



Studienprotokoll

**Pylorusresektion versus Erhalt des Pylorus bei partieller
Pankreatoduodenektomie: Eine multizentrische chirurgische Register-
basierte randomisierte aktiv kontrollierte Studie (RRCT) aus dem
deutschen DGAV StuDoQ|Pankreasregister.**

PyloResPres-Studie

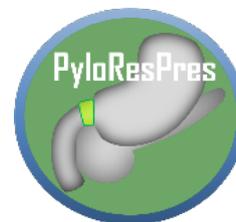
DRKS00018842

Leitung der Registerstudie:

Name: Prof. Dr. med. Jens Werner
PD Dr. med. Bernhard Renz

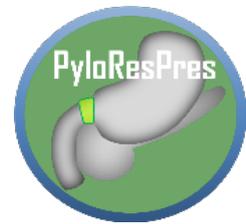
Adresse: LMU Klinikum
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Marchioninstr. 15
81377 München

Telefon: +49-89-4400-72791
Fax: +49-89-4400-78893
E-Mail: Jens.Werner@med.uni-muenchen.de
Bernhard.renz@med.uni-muenchen.de



Zusammenfassung

Im Rahmen einer partiellen Pankreatoduodenektomie (PD) werden zwei unterschiedliche Strategien bei der Durchtrennung der Magen-Darmpassage oralwärts angewendet. Dies ist zum einen die Resektion (prPD) und zum anderen der Erhalt (ppPD) des Magenpförtners (Pylorus). Die verzögerte Magenentleerung (DGE) nach PD ist eine ernstzunehmende Komplikation, die nach Verfolgung beider Strategien (ppPD oder prPD) auftreten kann. Vorhandene Metaanalysen, die das DGE nach Durchführung einer der beiden Verfahren untersuchen, kommen nach wie vor zu gegensätzlichen Ergebnissen. Große, multizentrisch-randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) zu diesem Thema existieren nicht. Durch die vorliegende Studie soll nun genau dieser Mangel behoben werden. In einer prospektiv-multizentrischen und Register-basierten randomisiert kontrollierten Studie (RRCT), soll die Effektivität der ppPD mit der der prPD in der deutschen flächendeckenden Realität verglichen werden. Dieses neuartige Studiendesign erlaubt eine bessere Übertragbarkeit der Ergebnisse. Im Vergleich zu konventionellen RCT's ist hier mit geringeren Kosten, einer schnelleren Rekrutierung der notwendigen Patientenzahlen und potentiell vollständigeren Follow-up Daten zu rechnen. Die deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) hat ein qualitativ hochwertiges nationales Pankreasregister (StuDoQ|PanKreas) etabliert. Dieses soll der Qualitätskontrolle, Risikobeurteilung und Ergebnisuntersuchungen in der Pankreaschirurgie dienen. In genau dieses Register wird der vorliegende RCT eingebettet. Eingeschlossen werden alle Patienten ≥ 18 Jahre bei denen eine partielle Pankreatoduodenektomie sowohl bei benignen als auch malignen Erkrankungen geplant ist. Der primäre Endpunkt ist der Unterschied in der Inzidenz des DGE innerhalb der ersten 30 Tage nach Indexoperation. Die sekundären Endpunkte sind die 30 –Tages-Mortalität, Morbidität, Blutverlust, Krankenhausverweildauer, Anastomoseninsuffizienzen und OP-Zeit. Insgesamt sollen 982 Patienten durch ein zwei-stufiges Gruppen-sequentielles Design randomisiert werden. Durch diese Studie soll letztendlich die Frage beantwortet werden, welches der beiden Verfahren in Zukunft zur Reduktion des DGE evidenzbasiert eingesetzt werden soll.

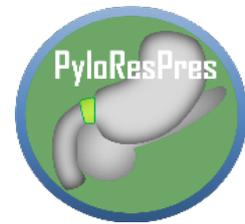


Hintergrund

Die Pankreatoduodenektomie (PD) ist die Therapie der Wahl bei verschiedenen gutartigen und bösartigen Tumoren des Pankreaskopfes oder der periampullären Region [2,3]. Neben dem klassischen Whipple-Verfahren mit distaler Gastrektomie existieren zwei PD-Varianten mit oder ohne Pylorusresektion aber Erhaltung des Magens [4]. Die Pylorus erhaltende Pankreatoduodenektomie (ppPD) zeigte im Vergleich zur klassischen PD mit Resektion des Pylorus (prPD) vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf Langzeitüberleben, chirurgische Mortalität und das Auftreten von Tumorrezidiven [5]. Die Pankreaschirurgie hat ihre spezifische Komplikationen, die jüngsten Entwicklungen im postoperativen Patientenmanagement haben jedoch zu einer kontinuierlichen Verbesserung des Outcomes geführt [6,7]. Dennoch bleibt die DGE nach der Resektion eine schwere Komplikation [7] mit einer Inzidenz von 4,5% bis 45% [1]. Die DGE beeinträchtigt die postoperative Regeneration und die Lebensqualität, was die adjuvante Chemotherapie hinauszögern kann oder diese gar nicht durchgeführt wird. Dies führt zu negativen Auswirkungen auf das Überleben [8]. Die DGE gilt als funktionelle Beeinträchtigung der physiologisch-treibenden Wirkung des Magens und insbesondere des Pylorus. Einige Patientinnen und Patienten reagieren daher gut auf prokinetische Medikamente wie Erythromycin [9]. Es gibt in Deutschland keine qualitativ hochwertigen großen multizentrischen RCTs die darauf abzielen, die Überlegenheit der prPD gegenüber der ppPD zur Reduktion der DGE oder anderer relevanter Komplikationen zu beweisen oder zu widerlegen. Eine aktuelle Meta-Analyse [19] ist hinsichtlich bestehender oder fehlender Effekte nicht schlüssig (95% aggregiertes CI [0,57; 4,47]). Um diese Meta-Analyse hinreichend präzise zu gestalten, sind Nachweise aus einer großen Studie erforderlich.

Darüber hinaus wurde die verzögerte Magenentleerung nach PD als Konsequenz einer Pankreasfistel in früheren Studien nicht im Detail behandelt.

Bislang zeigten mehrere Studien vergleichbare Morbidität und Mortalität in beiden Rekonstruktionsstrategien, so dass beide sicher durchführbar zu sein scheinen [10-13]. Aus diesen Gründen werden die Ergebnisse der PyloResPres-Studie Auswirkungen auf die Strategie der Pankreaskopfresektionen haben (d.h.



vergleichende Wirksamkeit der Pylorusresektion vs. Erhalt des Pylorus) und somit eine Möglichkeit bieten, das Risiko einer DGE zu reduzieren.

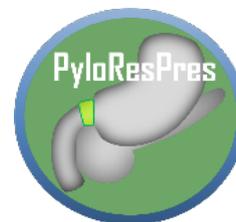
Methoden

Teilnehmer / Studienpopulationen

Teilnehmen kann jeder Patient im Alter von 18 Jahren oder älter mit Indikation für eine PD mit schriftlicher Einwilligung nach einer ausführlichen Aufklärung. Ausgeschlossen sind nur Patienten, bei denen ein klassisches Whipple-Verfahren durchgeführt werden muss, Patienten, die an einer anderen Interventionsstudie teilnehmen, die mit dem chirurgischen Eingriff oder den Endpunkten der Studie interferieren könnten. Durch die Definition weniger Einschlusskriterien ist nahezu das gesamte Spektrum der Pankreaschirurgie von Bedeutung. Diese Population wird durch das StuDoQ|Pankreas-Register abgedeckt, das repräsentative Daten über die Pankreaschirurgie in akademischen und nicht-akademischen Einrichtungen mit mittlerer bis hoher institutioneller Fallzahl und akzeptabler Morbidität und Mortalität liefert. Das Register repräsentiert nicht die Pankreaschirurgie in Low-Volume Institutionen [14]. Unter Nutzung der bestehenden hochwertigen StuDoQ|Pankreas-Infrastruktur wird dieses RRCT unter realen Bedingungen durchgeführt, wobei viele Standorte in ganz Deutschland beteiligt sind. Dies lässt mit einer schnellen, konsekutiven Rekrutierung rechnen. Aus den genannten Gründen werden die Ergebnisse von großer klinischer Bedeutung sein und eine verbesserte Vergleichbarkeit der Erkenntnisse ermöglichen.

Randomisierung

Alle Patienten werden nach ihrer stationären Aufnahme fortlaufend gescreent, und alle in Frage kommenden Patienten werden nach Initiierung der Studie eingeschlossen. Die Patienten werden durch verdeckte Randomisierung am Tag vor oder am gleichen Tag der Indexoperation mit dem internetbasierten Tool "REDCap" (<https://random.ibe.med.uni-muenchen.de/redcap/>) in allen beteiligten Institutionen alloziert, um vergleichbare Behandlungsgruppen zu erreichen. Die Randomisierung für beide Behandlungen (ppPD, prPD) wird mit einem Zuordnungsverhältnis von 1:1 durchgeführt und basiert auf einem permutierten, ausgewogenen Blockdesign unter Berücksichtigung der Stratifizierung nach Standorten.



Behandlungen / Verfahren

In dieser Studie wird die Wirksamkeit von zwei etablierten und routinemäßig angewendeten chirurgischen Verfahren (ppPD vs. prPD) verglichen. In beiden Gruppen wird die offene partielle PD nach dem jeweiligen institutionellen Standard durchgeführt. Kurz zusammengefasst, nach der Rekonstruktion der pankreatischen Anastomose (Pankreatojejunostomie oder Pankreatogastrostomie) und einer Hepatikojejunostomie wird das Duodenum mindestens 1 cm aboral des Pylorus für die Pylorus-Erhaltungsgruppe (ppPP) durchtrennt. Die Gefäße entlang der kleinen und der großen Magenkurvatur werden erhalten. Anschließend wird eine antekolische oder retrokolische End-zu-Seit-Duodenojejunostomie durchgeführt. In der Pylorus-Resektionsgruppe (prPD) wird der Magen innerhalb von 5 cm oral zum Pylorusring unter vollständiger Erhaltung der Magengefäße entlang beider Kurvaturen reseziert, um die Perfusion des distalen Magens über die gastroepiploischen Gefäße bzw. die linke Magenarterie aufrechtzuerhalten. Ob eine fortlaufende oder Einzelknopf-Naht verwendet wird oder ob die Magenklammernaht bei einer prPD in die Anastomose einbezogen oder von ihr ausgeschlossen wird, bleibt dem Standard der jeweiligen chirurgischen Abteilung vorbehalten. Im Anschluss kann dann sowohl eine antekolische oder eine retrokolische End-zu-Seit-Gastrojejunostomie durchgeführt werden. Die Art der Rekonstruktion muss allerdings im StuDoQ|Pankreasregister dokumentiert werden.

Der Operationsitus wird durch ein Foto am Ende der Rekonstruktion dokumentiert (optional).

Medizinische Behandlung

Peri- und postoperative medizinische Behandlungen einschließlich Antibiotika, Prokinetika und Octreotidanaloga können nach den jeweiligen Standards der Abteilung eingesetzt werden, müssen aber im StuDoQ|Pankreasregister dokumentiert werden. Darüber hinaus kann eine endoskopische Untersuchung bei DGE und Management von Magensonden durchgeführt werden, dies muss aber auch im StuDoQ|Pankreasregister dokumentiert werden. In beiden Gruppen kann die Magensonde entfernt werden, sobald die mechanische Beatmung gestoppt wird, die Entscheidung liegt jedoch beim zuständigen Chirurgen. Alle Patienten werden so



weiterbehandelt, wie es in der jeweiligen Abteilung üblich ist. Nachuntersuchungen sind für die Tage 7, 14 und 30 postoperativ geplant. Das Studienprotokoll ist in Abbildung 1 dargestellt.

Studienziele

Primärer Endpunkt ist die Häufigkeit der postoperativen DGE nach der internationalen ISGPS-Definition (Tabelle 1) 30 Tage nach der Indexoperation, verglichen zwischen den beiden Interventionsgruppen [15]. Wichtigste sekundäre Endpunkte sind die allgemeine schwere Morbidität (Clavien-Dindo-Klassifikation <3b vs. ≥3b) [16], Blutverlust (ml), 30-Tage-Mortalität (Tod aus jeder Ursache), postoperativer Krankenhausaufenthalt, Insuffizienz der Gastro/Pylorojejunostomie, Operationszeit, Beginn der adjuvanten Chemotherapie bei Tumorpatienten.

Versicherung

Nachdem es sich um einen Vergleich von zwei bereits international etablierten Verfahren zur Rekonstruktion nach partieller Pankreatoduodenektomie handelt, welche in einem standardmäßigen Setting zur Therapie bei verschiedenen gutartigen und bösartigen Tumoren des Pankreaskopfes oder der periampullären Region eingesetzt werden, besteht keine Notwendigkeit einer zusätzlichen Patientenversicherung.

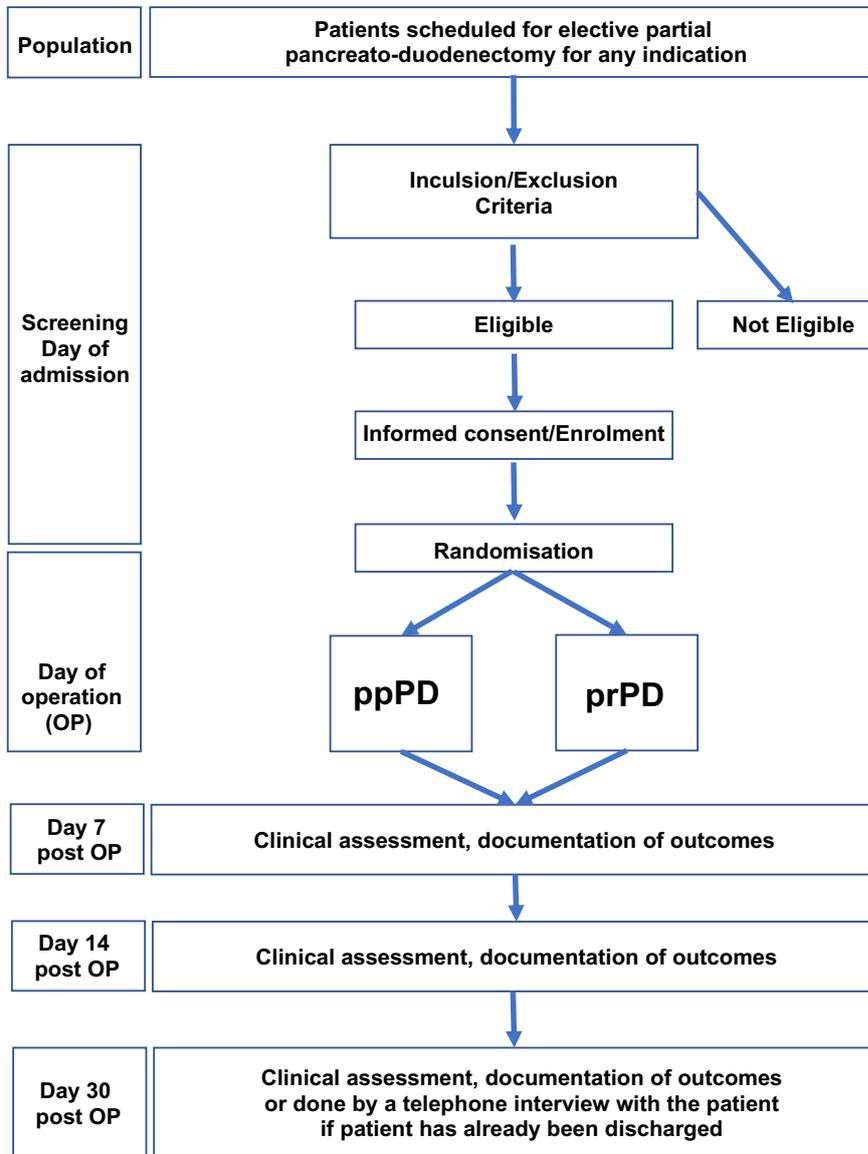
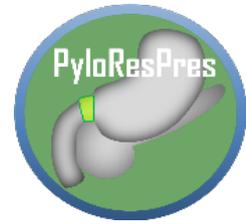


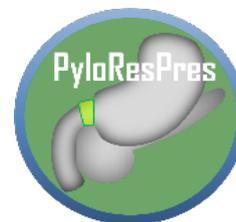
Figure 1
 Flow chart of the PyloResPres study

Table 1
 DGE (Grad A-C) gemäss der ISGPS Definition [15]

Grad	Magnesonde	Feste Nahrungsaufnahme	Erbrechen/ Distension	Prokinetische Medikation
A	4-7d/Reinsertion > d3	d7	±	±
B	8-14d/Reinsertion > d7	d14	+	+
C	>14d/Reinsertion > d14	d21	+	+

DGE (delayed gastric emptying), verzögerte Magementleerung; ISGPS, International Study Group for Pancreatic Surgery.

Methoden gegen Bias



Information Bias

Aufgrund der Art der geplanten chirurgischen Eingriffe ist eine Verblindung der Chirurgen nicht möglich. Auch ist die Verblindung des Stationsarztes auf Grund der Dokumentation im Operationsbericht und der Dokumentation im StuDoQ|Pancreas Register nicht möglich. Die Bewertung der DGE ist allerdings objektiv, da das offensichtliche Kriterium des Vorhandenseins einer Magensonde, wie es in ISGPS [15] definiert ist, verwendet wird.

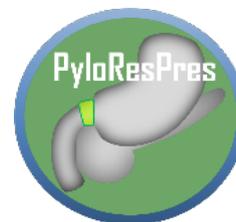
Selektions bias

Ein registrierungsbasierter RCT ermöglicht es Patienten aus einer nicht ausgewählten Zielgruppe zu rekrutieren. Es wird auch möglich sein, innerhalb des Registers die Studienpopulation mit der Außenpopulation zu vergleichen. Wir können auch statistische Methoden aus Umfragen anwenden, um die in der Studie gefundenen Effekte auf die gesamte relevante StuDoQ|Pancreas Registry Population auszuweiten.

Confounding

Die Randomisierung von Patienten minimiert Auswahlverzerrungen und verzerrende Variablen. Die korrekte Randomisierung wird idealerweise durch ein Foto dokumentiert, das vom Monitor überprüft wird (Uhrzeit und Datum des Verfahrens). Beide chirurgischen Eingriffe sind Standardverfahren und werden regelmäßig in den beteiligten Zentren durchgeführt. Die Patienten werden für den zugewiesenen und tatsächlich durchgeführten chirurgischen Eingriff blind gehalten. Die Entblindung der Patienten ist in Situationen notwendig, die eine Neuintervention erfordern, wie z.B. nach einer Blutung mit der Notwendigkeit einer Relaparotomie. Darüber hinaus ist der mögliche Einfluss des Rekonstruktionspfades der Gastro/Duodenojejunostomie, ob retro- oder antekolisch, auf die DGE ein kontroverses Thema in der Literatur. Der antekolische Weg soll weniger DGE induzieren [3,17,18]. Daher muss der Rekonstruktionspfad im StuDoQ|Pankreasregister dokumentiert werden

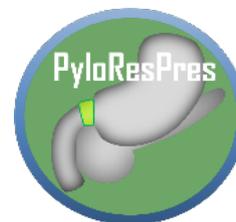
Berechnung des Stichprobenumfangs



Die Berechnung des Stichprobenumfangs erfolgte auf der Grundlage des Primärergebnisses "Auftreten der DGE innerhalb von 30 Tagen nach der Operation". Basierend auf einer Meta-Analyse [24] der RCTs ergibt sich eine DGE-Rate von 18% (95% CI [13%; 23,4%]) für prPD und 21,5% (95% CI[15,6%; 27,1%]) für ppPD-Patienten. Basierend auf diesem Ergebnis und unserem Ziel, einen guten Effekt für prPD im Vergleich zu ppPD zu zeigen, wählen wir folgendes Planungsszenario: Eine absolute Risikodifferenz von 10% der DGE zwischen beiden Gruppen scheint klinisch relevant zu sein, wenn man von 25% DGE-Risiko in der ppPD-Gruppe und 15% in der prPD-Gruppe ausgeht. Wir erwarten, dass für 15% der Patienten in jeder Gruppe das entsprechende DGE-Ergebnis nicht beurteilt werden kann (z.B. aufgrund von Abbruch oder Mortalität). In diesem Fall wird das Ergebnis der binären Wirksamkeit für die Analyse auf Fehler gesetzt. Daher geht die Berechnung des Stichprobenumfangs von einer Ausfallrate von 0,30 (=0,15+0,15) für die prPD und von 0,40 (=0,25+0,15) für die ppPD-Gruppe aus.

Ein zweistufiges Gruppen-Sequential-Design wird mit einer Zwischenanalyse nach Beurteilung von 50% des Stichprobenumfangs erstellt. Das Stoppen basiert statistisch auf Regeln, die aus dem primären Zwischenergebnis abgeleitet sind, aber auch auf der Machbarkeit der Patientenversorgung. Dieses Design vermeidet eine längere Rekrutierung, um statistische Aussagekraft zu erreichen, wenn das Ziel nicht erreichbar ist (- die Zwischenanalyse kann keine falsche Angabe der aus den Zwischenergebnissen resultierenden Entwurfparameter berücksichtigen -) oder wenn eine frühzeitige Signifikanz geltend gemacht werden kann.

Die kritischen Werte und die Prüfmerkmale dieses Gruppen-Sequenztestdesigns wurden für ein Wang und Tsatis Design mit dem Randformparameter $\Delta = 0,23$ berechnet. Dieses Δ minimiert $ASN_{H0} + ASN_{H1} + ASN_{H0} + ASN_{H1}$ (durchschnittlicher bzw. erwarteter Stichprobenumfang). Für ein spezifiziertes Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) und Raten $\pi_1 = 0,3$ und $\pi_2 = 0,4$ (Quotenverhältnis von 1,556) beträgt die Leistung $(1 - \beta)$ 90,0%, wenn die Teststufen aus den in den letzten beiden Spalten der folgenden Tabelle angegebenen Stichprobengrößen bestehen (exakter Test von Fisher angewandt). Die Berechnung geht von einem Zuordnungsverhältnis $(n_2/n_1) = 1,0$ aus. Daraus ergeben sich



insgesamt $490,7 + 490,7 = 981,3$ Beobachtungen, so dass der Studie insgesamt $2 \times 491 = 982$ Patienten zugeordnet werden müssen.

Die Zwischenanalyse wird durchgeführt, nachdem 246 randomisierte Patienten pro Gruppe untersucht wurden (verwendete Software: ADDPLAN® V 6.1.1.1).

Insgesamt 982 Patienten werden der Studie unter Berücksichtigung von 15% fehlender Informationen über die DGE aus unspezifischen Gründen zugeordnet. Unter der Annahme, dass ca.75% der die Einschulsskriterien erfüllenden Patienten der Teilnahme an der Studie zustimmen, müssen etwa 1310 Patienten insgesamt gescreent werden.

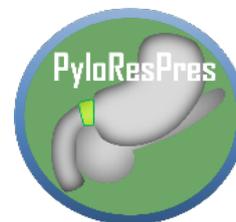
Dokumentation und Datenverarbeitung

Die Nutzung der IT-Infrastruktur der StuDoQ-Registrierungsstellen bietet folgende Vorteile: (1) Die Teilnahme von Institutionen und Dokumentationen ist bereits implementiert; (2) Das Fallberichtsformular ist bereits erstellt und implementiert; (3) Zusätzliche und bedingte Parameter können jederzeit hinzugefügt werden; (4) Das Datenmanagement (einschließlich Konsistenzprüfungen) ist bereits festgelegt; (5) Die Studienpopulation kann in der dokumentierten Nicht-Studienpopulation reflektiert werden, die die Verallgemeinerbarkeit der Studienergebnisse erhöht. Alle Patientendaten werden elektronisch im Register der Pankreaschirurgie StudDoQ gespeichert. Nach Abschluss der Studie werden die Daten für die weitere Verwendung durch die teilnehmenden Zentren des Registers zur Verfügung stehen.

Da es sich bei dieser Studie um eine registrierungsbasierte Studie handelt, die zwei routinemäßig durchgeführte Nebenwirkungen von chirurgischen Verfahren (AE) vergleicht, ist kein *adverse event*- Management erforderlich. Daher ist auch ein *Data Safety and Monitoring Board (DSMB)* nicht erforderlich.

Überwachung und Qualitätssicherung

In dieser Studie wird eine risikobasierte Überwachungsstrategie angewendet. Das Risiko für Verstöße gegen die GCP-Regeln wird als gering eingeschätzt, da diese Studie auf einem bestehenden Register basiert, zu dem die Zentren bereits einen Beitrag leisten, die Aufnahmekriterien und Interventionen einfach sind und die Ergebniskriterien klar definiert sind. Daher werden alle Studienorte nach Einschluss



von 2 Patienten besucht. Studienzentren mit relevanten Problemen werden innerhalb von 3-6 Monaten erneut besucht.

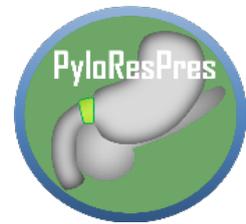
Diskussion

Die DGE ist eine bekannte Komplikation in der Pankreaschirurgie. Bis zur standardisierten Definition der DGE von ISGPS im Jahr 2007 [15] war sie nicht klar definiert [19-22], was zu nicht vergleichbaren Ergebnissen zwischen den Studien führte.

Die Hypothese, dass prPD der ppPD hinsichtlich einer geringeren Inzidenz von DGE überlegen ist, wird immer noch kontrovers diskutiert [10,13,23]. Wie Klaiber et al. [24] zeigen, liefert die Meta-Analyse von 8 Beobachtungsstudien quantitative Schätzungen für einen klaren Vorteil für prPD gegenüber ppPD (OR 3,48, 95% CI[1,82, 6,67]). Dies ist als kein starker Beweis zu werten, da die Studien nicht randomisiert wurden. Zusätzlich war für die nicht-randomisierten Studien eine mögliche Publikationsverzerrung vorhanden. Das gleiche Paper [24] zeigt auch eine Meta-Analyse von drei RCTs mit einem nicht eindeutigen Ergebnis für prPD (OR 1,60, 95% CI[0-57, 4-47]). Eine kürzlich durchgeführte prospektive Single-Center-Studie in Deutschland (PROPP-Studie) [13] ergab ein nicht signifikantes Ergebnis, aber eine Effizienzschätzung in die andere Richtung (OR 0-75, 95% CI[0-39, 1-41]).

Im Einklang mit diesen nicht eindeutigen Ergebnissen haben die bestehenden RCTs, die ppPD und prPD vergleichen, Einschränkungen, die sich aus der klinischen und methodischen Heterogenität ergeben. Postoperative Morbidität und Mortalität waren in beiden Gruppen vergleichbar. Eine chinesische Meta-Analyse [23], die den Einfluss der Pylorus-Entfernung auf die DGE untersuchte, zeigte jedoch eine längere Operationszeit, einen höheren Blutverlust und eine höhere Sterblichkeitsrate in der Pylorus-Resektionsgruppe ohne signifikante Reduktion der DGE. Die Einschränkungen dieses Berichts bestanden darin, dass drei verschiedene Resektionstypen (prPD, Whipple-Resektion und subtotaler Magen, der PD konserviert) zusammengefasst wurden, und die Mehrheit der analysierten Studien waren Nicht-RCTs.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass die Frage, ob es einen Unterschied in der DGE nach ppPD und prPD gibt, noch unbeantwortet bleibt. Da bisher keine



multizentrische randomisierte kontrollierte Studie zur Bewertung der DGE zwischen prPD und ppPD verfügbar ist, ist eine solche groß angelegte Studie notwendig, um die Frage zu beantworten. Daher ist das Ziel dieses pragmatischen, multizentrischen, registerbasierten, randomisierten RCT (RRCT), ppPD vs. prPD zu untersuchen und die notwendigen Beweise zu liefern, um die Metaanalysen schlüssig zu machen. Daher werden die Ergebnisse der PyloResPres-Studie Auswirkungen auf die Strategie der Pankreaskopfresektionen haben (d.h. vergleichende Wirksamkeit der Resektion vs. der Erhaltung des Pylorus) und können somit dazu beitragen, das Risiko für DGE zu reduzieren.



References

1. Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Uchiyama K, et al. Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.* 2011;253:495–501.
2. Hackert T, Werner J, Weitz J, Schmidt J, Büchler MW. Uncinate process first--a novel approach for pancreatic head resection. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395:1161–4.
3. Hartwig W, Werner J, Jäger D, Debus J, Büchler MW. Improvement of surgical results for pancreatic cancer. *Lancet Oncol.* 2013;14:e476–85.
4. Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surgery.* 1978.
5. Diener MK, Knaebel H-P, Heukaufers C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. A Systematic Review and Meta-analysis of Pylorus-preserving Versus Classical Pancreaticoduodenectomy for Surgical Treatment of Periampullary and Pancreatic Carcinoma. *Annals of Surgery.* 2007;245:187–200.
6. Malleo G, Vollmer CM. Postpancreatectomy Complications and Management. *Surg. Clin. North Am.* 2016;96:1313–36.
7. Datta J, Vollmer CM. Advances in Surgical Management of Pancreatic Diseases. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2016;45:129–44.
8. Eisenberg JD, Rosato EL, Lavu H, Yeo CJ, Winter JM. Delayed Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy: an Analysis of Risk Factors and Cost. *J. Gastrointest. Surg. Springer US;* 2015;19:1572–80.
9. Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, Sostre S, Lillemoe KD, Pitt HA, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Annals of Surgery.* 1993;218:229–37–discussion237–8.
10. Hackert T, Hinz U, Hartwig W, Strobel O, Fritz S, Schneider L, et al. Pylorus resection in partial pancreaticoduodenectomy: impact on delayed gastric emptying. *Am. J. Surg.* 2013;206:296–9.
11. Chen Q-J, He Z-Q, Yang Y, Zhang Y-S, Chen X-L, Yang H-J, et al. Is there comparable morbidity in pylorus-preserving and pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy? A meta-analysis. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci. Huazhong University of Science and Technology;* 2015;35:793–800.
12. Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Hüttner FJ, Antes G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus



pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. Büchler MW, editor. Cochrane Database Syst Rev. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014;Supplement 1, F:CD006053.

13. Hackert T, Probst P, Knebel P, Doerr-Harim C, Bruckner T, Klaiber U, et al. Pylorus Resection Does Not Reduce Delayed Gastric Emptying After Partial Pancreatoduodenectomy: A Blinded Randomized Controlled Trial (PROPP Study, DRKS00004191). *Ann. Surg.* 2018;267:1021–7.

14. Wellner UF, Klinger C, Lehmann K, Buhr H, Neugebauer E, Keck T. The pancreatic surgery registry (StuDoQ|Pancreas) of the German Society for General and Visceral Surgery (DGAV) - presentation and systematic quality evaluation. *Trials.* BioMed Central; 2017;18:163.

15. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2007. pp. 761–8.

16. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery.* 2004;240:205–13.

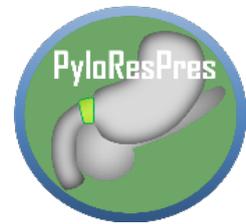
17. Joliat G-R, Labgaa I, Demartines N, Schäfer M, Allemann P. Effect of Antecolic versus Retrocolic Gastroenteric Reconstruction after Pancreaticoduodenectomy on Delayed Gastric Emptying: A Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. *Dig Surg.* Karger Publishers; 2016;33:15–25.

18. Zhou Y, Lin J, Wu L, Li B, Li H. Effect of antecolic or retrocolic reconstruction of the gastro/duodenojejunostomy on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* BioMed Central; 2015;15:68.

19. Akizuki E, Kimura Y, Nobuoka T, Imamura M, Nishidate T, Mizuguchi T, et al. Prospective nonrandomized comparison between pylorus-preserving and subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy from the perspectives of DGE occurrence and postoperative digestive functions. *J. Gastrointest. Surg.* 5 ed. Springer-Verlag; 2008;12:1185–92.

20. Hartel M, Wente MN, Hinz U, Kleeff J, Wagner M, Müller MW, et al. Effect of antecolic reconstruction on delayed gastric emptying after the pylorus-preserving Whipple procedure. *Arch Surg.* American Medical Association; 2005;140:1094–9.

21. Hayashibe A, Kameyama M, Shinbo M, Makimoto S. The surgical procedure and clinical results of subtotal stomach preserving pancreaticoduodenectomy (SSPPD) in comparison with pylorus preserving pancreaticoduodenectomy (PPPD). *J. Surg. Oncol.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2007;95:106–9.



22. Tani M, Terasawa H, Kawai M, Ina S, Hirono S, Uchiyama K, et al. Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: results of a prospective, randomized, controlled trial. *Annals of Surgery*. 2006;243:316–20.

23. Wu W, Hong X, Fu L, Liu S, You L, Zhou L, et al. The effect of pylorus removal on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 2,599 patients. Sun B, editor. *PLoS ONE*. 2014;9:e108380.

24. Klaiber U, Probst P, Strobel O, Michalski CW, Dorr-Harim C, Diener MK, Buchler MW, Hackert T: Meta- analysis of delayed gastric emptying after pylorus-preserving versus pylorus-resecting pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 2018, 105(4):339-349.