; POPF: Postoperative pancreatic fistula.

Conclusio:

- Die Rekonstruktionsart hat aufgrund der Datenlage keinen Einfluss auf die postoperative Magenentleerungsstörung

World J Gastroenterol 2015 May 21; 21(19): 5794-5804

HPB THE OFFICIAL JOURNAL OF THE
International Hepato-Pancreato-Biliary Association
Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association
Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association
European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association

Original Article

Factors associated with delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy

Abhishek D. Parmar^{1,2,*}, Kristin M. Sheffield¹, Gabriela M. Vargas¹, Henry A. Pitt³, E Molly Kilbane³, Bruce L. Hall⁴ and Taylor S. Riall¹

Issue



HPB
Volume 15, Issue 10, pages
763–772, October 2013

Version of Record online: 22 JUL 2013
DOI: 10.1111/hpb.12129
© 2013 International Hepato-Pancreato-Biliary Association

- ✓ NSQIP study
- ✓ Prospective, n=711 patients, 11/11 – 5/12
- ✓ PPPD, Whipple and total pancreatectomy

Delayed gastric emptying

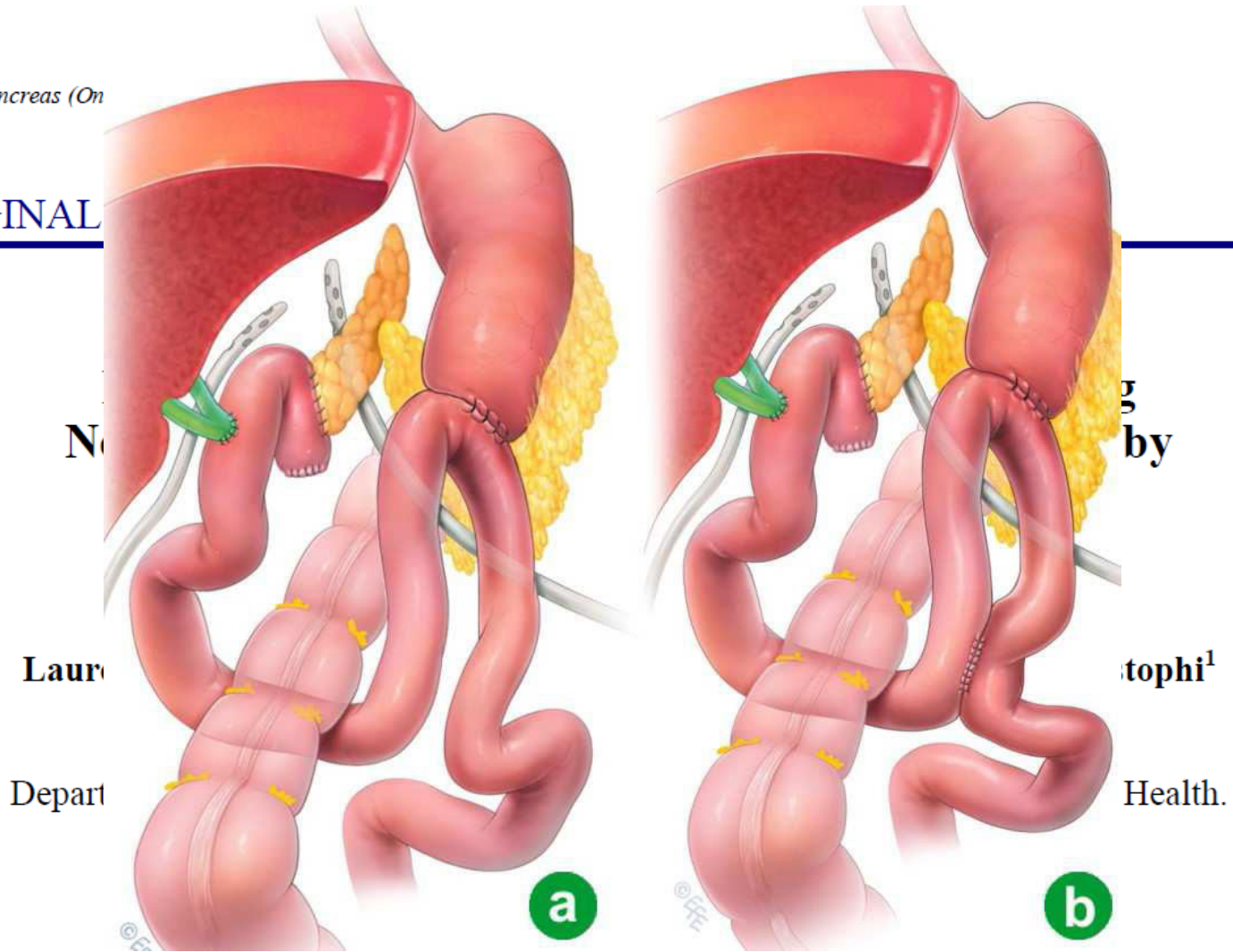
- ✓ DGE overall rate 20,1 %
- ✓ Pancreatic fistula (DGE: 31,2 % vs. 10,1%)
- ✓ Postoperative sepsis (DGE 21,7% vs. 7%)
- ✓ SSI (DGE 23.9 % vs. 7,9%)
- ✓ Postoperative percutaneous drainage (DGE 23% vs. 10,6%)
- ✓ Reoperation (DGE 10,6% vs. 3,1%)

- ✓ Nur postoperative Komplikationen waren mit DGE assoziiert!

Delayed gastric emptying

JOP. J Pancreas (On

ORIGINAL



Delayed gastric emptying

- N – 44 non-PPPD konsekutiv
- 2009 – 2011
- Single surgeon
- 20 antekolisch – 24 mit Braun
- DGE ohne Braun – 7/20 (35%) DGE mit Braun – 1/24 (4,2%)

Conclusio: non PPPD mit Braun'scher Fußpunktanastomose zeigt deutlich geringere Rate an Magenentleerungsstörungen

- Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!