



Sahlgrenska akademien

Framgång och kliniskt utfall av ultraljudsledd dränering av pankreatiska pseudocystor

Examensarbete 30 hp

Qamar Al-Mashhadi

Läkarprogrammet

07-01-2018

Handledare:

Riadh Sadik, Docent, Överläkare,
Gastrosektionen, Medicinkliniken, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset.

Per Hedenström, PhD, Överläkare,
Gastrosektionen, Medicinkliniken, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset.



Innehållsförteckning

Abstract	4
Bakgrund	6
Syfte	10
Etik	10
Metod	11
Utfallsparametrar	16
Statistiska metoder	17
Resultat.....	18
Studiepopulation - baslinjedata	18
EUS-interventionen - procedurdata	20
Utfallsmått	22
Slutlig uppföljning.....	26
Jämförelse mellan plaststent och metallstent.....	28
Diskussion	31
Komplikationer.....	31
Klinisk framgång	33
Förnyade EUS-undersökningar	33
Infektion	34
Slutlig uppföljning.....	35
Plaststent VS metallstent	37
Studiens styrkor	38
Studiens svagheter	39
Idéer för Framtida studier	40
Slutsats	41



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Populärvetenskaplig sammanfattning	42
Tack.....	44
Referenser.....	45



Abstract

Background: The formation of a pancreatic pseudocyst is a complication which can occur in patients secondary to acute or chronic pancreatitis, malignancy, trauma, or pancreatic surgery. Pseudocysts can be associated with symptoms such as pain, infection, jaundice, fullness, or nausea. Treatment of these pseudocysts is indicated in symptomatic patients. The traditional method has been open surgery, but a new method has been developed – Endoscopic UltraSound-guided drainage (EUS-GD). This method combines ultrasound and endoscopy to visualize the peripancreatic area and then to create a fistula between the pseudocyst and the stomach or the duodenum. There are different types of stents which can be used to enable a continued drainage from the cyst to the GI-tract - plastic stents or metallic stents.

Aim: To study the feasibility and safety of EUS-GD in the treatment of pancreatic pseudocysts and to compare plastic stents with metallic stents regarding technical success rate, adverse event rate, and clinical success rate after 14 days.

Method: A prospective, observational single-center study in Sahlgrenska university hospital. The study time frame was 2006 - 2018. Inclusion criteria were the occurrence of a symptomatic pancreatic pseudocyst with the need for endoscopic drainage. Exclusion criteria were findings at EUS equivalent with spontaneous regress of the cyst, or the use of other stents than plastic or metallic stents.

Results: 64 patients were included; 48 received plastic stents and 16 received metallic stents. The technical success rate was 62/64 (97 %). The adverse event rate was 9/64 (14 %). The mortality associated with EUS-GD was 0/68 (0 %). The early clinical success rate was 31 / 64 (48 %). Evaluation at last follow-up showed a late clinical success rate of 48/64 (80 %) i.e. an



GÖTEBORGS UNIVERSITET

asymptomatic patient. Among the remaining patients, 8/60 (13 %) had symptoms related to the pseudocyst and 4/60 (7 %) were dead (not related to the pseudocyst).

Conclusion: EUS-GD is a safe and successful method for the treatment of pancreatic pseudocysts. Plastic stents and metallic stents seem to be comparable with respect to patient safety and clinical outcome. However, a pancreatic pseudocyst is a serious condition which may need a long time of follow-up before complete patient recovery (>3 months).

Key words: pancreatic pseudocyst, EUS-GD, EUS, pancreatitis.



Bakgrund

En pankreatisk pseudocysta är en organiserad vätskeansamling i pankreas. Orsaker till pseudocystor är främst akut eller kronisk pankreatit. 10 - 15 % av de som genomgår akut pankreatit får pseudocystor [1]. 20 – 40 % av de som har kronisk pankreatit utvecklar pseudocystor [2]. Ibland uppstår de på grund av malignitet i pankreas eller vid operation i pankreas eller omkringliggande organ [3].

30 – 60 % av dessa ansamlingar absorberas av kroppen utan intervention[4]. Men i vissa fall bildas en fibrös vägg eller vägg av granulationsvävnad runt ansamlingen och bildar en så kallad pseudocysta. Ibland innehåller cystan pankreassekret som är rikt på pankreatiska enzymer. Ibland består den av nekrotiserad pankreasvävnad, som omvandlas till tjock vätska. Sådana cystor kallas för Walled-Off Pancreatic Necrosis (WOPN) [5]. Inte sällan föreligger det ett brott i pankreasgången som gör att pankreasvätskan inte kan dräneras den normala vägen via papilla Vateri ut till tarmen. Detta ökar cystans storlek och gör att den kan bli symtomgivande[6].

Pseudocystor kan växa till sig och trycka på ventrikeln eller gallvägarna. De kan också bli infekterade och orsaka symtom såsom ikterus, illamående, kräkningar, fyllnadskänsla, smärta eller feber[5]. Pseudocystor kan också leda till stora och livsfarliga komplikationer som ruptur av cystan, fistulering till huden eller pleura, abscesser, blödningar, ileus eller till och med död[7]. Ofta är dessutom dessa patienter allmänt sjukliga på grund av sin grundsjukdom, pankreatit eller malignitet.

Förr i tiden gjordes studier som jämförde patienter som genomgick en konservativ behandling respektive en kirurgisk behandling och följdes upp i 5 månader [8]. Patienter som fick konservativ behandling i form av regelbundna kontroller och symtomatisk behandling hade



GÖTEBORGS UNIVERSITET

mortalitet på cirka 14 %. 13 % behövde genomgå akut laparotomi, på grund av ruptur av pseudocystan eller blödning. Medan gruppen som genomgick elektiv kirurgisk behandling hade 1 % mortalitet och utvecklade ett färre antal komplikationer sekundärt till cystan.

Den traditionella kirurgiska behandlingen har varit att man opererar öppet och kopplar ett tarmsegment mellan pseudocystan och tarmen för att pseudocystan skall kunna dräneras denna väg. Som alternativ har man utfört en resektion av pseudocystan, cystektomi. Denna kirurgi hade en mortalitet på 1 % och var associerad med postoperativa komplikationer som blödningar, infektioner, fistuleringar, läckage av gallan, operationssår infektioner och intrabdominella abscesser [9].

Tack vare teknisk utveckling och ökad radiologisk tillgänglighet har en ny metod för cystdränage utvecklats, kallad EUS-GD (Endoscopic UltraSound Guided Drainage). Denna metod kombinerar ultraljud och endoskopi för att kunna utföra dränaget utan ett öppet sår.

Med hjälp av endoskopi kan man komma ner till ventrikeln och titta med en kamera som är placerad på sidan av endoskopet. Samtidigt visualiserar man runtomkringliggande organ och pseudocystan med hjälp av ultraljud. Med hjälp av detta instrument kan man skapa en väg mellan ventrikeln eller duodenum och pseudocystan.

För att möjliggöra ett kontinuerligt dränage lägger man stentar, dels för att cystan skall kunna dräneras denna väg, dels för att skapa en fistulering mellan pseudocystan och mag- tarmkanalen för att förebygga ett recidiv av cystan. Det finns olika stentar som man kan använda sig av, plaststentar eller metallstentar. **Bild 1** visar hur dessa stentar ser ut och visar hur förhållandena ser ut runtomkring dem.



GÖTEBORGS UNIVERSITET

En tredje stent har varit tillgänglig i vår klinik. Den heter Tanubaum-stent. Den är också en plaststent men har en annan form. Det saknas studier om denna stent. Men utifrån lokal erfarenhet hade den prestanda och låg klinisk framgång i de få fall den användes. Den hade en smal enkel lumen som tilltäpptes ofta och man behövde byta den i de flesta fall. Därför har svenska läkare slutat använda. Därför har patienter som fått Tannenbaum-stentar exkluderats i den aktuella studien.

Förutom de ovan beskrivna stentarna har man möjlighet att lägga ett nasocystisk drän. Detta är ett drän som ligger mellan näsan och pseudocystan via ventrikeln. Detta drän möjliggör spolning av cystan för att kunna motverka infektioner.

EUS-GD metoden har revolutionerat behandlingen av pankreatiska pseudocystor. Trots att den inte är så beprövad har man kunnat visa klinisk framgång på upp emot 75 % och teknisk framgång på upp emot 90 % [13]. Några studier har gjorts för att utvärdera denna metod och för att jämföra olika stenttyper [11, 14, 16]. Däremot saknas i den aktuella litteraturen prospektiva studier med stora studiepopulationer och långa uppföljningstider [6].

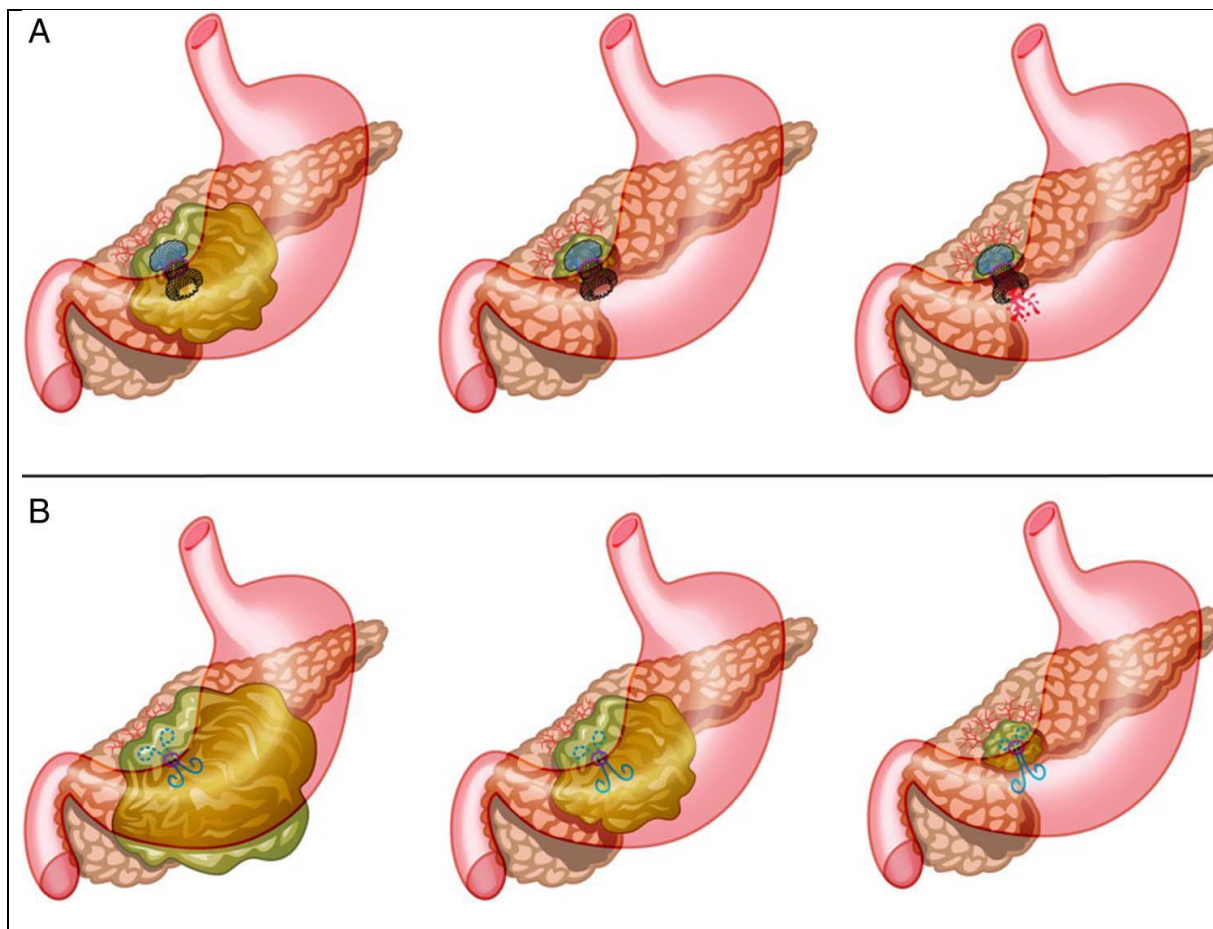


Bild 1 [10]: A: är metallstent som ligger mellan en pankreatisk pseudocysta och ventrikeln för att dränera cystan. B: 2 plaststentar som ligger mellan en pankreatisk pseudocysta och ventrikeln för att dränera cystan. Bilden visar också att plaststenterna kan migrera in i ventrikeln när cystan kollaberar efter dränering. Metallstenten å andra sidan sitter fast och kan irritera andra vävnader och orsaka blödning när cystan är kollaberad.



Syfte

Genomförbarhet och säkerhet av EUS-lett dränage av pankreatiska pseudocystor.

Jämförelse av EUS-GD genomfört med plaststent respektive metallstent utifrån teknisk genomförbarhet samt kliniskt utfall i tidigt respektive sent skede.

Etik

Etiskt tillstånd har erhållits från regional etikprövningsnämnd, Göteborg.

Patienterna lämnade skriftligt samtycke. De som inte kunde lämna samtycke exkluderades från studien.

Studien krävde inget aktivt deltagande från patienternas sida. Alla patienter avidentifierades med kodnummer för att säkerställa anonymitet.

Studien är registrerad i ClinicalTrials.gov.



Metod

En prospektiv observationsstudie som av patienter med en symptomgivande pankreatisk pseudocysta och remitterade till Gastroenterologisk Endoskopisk Avdelning (GEA) på Sahlgrenska universitetssjukhuset för intervention.

Inklusionskriterier är patienter som blev remitterade till Sahlgrenska universitetssjukhuset, under perioden 2006 – 2018 med en symptomgivande pseudocysta i pankreas. Patienterna har genomgått EUS-GD med inläggning av antingen plaststent eller metallstent. Patienterna har minst 3 månaders uppföljningstid efter sin första intervention.

Exklusionskriterier är a) patienter som bedöms av specialistläkare att de inte behöver EUS-intervention eller b) de som får utfört EUS utan punktion eller c) de som får utfört EUS med punktion men utan inläggning av stent eller d) de som får andra typer av stentar som Tanubaumstent.

Inklusion och exklusion av patienter framgår ur flödesschemat (Figur 1).

Första gruppen exkluderade är de som inte kommer till GEA överhuvudtaget. Specialistläkaren bedömer att denna intervention inte är lämplig på grund av att cystan inte är mogen än (inte har bildat en ordentlig vägg runt omkring sig). Eller att cystan är för liten för att punkteras eller stentas.

Andra gruppen exkluderade är de som kommer till GEA och genomgår EUS men ingen punktion av cystan utförs. Detta på grund av att cystan inte ser mogen ut på ultraljudet, eller inte är adhererant till ventrikelväggen, eller om man ser högre risk än nytta vid punktion. En sådan risk är exempelvis stora kärl nära punktionsvägen med risk för kärlskada. Att cystan har



GÖTEBORGS UNIVERSITET

gått i spontan regress och inte behöver någon intervention är en annan orsak till att avstå från dränage.

Tredje gruppen är de som genomgår EUS-dränage med punktion av cystan utan inläggning av stent. I dessa fall har läkaren bedömt att cystan har gått totalt i regress av själva punktionen och inte kommer behöva en ständig dränering efteråt. Alternativt har ett stort avstånd mellan ventrikelväggen och cystan bedömts göra det olämpligt att sätta en stent.

Fjärde gruppen är de som genomgår EUS-dränage med stentinläggning av typen Tanubaumstent. Dessa exkluderades eftersom då stentet inte längre används.

Figur 1: Visar antal patienter som exkluderades från studien och visar orsaken.

Total antal patienter som blev remitterade till GEA under 2006-2018 med frågesällning intervention för pankreatisk pseudocysta
n= 109

Exklusion a

patienter som inte kommer till GEA
n=3

Exklusion b

Patienter som genomgår EUS-undersökning utan någon punktion utförs
n=15

Exklusion c

Patienter som genomgår EUS-GD med punktion av cystan utan stentinläggning
n=12

Exklusion d

Patienter som genomgår EUS-GD med punktion och inläggning av en Tanubaum-stent
n=15

Inkluderade patienter

patienter som genomgår EUS-GD med punktion av cystan och inläggning av plaststent (n=48) eller metallstent (n=16)
n=64 patienter

GEA: GastroEndoskopisk Avdelning.
EUS-GD: EndoscopicUltraSound-Guided Drainage.



Totalt inkluderades 64 patienter (n=48 patienter som fick plaststentar, samt n=16 som fick metallstentar). Alla genomgick EUS-GD med inläggning av plaststent eller metallstent, genomfört av en av de två specialistläkare på GEA (Sahlgrenska) som var kopplade till studien. Alla följdes också upp kliniskt under minst 3 månader.

Under de 12 åren som studien pågick fick GEA 109 remisser på patienter som har pankreatiska pseudocystor. Remisserna bedömdes av en specialistläkare på GEA utefter patientens symtom och pseudocystans storlek. Till slut bedömdes om intervention var lämplig i det aktuella fallet. Alla patienter hade genomgått en radiologisk undersökning (datormografi) för att bedöma pseudocystans storlek och innehåll.

Tabell 1 visar detaljer kring de utförda EUS-GD. Ett så kallat terapeutiskt EUS-instrument (arbetskanal cirka 3,8 mm) användes för ändamålet. Vissa av patienterna fick full narkos och vissa fick lokalbedövning med sedering. Full narkos användes i de fall där pseudocystan var infekterad eller i de fall patienterna inte kunde klara av interventionen utan narkos på grund av oro eller funktionsnedsättning. Lokalbedövning användes i de fall där pseudocystan var lätt tillgänglig för punktion och omständigheterna inte såg komplicerade ut.

Med hjälp av en 19-gauge nål punkterades pseudocystan via ventrikeln eller duodenum och en s k guidewire fördes in till pseudocystan. När punktionsvägen var skapad förde man in stenterna med ena änden i pseudocystan och den andra i ventrikeln eller duodenum. Visuellt bedömning av cystvätskans utseende utfördes då den rann ut i GI-kanalen.

Stenterna som användes var antingen plaststentar som även kallas för pig-tail stentar (**Bild 2**). Eller metallstentar (**Bild 3**). Metallstenten läggs in med hjälp av Hot-Axios system, som är en

nål som skapar en väg till pseudocysta genom att bränna igen ventrikelväggen in till pseudocystan

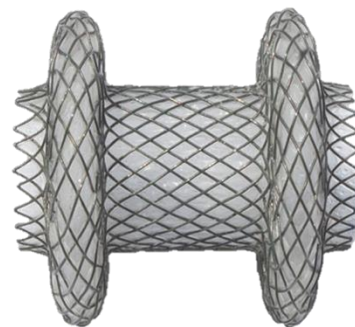
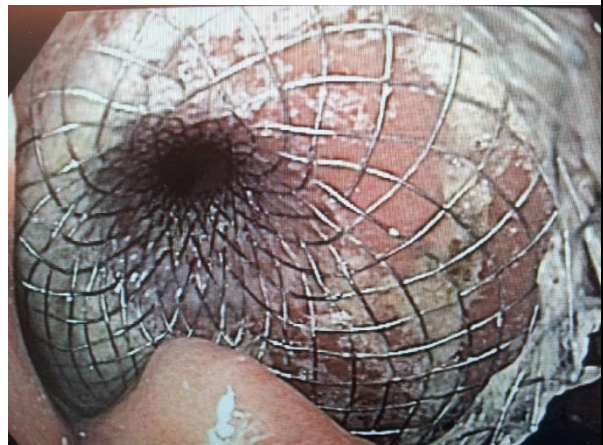


Bild 2: plaststent (pig-tail stent). Stentens längd är 7 cm och lumens diameter är 7 Frenchs. Oftast lägger läkare 2 – 3 stycken för att uppnå optimal dränering.
Kostnad: ungefär 1000 kr.

Bild 3 [17]: metallstent. Självexpanderad stent som är tillverkad av metall. Stentens längd 1 cm och lumens diameter är 1,5 cm. Det räcker med 1 stent för optimal dränering.
Kostnad: ungefär 23 000 kr.



Vid infekterade cystor lades nasocystiskt drän för att möjliggöra kontinuerlig spolning av pseudocystan.

Data om de inkluderade patienterna samlades från det svenska journalsystemet efter att patienterna gav samtycke att de ville vara med på studien. Inga patientintervjuer utfördes enkom för studiens skull.

Studien var inte randomiserad. Läkarna som utförde EUS-drängae valde stenttyp utifrån de kliniska och praktiska omständigheterna i samband med ingreppet. Ibland behövde läkarna genomföra interventionen under en kort tidsrymd. I dessa fall användes metallstenten som går snabbt att sätta in. I de fall läkarna hade bättre tidsåtgång valdes i första hand plaststentar istället.

Utfallsparametrar

Flera variabler undersöktes och hela gruppen analyserades utifrån:

Teknisk genomförbarhet: denna variabel avspeglade den tekniska möjligheten till dränage av pseudocysta. Teknisk framgång definierades som en procedur resulterande i ett stent i adekvat läge utan tekniskt haveri.

Komplikationsfrekvens: denna variabel inkluderade eventuella perioperativa komplikationer och tidigt postoperativa komplikationer (inom 7 dagar). Följande händelser klassificerades som en komplikation: liten blödning, stor blödning och perforation i samband med ingreppet. Kriterierna för liten blödning var att blödningen avstannade innan man avslutade interventionen och utan hemodynamisk påverkan. under ingreppet eller tidigt efteråt. Kriterierna för stor intraabdominell blödning var en blödning som inträffade under interventionen eller inom kort tid efter interventionen och orsakade hemodynamisk påverkan.



Klinisk framgång i tidigt skede: denna variabel speglade hur patienter mådde en kort tid efter interventionen (<14 dagar). Klinisk framgång definierades som frånvaro av tidig infektion i cystan, behov av återinläggning på grund av symptom från pseudocystan, och/eller re-intervention med EUS på grund av otillfredsställande dränage, infektion eller utebliven symptomförbättring.

Slutliguppföljning: denna variabel speglade hur patienter mådde vid sin slutliga uppföljning (12 – 18 månader efter första EUS)

Slutligen jämfördes plaststent mot metallstent utifrån dessa ovan nämnda punkter för att se ifall det förelåg några signifikanta skillnader mellan stentarna.

Statistiska metoder

Datainmatning och skapande av tabeller utfördes i Excel (Microsoft). Därefter fördes data över i SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM). För beräkning av statistiskt signifikanta skillnader i utfallsvariablerna användes Fischers exakta test. Någon dimensionsberäkning, s.k. ”simple size calculation”, gjordes aldrig eftersom metallstentet är en relativt ny produkt som började användas först under 2014.



Resultat

Studiepopulation - baslinjedata

109 patienter blev remitterade till Sahlgrenska universitetssjukhuset, under perioden 2006-2018, med frågeställningen intervention av pankreatisk pseudocysta. 64 patienter blev inkluderade. 48 (75 %) av dem fick plaststentar och 16 (25 %) fick metallstentar. **Tabell 1** visar studiepopulationen och alla detaljer kring denna. Av de inkluderade patienterna var 25 (39 %) kvinnor och 39 (61 %) män. Medianålder i populationen låg på 55 år.

De flesta pseudocystorna utvecklades på grund av akut pankreatit, 53 (83 %). 3 (5 %) utvecklade pseudocystan på grund av kronisk pankreatit. 3 (5 %) utvecklade pseudocystan på grund av malignitet och 5 (7 %) utvecklade postoperativa pseudocystor.

Indikationen för EUS-GD var symtomatiska pseudocystor. Symtomen varierade från patient till patient. Vissa hade flera symtom samtidigt. Det mest förekommande symtom var smärta. 46 (72 %) av de som genomgick EUS intervention hade intensiva smärtor. 20 (31 %) led av infektion, som definierades som feber och/eller högt CRP. Utseendet på radiologisk undersökning (CT-buk) kunde också tala för en infekterad pseudocysta. Hos 9 (14 %) patienter förekom ikterus på grund av att pseudocystan tryckte på gallvägarna och täppte till gallpassagen. 31 (48 %) patienter led av nutritionsproblem med illamående och kräkningar på grund av att pseudocystan tryckte på ventrikeln.



Tabell 1: studiepopulation som består av 64 patienter.

	Antal	Andel i procent	Median
Kön			
- Kvinna	25	39 %	
- Man	39	61 %	
Ålder (Median)			55 år (27 – 91)
Pseudocystans diameter (medelvärde)			12 cm (3,5–23)
Etiologi			
- Akut pankreatit	53	83 %	
- Kronisk pankreatit	3	5 %	
- Malignitet	3	5 %	
- Postoperativt	5	7 %	
Symtombörda			
- Smärta	46	72 %	
- Infektion	20	31 %	
- Ikterus	9	14 %	
- Nutritionsproblem	31	48 %	



EUS-interventionen - procedurdata

Tabell 2 visar alla detaljer och instrumenten som användes under EUS-GD. Interventionerna utfördes av två specialisläkare på endoskopienheten Sahlgrenska universitetssjukhuset. EUS-GD utfördes ibland i full narkos, 41 (64%) av patienterna fick full narkos av en assisterande narkos sjuksköterska. 23 (36 %) patienter fick endast lugnande och smärtstillande, Morfinpreparat och Benzodiazepin, som läkaren kunde öka om patienten var i behov av det..

Det vanligaste instickstället var via ventrikeln. På 63 (98 %) patienter stack man in från ventrikeln och på 1 (2 %) patient från duodenum. Den vanligaste typen av vätska var tjockflytande pus, 25 (39 %) av fallen. Näst vanligast, 19 (29 %) patienter, hade brun vätska som innehöll blod. Endast 5 (8 %) patienter hade klar vätska och 1 (2 %) hade ingen vätska, utan endast nekroser. Hos 14 (22 %) saknades information, då läkarna inte dokumenterade hur den dränerade vätskan såg ut.

Plaststentar användes i 48 (75 %) av interventionerna. Medan metallstentarna användes i 16 (25 %). Nasocystiskt drän lades i 17 (27 %) av fallen i samband med index-EUS.



Tabell 2: tabell över detaljer för de utförda EUS-GD för de inkluderade 64 patienter.

EUS-GD detaljer	Antal	Andel i procent
Interventionisten		
- Interventionist 1	55	86 %
- Interventionist 2	9	14 %
Typ av narkos		
- Full narkos	41	64 %
- Endast sedering	23	36 %
Instickställe		
- Ventrikeln	63	98 %
- Duodenum	1	2 %
Dränerade vätskans utseende		
- Klar vätska	5	8 %
- Pus	25	39 %
- Brun eller blodig	19	29 %
- Ingen vätska	1	2 %
- Okänd data	14	22 %



Utfallsmått

Teknisk framgång uppnåddes i 62/64 (97 %) av fallen. Det förekom problem i 2 (3 %) fall att sätta in stenterna, Ett fall var på grund av att stenten gick för långt in i cystan och orsakade perforation. Det andra fallet var på grund av att det inträffade en liten blödning när läkaren dilaterade öppningen till pseudocystan, sikten försvårades av blödningen och patienten blev orolig varför läkaren avslutade interventionen.

Komplikationerna som uppstod under EUS-GD visas på **tabell 3**. Perforation är en komplikation som förekom hos 2 patienter. En patient hade plaststent och perforationen orsakades på grund av att det var svårt att sätta in stenten, den gick för långt in och orsakade perforation av ventrikeln. Den patienten behövde opereras öppet för att åtgärda perforationen. Detta gjordes dagen efter när patienten fick tilltagande symtom.

Den andra patienten fick en metallstent utan komplikationer, men fick smärtor efter stentinläggningen och mådde bättre efter att hen fick smärtlindring. Läkaren beställde en radiologisk undersökning (CT-buk), som visade fri gas i buken talande för perforation. Patienten blev inlagd för observation och mådde bra efteråt utan behov av operativ åtgärd.

En annan komplikation var en liten blödning som uppstod under interventionen, när läkaren stack med nål från ventrikeln och in till pseudocystan. En liten blödning uppstod hos 5 (8 %) av patienterna. De som utvecklade denna komplikation följdes upp med Hb kontroll efter interventionen och dagen efter, för att säkerställa att det inte blödde efteråt. Patienterna observerades och hade inte vidare symptom på fortsatt blödning.



Stor blödning inträffades hos 2 (3 %) av patienterna. Ett fall hade fått en metallstent som hade perforerat mjältartären 6 dagar efter interventionen. Fallet krävde öppet kirurgi för att åtgärda den interna blödningen och patienten överlevde. Det andra fallet hade fått en plaststent, patienten fick tilltagande symtom efter ingreppet och blev hemodynamiskt påverkad. Därför fick hen blodtransfusion. Patienten fick totalt 4 enheter blod och fallet stabiliserade sig utan att kräva operativ åtgärd.

Tabell 3: omedelbara komplikationer i samband med EUS-GD

Komplikationer	Antal	Andel i procent
Perforation	2	3 %
Liten blödning	5	8 %
Stor blödning	2	3 %

EUS-GD: Endoscopic UltraSound-Guided Drainage. Liten blödning: inträffas i samband med interventionen utan att orsaka hemodynamisk påverkan. Stor blödning: uppkommer i samband med interventionen eller några dagar efter och orsakar hemodynamisk påverkan.



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Patienterna följdes upp 14 dagar efter EUS-GD. Hos 31 (48 %) patienter uppnåddes total klinisk framgång efter 14 dagar. Hos 32 (52 %) patienter uppnåddes inte klinisk framgång dag 14. Infektion i pseudocystan förekom hos 30 (47 %) av patienterna. Vissa pseudocystor var redan infekterade före punktionen. Andra fick sekundära infektioner. 32 (50 %) av patienterna behövde återinläggas. Anledningar var infektion, behov av smärtlindring, feber, eller nedsatt allmäntillstånd.

21 (33 %) av patienterna behövde ytterligare intervention. Hos 6 (33 %) av dem räckte det med endoskopisk inspektion av pseudocystan utan att göra något mer. 8 (38 %) behövde re-intervention med dilatering av öppningen mellan pseudocystan och ventrikeln, spolning av pseudocystan, rensning av den redan inlagda stenten, eller nekrosktomi, vilket att ta bort nekroserna från pseudocystan med hjälp av olika instrument. Hos 7 (33 %) behövde läkaren byta stenten och lägga en ny.



Tabell 4: uppföljning efter 14 dagar från interventionen för hela populationen

	Antal	Andel i procent
Klinisk framgång	31	48 %
Ej klinisk framgång	33	52 %
- <i>Infektion</i>	30	47 %
- <i>Återinläggning</i>	32	50 %
- <i>Förnyad EUS intervention</i>	21	33 %
- <i>Endast granskning</i>	6	
- <i>Ny intervention</i>	8	
- <i>Ny stent</i>	7	

Kliniskframgång definieras som frånvaro av infektion och inget behov av återinläggning eller förnyad intervention.
EUS: EndoscopicUltraSound intervention



Slutlig uppföljning

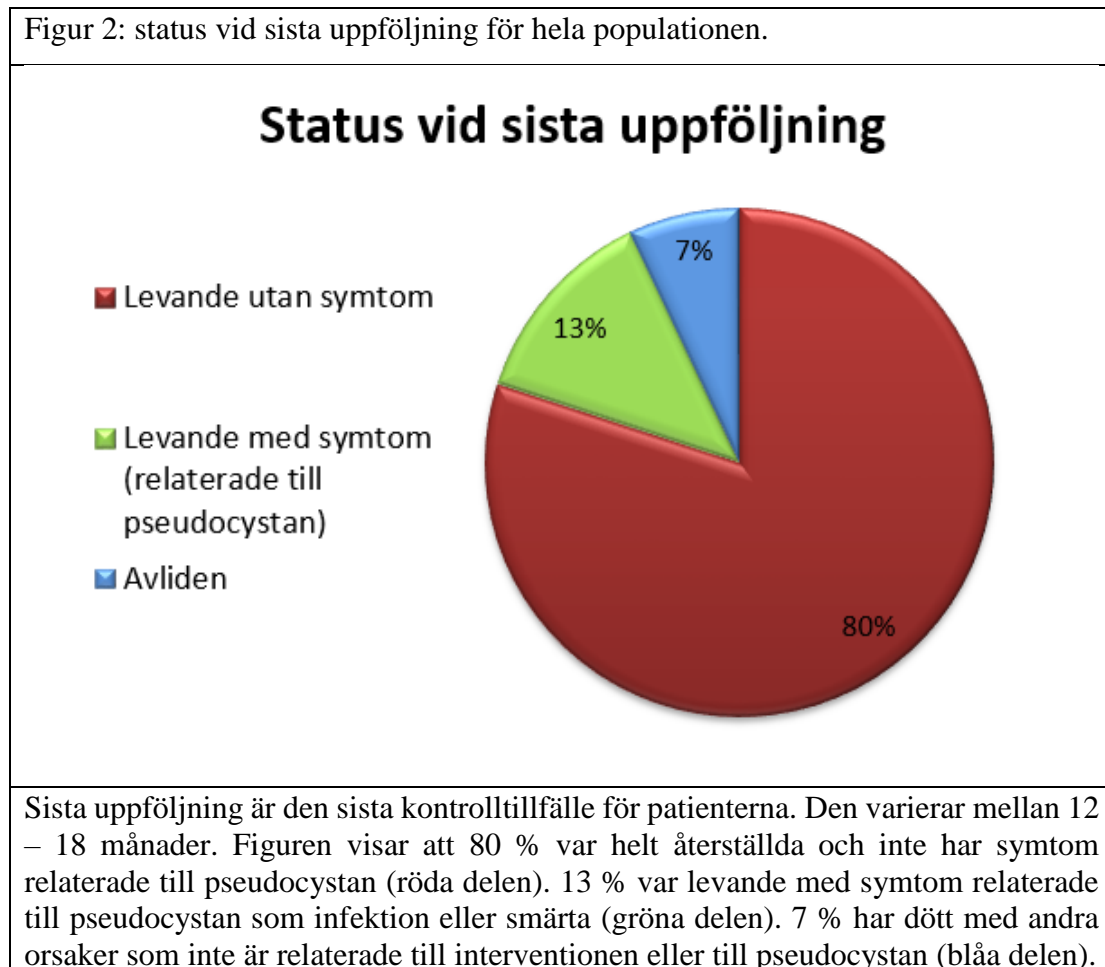
Den slutliga uppföljningen är det sista kontrolltillfället som patienterna kom för klinisk bedömning. Tiden för detta tillfälle varierade från patient till patient. Vissa gick på kontroll under längre tid på kliniken trots att de förbättrades kliniskt tidigt efter interventionen, men för att säkerställa en genuin fistelbildning skapats. Denna uppföljning visade patienternas slutliga status när de avslutades från sjukhuset 12 – 18 månader efter sin första intervention.

4 patienter av 64 inkluderades inte i den slutliga uppföljningen, eftersom de blev överflyttade till sina hemorter för fortsatt vård ("lost from long-time follow-up"). Därför saknades det information angående deras kliniska status. **Figur 2** visar fördelningen av de resterande 60 patienter.

48 (80 %) av patienter var levande utan symtom relaterade till pseudocystan vid sin sista uppföljning. 8 (13 %) av patienter var levande med symtom relaterade till pseudocystan vid sin senaste uppföljning.

Mortalitet relaterad till pseudocystan och till EUS-GD var 0 %. 4 (7 %) av patienter avled utan relation till pseudocystan eller till interventionen. 2 patient avled på grund av pankreascancer. 1 patient avled på grund av sin grundsjukdom, alkoholmissbruk. 1 patient avled på grund av okänd anledning och har skickats till rättsmedicin, men det var långt efter proceduren (1 år efter interventionen). Därför bedömdes hans död inte orsakad av EUS-GD.

Figur 2: status vid sista uppföljning för hela populationen.





Jämförelse mellan plaststent och metallstent

Jämförelsen mellan dessa två utgick ifrån de tidigare nämnda utfallsparametrarna. Flera variabler slogs ihop för att visa resultatet som beskrivs i **Figur 3** medan **tabell 6** beskriver mer detaljerad alla variabler som undersöktes.

I teknisk framgång ser vi numerisk skillnad mellan plaststentar och metallstentar. I plaststentgruppen fanns det svårigheter hos 2 (4 %) med att utföra stentinläggning. Medan i metallstentgruppen möte man inga svårigheter. Man har inte kunnat visa någon statistiskt signifikans i denna skillnaden.

Komplikationerna i dessa 2 grupper var jämförbara avseende perforation och stora blödningar. Små blödningar sågs bara sekundärt plaststentar och inte metallstentar.

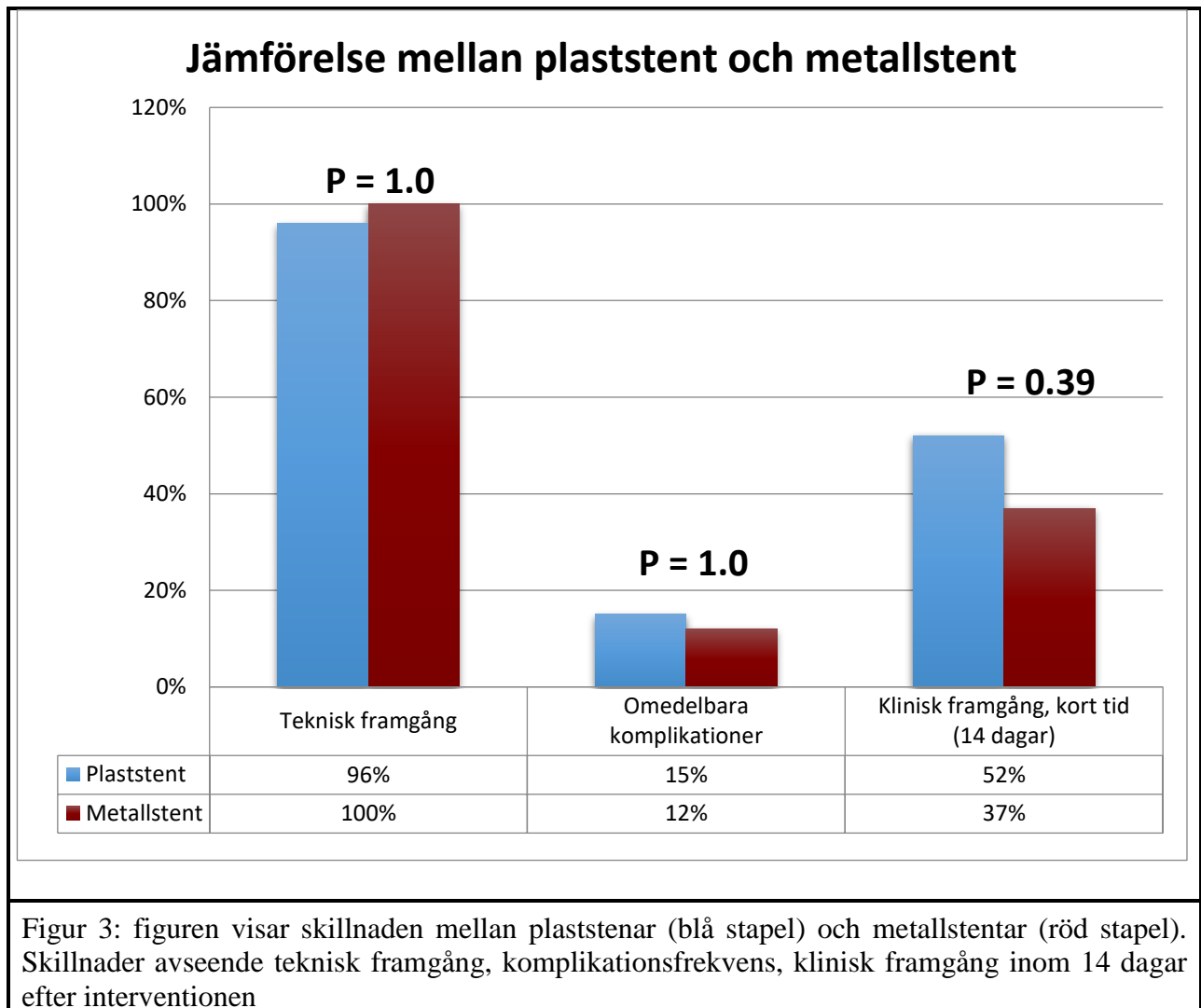
Vid kort uppföljning noterades en numerisk skillnad mellan dessa två grupper utan att uppnå en signifikant skillnad. Infektion förekom hos 44 % av patienterna i plaststentgruppen, jämfört med 56 % hos metallstentgruppen ($P=0,41$). Det fanns också en tendens till att patienterna i plaststentgruppen inte lika ofta behövde upprepa EUS-underökningen på grund av symtom, 13/47 (28 %) jämfört med 8/16 (50 %) i metallgruppen, $P=0,13$.

Tabell 6: jämförelse mellan plaststentgruppen och metallstentgruppen med avseende på teknisk framgång, komplikationsfrekvens och uppföljning efter 14 dagar

	Plaststent		Metallstent	
	Antal	Andel i procent	Antal	Andel i procent
Teknisk framgång				
- Lyckad stentning	46	96 %	16	100 %
Komplikationer				
- Perforation	1	2 %	1	6 %
- Liten blödning	5	10 %	0	0 %
- Stor blödning	1	2 %	1	6 %
Kort uppföljning				
- Infektion	21	44 %	9	56 %
- Förnyad EUS	13	28 %	8	50 %
- Behov av ny stent	5	10 %	4	25 %

Tekniskframgång definieras genom att lyckas med stentinläggningen. Liten blödning är den som inträffar under ingreppet och avstannar innan interventionen avslutas och orsakar ingen hemodynamiskpåverkan. Storblödning är den som inträffar under eller efter ingreppet och som orsakar hemodynamiskpåverkan. Kort uppföljning har skett ungefär 14 dagar efter interventionen.

EUS: EndoscopicUltrasound.



Sammanfattningen av resultatet som beskrevs innan visas i **figur 3**. Det föreligger numeriska skillnader mellan dessa grupper. Men skillnaden är inte statistiskt signifikant.



Diskussion

I denna studie har vi prospektivt studerat hur säkert och genomförbart EUS-GD är samt jämfört resultaten av pseudocystdränage med plaststentar mot dränage med metallstentar. Bägge tekniker utfördes under vägledning av endoskopiskt ultraljud (EUS). Våra data talar för att denna intervention är en säker och framgångsrik metod för behandling av pankreatiska pseudocystor. De båda typerna av stenter verkar likvärdiga gällande komplikationsrisk samt teknisk och klinisk framgång. Nedan diskuteras de olika resultaten mer ingående.

Komplikationer

Små blödningar inträffades hos 5 (8 %) av patienterna. Alla var från plaststentgruppen. Men egentligen inträffade dessa blödningar innan stentinsättandet. Alltså redan vid punktion eller dilatering av vägen som man skapar mellan ventrikeln och pseudocystan. Blödningsrisken är alltså inte relaterad till själva plaststentet som sådant, utan till den punktionsteknik som används för att skapa access till pseudocystan. Av klinisk erfarenhet har läkarna försökt att förebygga denna komplikation genom att blåsa upp ballongen som man dilaterar med under lång tid. Denna metod har inte diskuterats tidigare i litteraturen. I alla de fall med blödning avstannade den innan man avslutade interventionen och det förelåg ingen hemodynamisk påverkan på patienterna.

Stora blödningar är en fruktad komplikation som man har fokuserat på mycket i andra studier och likaså i vår studie. 2 (3 %) fall fick stora blödningar postoperativt. Ett fall hade fått metallstent som har perforerat mjältartären. I en studie framförde man en teori om att den snabba tömningen av pseudocystan, med den vida metallstent, kan leda till att metallstenten kommer nära blodkärl, vilket i sin tur med sin pulsering leder till friktion och irritation, vilket



leder till att blodkärlen brister några dagar efter stentinfläggningen. Metallstenten tycks stanna på plats även om cystan kollaberar, till skillnad från plaststenten som i vissa fall kan migrera ut i mag- tarmkanalen om det inte finns plats i pseudocystan längre[10].

En annan teori för förekomst av denna blödning är att den vida lumen av metallstenten leder till att magsaften med dess låga pH går in i pseudocystan, vilket irriterar de blodkärlen med påföljande risk för kärlruptur[11].

Några har konstaterat att dessa blödningar beror på pseudoaneurysmer. Detta har diskuterats i tidigare studier[11, 12]. Det förekommer att pseudoaneurysmer brister hos några patienter som har genomgått EUS-GD. Men frågan är om pseudoaneurysmet beror på denna intervention eller om den föreligger redan innan. I vår studie har vi inte ansett pseudoaneurysmer som en komplikation till interventionen eftersom det finns stor sannolikhet för att de orsakas av själva grundsjukdomen, pankreatiten, som är den vanligaste orsaken till pseudocystor. Man kan notera pseudoaneurysmer vid undersökningen av dessa patienter före intervention.

I en av fallbeskrivningar som publicerades i Journal of internal medicine [18], beskriver ett fall där man hittade pseudoaneurysm vid CT-undersökning hos en patient som vårdades för akut pankreatit och pseudocysta. Denna person avledde sedan i pseudoaneurysm blödning trots att ingen intervention för pseudocystan utfördes för denna patient.

Därför har vi inte ansett ett pseudoaneurysm som en komplikation. Men man måste ha kännedom om att det kan inträffa stora blödningar på grund av pseudoaneurysmer och värdera interventionsrisken därefter.



Klinisk framgång

I vår studie har vi visat att EUG-GD som utfördes vid Sahlgrenska universitetssjukhuset hade en teknisk framgång på 97 %, en klinisk framgång vid långtids uppföljning på 80 % och ingen registrerad mortalitet (0 %). I andra studier som berör EUS-GD visades klinisk framgång på 75 % och teknisk framgång på 90 % [13]. Detta talar för att EUS-GD är en intervention som är lämpad för behandling av symtomatiska pankreatiska pseudocystor.

Flera variabler har studerats som speglade patienternas mående vid 14 dagar

Förnyade EUS-undersökningar

I **tabell 4** ser vi att 21 (33 %) har behövt upprepa EUS-undersökning tidigare än planerat på grund av symptom, som infektion, smärta eller nutritionssvårigheter. 6 av dem räckte det med inspektion. Men 8 av dem har behövt ny intervention för pseudocystan och 7 stycken behövde byta stenten. Dessa re-interventioner behövdes alltså på grund av att stenten tilltäpps, eller att stenten trillat ur av sig självt. Metallstenten var den stenten som har tilltäppts oftast. Nekroserna sätter sig i lumen och täpper till dränet helt, vilket leder till att man behöver upprepa endoskopin för att rensa denna stenten, eller till och med byta stenten mot en annan stent. Plaststenterna har större tendens att trilla av än att täppas till. Därför behövde man i vissa fall lägga till ytterligare några stentar vid förnyat EUS.

I en studie [11] har det diskuterats stentockklusioner och orsaken till sådana. En teori var att metalstent endast har en lumen där allt flöde går igenom. Dessutom är den stor, vilket gör att cystan tömmer sig snabbare och all innehåll kan komma ut på en gång, därmed kommer nekroserna att täppa till lumen så småningom tills den blir helt tilltäppt. Plaststenterna däremot har flera hål längs med stenten, vilket möjliggör dränet även om några av dem tilltäpps.



Dessutom är deras lumen mycket mindre än metallstent, vilket gör att nekroserna inte kan ta sig igenom det och därmed inte kan täppa till det.

En metod som har funkat bra är att sätta en plaststent inuti metallstenten. Detta möjliggör fortsatt dränering via plaststenten även om metallstenten tilltäpps helt. I en studie har 3 patienter fått detta med goda resultat[11]. I vår studie hade vi 2 patienter med långdraget förlopp och dessa fick plaststentar inlagda i metallstent. Genom detta lyckades man skapa en väg för kontinuerlig dränering. Denna erfarenhet kan man använda för att kunna utveckla och tillverka lämpliga stentar, som möjliggör en sådan stabil väg för dränering, samt andra vägar som ersättning ifall den ordinarie vägen täpps till. Detta kan minska sjukhusinläggningar, infektioner, antibiotikaanvändning, upprepade interventioner och stora kostnader.

Infektion

Ett annat symptom som har analyserats i perspektivet klinisk framgång är infektion. I vår studie hade 20 (31 %) av patienterna infekterade pseudocystor. Dessa definierades som högt CRP, hög feber, allmänpåverkan och radiologiska-bilder tydande på infektion i pseudocystan.

Dränage av en icke-infekterad cysta kan dock leda till en sekundär infektion, eftersom pseudocystan öppnas mot ventrikeln. Efter EUS-GD hade 30 (47 %) av patienterna fortsatta eller nytillkomna symptom relaterade till en trolig infektion utgående från pseudocystan.

I Kawakamis studie hade de en teori om att en större lumen på stenten kan minska möjlighet till sekundär infektion[14]. Men i vår studie såg vi att 21 (44 %) av de som fick plaststentar, alltså mindre lumen, fick sekundär infektion, jämfört med 9 (56 %) av de som fick metalstent, alltså en bredare lumen. Det innebär att det inte bara är lumendiameter som spelar roll utan



också antal stentar, flödets hastighet (som ökar om man ökar lumens diameter), cystans form och cystans innehåll.

Slutlig uppföljning

I **figur 2** som visar den slutliga uppföljning, ser man att 8 (13 %) av patienterna inte mådde bra trots alla kontroller och upprepade försök för behandling. 2 av dessa hade ovanliga former på pseudocystan som försvårade behandlingen. En hade en hästskoformad pseudocysta och en hade en lång pseudocysta som stäckte sig ner till flanken. Detta gjorde det svårt för dränering, eftersom en kort stent kan dränera början av pseudocystan till ventrikeln, medan den vätskan som ligger långt bort inte dräneras och därför kan leda till infektion på sikt. En sådan avstängd pseudocysta kan likna en abscess och är väldigt svårbehandlad och kräva stora mängder bredspektrumantibiotika. Därför är det viktigt att hitta en lämplig metod för detta problem. Dessa patienter behöver många upprepade endoskopiundersökningar för att kunna spola cystan. På vår klinik har läkaren försökt att sätta ett nasocystiskt drän som är längre för att kunna spola pseudocystan ständigt och försöka få ut innehållet. Ett annat alternativ var att kombinera det transgastriska dränaget med radiologisk transkutan dränering för att nå de nedersta delarna av pseudocystan.

En bra metod som man kan utveckla är att, om man identifierar en sådan lång pseudocysta sätta en lång stent från början som kan stäcka sig långt ned och dränera pseudocystan. Samt att påbörja spolning tidigt för att motverka den infektionen som kan utvecklas. Antibiotikaval är något man måste diskutera tidigt i dessa fall för att kunna motverka infektionen från början.

Resterade 6 patienter av de 8 kvarstående hade kronisk pankreatit eller upprepade pankreatiter med upprepade cystbildningar. De bildar många cystor som ibland kommunicerar med varandra



GÖTEBORGS UNIVERSITET

och ibland inte. Cystorna är oftast små med diameter på 2 – 3 cm, men är symtomgivande och orsakar mycket smärta. Man kan inte dränera de på grund av sitt lilla mått. Därför kvarstår de utan behandling. Andra problemet är att man egentligen inte vet vad som orsakar dessa smärtor. Sannolikt är det själva pankreatiten som är orsaken till dessa smärtor, inte själva pseudocystorna eftersom dessa är mycket små och inte har någon mekanisk påverkan på omkringliggande organ. Dessa patienter har mycket smärta och är ibland opioidkrävande, Denna grupp är en klinisk utmaning.



Plaststent VS metallstent

Figur 3 visar att det fanns liten skillnad i teknisk framgång mellan grupperna utan att uppnå signifikans. Skillnaden kan bero på att det är svårare att sätta in plaststentar och får de på rätt plats. Dessutom är det svårt att visualisera de på röntgenbilderna[14]. Detta kan tänkas leda till ett högre antal komplikationer jämfört med metallgruppen. Detta går i viss mån på tvärs med andra studier som säger att metallstenten har fler komplikationer[11].

Det har inträffat blödningar och perforationer och frekvensen var jämförbar i båda grupperna (1 (2 %) i plaststentgruppen och 1 (6 %) i metallstentgruppen). En förklaring kan tänkas vara att läkarna som utför dessa interventioner har tillräcklig med erfarenhet och hög skicklighet i själva ingreppet. Därför var teknisk framgång större och färre komplikationer inträffades. Vikten av erfarenhet har betonats i andra studier för att kunna minska antalet komplikationer[6].

Klinisk framgång såg olika ut för dessa två grupper. Vid kort uppföljning på 14 dagar hade 52 % av patienterna med plaststent uppnått klinisk framgång, medan 37 % av patienter med metallstentgruppen har uppnått klinisk framgång. Även denna skillnad var inte statistiskt signifikant, $P=0.39$.

En rimlig förklaring till denna uppmätta skillnad kan vara att metallstentgruppen behövde genomgå många re-interventioner på grund av upprepade stent ocklusioner, som inträffade med högre frekvens hos metallstentgruppen än plaststentgruppen. Ocklusionen leder till infektionsutveckling och sämre klinisk förbättring vad det gäller andra symtom också. Dränaget upphör helt och man behöver re-intervention med rensning av stenten och ibland stentbyte.



En annan skillnad mellan dessa 2 stentar är priset. Metallstenten kostar ungefär 23 000 kr medan plaststent kostar ungefär 1000 kr (x 2 – 3 eftersom man sätter in fler än 1). Den stora prisskillnaden borde medföra stor skillnad i teknisk genomförbarhet, komplikationsfrekvens och klinisk framgång. I studien var komplikationerna (i form av perforation och stor blödning) ungefär lika i båda grupperna.

Sammanfattningsvis var jämförelsen mellan plaststentar och metallstentar överensstämmande med resultaten i andra studier som säger att stentarna är likvärdiga instrument att använda för dränage av pankreatiska pseudocystor[11]. Frågan nu är hur kan vi utveckla en metod som kombinerar fördelarna av dessa två för att kunna åstadkomma ett så bra resultat som möjligt?

Studiens styrkor

Studien är utförd på samma klinik av två erfarna interventionister kunniga på området. Detta har i andra studier ansetts spela en viktig roll för att minska komplikationer och få högre teknisk och klinisk framgång[15].

Patienterna har följts upp under lång tid. Den lägsta uppföljningstiden var 3 månader och den längsta var 3 år. De flesta patienter bor i samma län, vilket underlättade uppföljningen och att få tag på journaler och information om patienterna. Endast få patienter kom från andra län. Därför begärde vi in deras journaler från deras hemorter för att säkerställa en bra uppföljning.

En viktig styrka i studien är att datainsamlingen skedde på samma klinik med nära kontakt med interventionisterna och patienterna, vilket underlättade förbättring och utveckling av informationinsamlingen.



Studiens svagheter

Vi har inte lika stort antal patienter med metallstent som plaststent, eftersom metallstenten kom i användning 2014 i jämförelse med plaststentar som började användas 2006.

Studien var inte randomiserad, vilket är en annan svaghet. För att göra en randomiserad studie hade vi behövt söka ett nytt etiskt tillstånd och börja studien på nytt. Detta hade gjort studiens patientantal alltför litet. Läkaren valde stenttyp utifrån de kliniska och praktiska omständigheterna i samband med ingreppet. Detta kanske har påverkat utfallet. Det kanske är flera infekterade pseudocystor som fick metallstentar än plaststentar. I så fall blir utfallet annorlunda för metallstentar på grund av att de används i högre grad hos dessa patienter.

En annan punkt är att studiepopulationen innehåller både pankreatiska pseudocystor och walled-off pancreatic necrosis (WOPN), vilka är svårbehandlade. Läkarna hade inte dokumenterat vilken typ av cysta patienten hade. Därför var det svårt att hitta information i journalerna för att kunna särskilja dessa två typer.

WOPN har mycket lägre klinisk framgång än pankreatiska pseudocystor[16]. Den kliniska framgången kan alltså totalt sett ha utfallit lägre än om en renodlad grupp med enbart pankreatiska pseudocystor studerats, det vill säga om patienter med WOPN exkluderats.



Idéer för Framtida studier

Nu finns det olika studier om pankreatiska pseudocystor och EUS-intervention. Vi befinner oss nu i ett läge att samla den informationen vi har fått ut för att skapa en välplanerad och om möjligt randomiserad, kontrollerad studie, med standardisering och sätta riktlinjer för stenttyp och antibiotika användning, genom att gradera cystan baserat på dess form, innehåll, symtom och storlek.

Detta skulle underlätta för den behandlade läkaren att välja den stent som är mest lämplig och på så sätt minska komplikationerna, vårdtiden samt upprepade interventioner. Sådana riktlinjer kring antibiotikaanvändning skulle även kunna minska antalet cystinfektioner och sekundära infektioner i cystan.



Slutsats

EUS-GD är en framgångsrik och ofarlig metod att använda för behandling av pankreatiska pseudocystor. Plaststentar och metallstentar är likvärdiga instrument att använda.

Patienter som utvecklar pankreatiska pseudocystor är svårt sjuka och behöver lång tid för att tillfriskna på grund av att grundsjukdomen kan orsaka intensiva smärtor och organsvikt, vilket tar tid att återhämta sig ifrån. EUS-GD är en del av behandlingen för dessa patienter, men är inte hela lösningen. Man kan förvänta sig mellan 3 månader till 1 år för att patienterna skall återhämta sig helt och fullt.



Populärvetenskaplig sammanfattning

Pankreatiska pseudocystor är organiserade vätskeansamlingar som uppstår hos några av dem som genomgår en akut eller kronisk inflammation i bukspottkörtel. I vissa fall kan kroppen ta hand om dessa vätskor och patienten mår bra utan att behöva någon behandling. Men ibland kan dessa ansamlingar bli större och orsakar symptom, såsom smärta, feber (ifall vätskeansamlingen blir infekterad), illamående, kräkningar eller gulsot.

Behandling är indicerad när en vätskeansamling blir symptomgivande. Förut behandlade man dessa med öppen kirurgi. Men idag har en ny metod utvecklats för att underlätta ingreppet. Den kallas för ultraljudslett dränage (EUS-GD).

Interventionen bygger på endoskopi kombinerad med ultraljud. Man kommer ner med endoskopet via munnen och ner till magsäcken. Där man samtidigt tittar på endoskopibild och ultraljudsbild för att kunna visualisera organ och strukturer och identifiera den vätskeansamling man vill dränera. Sedan skapar man en väg mellan magsäcken och vätskeansamlingen med hjälp av en nål. Efter detta anlägger man 1 – 3 ledare för att behålla vägen öppen för en kontinuerligt dränering av vätskeansamlingen till magsäcken och sedan vidare till tarmen. Man har även möjlighet att lägga ett så kallat nasocystiskt drän, som är ett drän från näsan, via matstrupen och magsäcken och ut till vätskeansamlingen för att möjliggöra spolning av den.

Det finns olika typer av rör som läkare kan sätta in för fortsatt dränering. Vissa är tillverkade av plast och vissa av metall.

I den studien har vi följt upp patienterna som har genomgått denna intervention och fått inlagda rör. Vi har tittat på hur det gick till under ingreppet och om det förelåg komplikationer under eller tidigt efter ingreppet. Uppföljningen fortsatte med registrering av patienternas mående 14



GÖTEBORGS UNIVERSITET

dagar efter ingreppet. Dessutom registrerade vi måndet vid sista uppföljning när de avslutade sin sista kontroll, vilket brukar vara 12 – 18 månader från sin första intervention.

Vi har samtidigt studerat skillnaderna mellan de olika rören för att utvärdera dem och se ifall någon av dem var bättre än det andra.

Studien visade att ultraljudslett dränage av dessa vätskeansamlingar är en framgångsrik metod. EUS-GD utgör en del av behandlingen för dessa svårt sjuka patienter. 80 % av patienter som genomgick denna intervention blev helt återställda vid sin slutliga uppföljning. Komplikationerna var få. Endast 15 % fick komplikationer. Ingen dödlighet var associerad till interventionen. Vi kom även fram till att plastledarna och metalledarna var likvärdiga att använda.



Tack

Stort tack till mina handledare som har bidragit med så mycket hjälp och stöd under hela forskningstiden. Docenten Riadh Sadik på Medicinkliniken, Sahlgrenska akademien, som gav mig stor tillit och introducerade mig för forskningsvärlden. Specialistläkaren Per Hedenström på Medicinkliniken, Sahlgrenska akademien, som formade med mig arbetet och följde mig hela vägen, från början till slutet.

Glömmer aldrig era stärkande och uppmuntrande ord. Tack vare er har en fantastisk vetenskaplig värld öppnats för mig.

Slutligen måste jag uttrycka min mycket djupa tacksamhet till mina föräldrar som gav mig kontinuerlig uppmuntran och gränslös kärlek under alla mina studieår och under skrivandet av detta arbete. Denna prestation skulle inte ha varit möjligt utan er.

Tack så mycket

Qamar Al-Mashhadi



Referenser

1. O'Malley VP, Cannon JP, Postier RG. Pancreatic pseudocysts: cause, therapy, and results. *Am J Surg* 1985;150 6: 680-2.
2. Grace PA, Williamson RC. Modern management of pancreatic pseudocysts. *Br J Surg* 1993;80 5: 573-81.
3. Fabbri C, Luigiano C, Maimone A, Polifemo AM, Tarantino I, Cennamo V. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4 11: 479-88.
4. Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A, Fishman EK, Zinner MJ, Cameron JL. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170 5: 411-7.
5. Andersson B. Aktuella behandlingsprinciper vid pseudocystor i pankreas. *Läkartidningen* 2006-02-14.
6. Dhir V, Maydeo A. EUS-guided pseudocyst drainage: Has the metal proved its mettle? *Gastrointest Endosc* 2015;82 5: 828-30.
7. Vitas GJ, Sarr MG. Selected management of pancreatic pseudocysts: operative versus expectant management. *Surgery* 1992;111 2: 123-30.
8. Bradley EL, Clements JL, Jr., Gonzalez AC. The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management. *Am J Surg* 1979;137 1: 135-41.
9. Usatoff V, Brancatisano R, Williamson RC. Operative treatment of pseudocysts in patients with chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2000;87 11: 1494-9.



10. Bang JY, Hasan M, Navaneethan U, Hawes R, Varadarajulu S. Lumen-apposing metal stents (LAMS) for pancreatic fluid collection (PFC) drainage: may not be business as usual. *Gut* 2017;66 12: 2054-6.
11. Lang GD, Fritz C, Bhat T, Das KK, Murad FM, Early DS et al. EUS-guided drainage of peripancreatic fluid collections with lumen-apposing metal stents and plastic double-pigtail stents: comparison of efficacy and adverse event rates. *Gastrointest Endosc* 2018;87 1: 150-7.
12. Brimhall B, Han S, Tatman PD, Clark TJ, Wani S, Brauer B et al. Increased Incidence of Pseudoaneurysm Bleeding With Lumen-Apposing Metal Stents Compared to Double-Pigtail Plastic Stents in Patients With Peripancreatic Fluid Collections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16 9: 1521-8.
13. Varadarajulu S, Wilcox CM, Latif S, Phadnis M, Christein JD. Management of pancreatic fluid collections: a changing of the guard from surgery to endoscopy. *Am Surg* 2011;77 12: 1650-5.
14. Kawakami H, Itoi T, Sakamoto N. Endoscopic ultrasound-guided transluminal drainage for peripancreatic fluid collections: where are we now? *Gut Liver* 2014;8 4: 341-55.
15. Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, Davila RE, Egan J, Hirota WK et al. ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005;61 3: 363-70.
16. Sadik R, Kalaitzakis E, Thune A, Hansen J, Jonson C. EUS-guided drainage is more successful in pancreatic pseudocysts compared with abscesses. *World J Gastroenterol* 2011;17 4: 499-505.



17. <https://bsci-prod2-origin.adobecqms.net/content/dam/bostonscientific/endo/portfolio-group/AXIOS/EUS%20Brochure/ENDO-EUS-Family-brochure-2016-DINEND2350EB-English.pdf>
18. Parikh M, Shah A, Abdellatif A. Splenic artery pseudoaneurysm complicating pancreatitis. *J Gen Intern Med.* 2011;26(3):343–344. doi:10.1007/s11606-010-1538-z