

Viszerale Medizin

1/14

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin

→ Lebererkrankungen: Therapien und elektive Operationen

→ Bauchzentrum: Das Beste am zentralen Ort



Editorial

Die interdisziplinäre Behandlung von Abdominalerkrankungen entspricht dem heutigen Wissensstand und hat uns als erste Universitätsklinik der Schweiz 2008 veranlasst, die drei Disziplinen Chirurgie, Hepatologie und Gastroenterologie als Einheit in eine Klinik zusammenzuführen. Nun können wir in dieser Ausgabe mit Stolz berichten, dass wir diesen Schritt auch örtlich vollziehen konnten: im neuen Bauchzentrum Bern, das im neuen INO-Trakt des Inselspitals eben eröffnet wurde.

Neuigkeiten auch für Patienten mit Lebererkrankungen: Die Therapie der chronischen Hepatitis C ändert sich mit einem Tempo, das in der Medizin eher selten ist. Noch sind Telaprevir und Boceprevir kaum ein Jahr auf den Markt und scheinen bereits der Geschichte anzugehören. Denn mindes-

tens vier Pharmaunternehmen haben schon Protease- und Polymerase-Hemmer der zweiten Generation entwickelt. Es sind wirkungsvolle Kombinationstherapien, an denen auch mehrere Patienten unserer Klinik teilnehmen. Dazu können wir Fortschritte in der Behandlung von Aszites ankündigen. Dank der Unterstützung des Innovationsfonds des Inselspitals werden Patienten mit refraktärem Aszites in einem neuen Verfahren eine kleine Pumpe in die Bauchwand implantiert, die Aszites in die Harnblase ableitet und so häufige Parazenteseen erübrigt. Damit unterstreichen wir unsere Motivation, unseren Patienten die neuen wirkungsvollen medizinischen Erkenntnisse zugänglich zu machen.

Prof. Dr. med. Jean-François Dufour

Inhalt

Bauchzentrum – All in One

- 3** Das Beste für den Patienten im Zentrum

Lebererkrankungen und Therapiekonzepte

- 6** Neue antivirale Therapie der chronischen Hepatitis C, Nasser Semmo / Felix Brunner
- 8** Management zirrhotischer Patienten mit Aszites, Andrea de Gottardi / Vanessa Banz / Andrea Schrenk
- 10** Therapie der nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH), Jean-François Dufour / Markus Herzig
- 12** Elektive Operationen bei Lebererkrankungen, Guido Beldi
- 14** Hepatobiliäre Chirurgie bei metabolisch überforderter Leber, Daniel Candinas / Vanessa Banz

Portrait

- 18** Reiner Wiest

Forschung

- 19** Letter aus Melbourne, Corina Kim

Veranstaltungskalender 2014

- 20** Veranstaltungen der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin 2014

Impressum:

Herausgeber: Prof. Dr. med. Daniel Candinas (Viszeralchirurgie)
 Prof. Dr. med. Andrew J. Macpherson (Gastroenterologie)
 Prof. Dr. med. Jean-François Dufour (Hepatologie)
Redaktion: Dr. med. Thomas Malinka, thomas.malinka@insel.ch
 Christian Bernhart (chr), chrbernhart@bluewin.ch
 Lara Beekman, lara.beekman@insel.ch
Auflage: 5600 Exemplare, 2–3 mal jährlich
Grafik: Hannes Saxer, Bern
Druck: Haller+Jenzer AG, 3401 Burgdorf
Korrespondenz / Leserbrief: Prof. Dr. med. Daniel Candinas,
 Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin Inselspital,
 Universität Bern, CH-3010 Bern, daniel.candinas@insel.ch
Sekretariat: Frau Liselotte Balmer, liselotte.balmer@insel.ch
 Tel. +41 (0)31 632 24 04, Fax: +41 (0) 31 382 47 72

News aus der Klinik

Venia Docendi: PD Dr. med. Jan Niess wurde im Januar 2014 die Venia docendi im Bereich Gastroenterologie verliehen

Beförderungen:

- Dr. med. Raffaele Galli, Stv. Oberarzt Viszeralchirurgie, Okt. 2013
- Dr. med. Lukas Brügger, Spitalfacharzt I, Nov. 2013
- Dr. med. Dino Kröll, Oberarzt I Viszeralchirurgie, Nov. 2013
- Yvonne Viehweg, Leiterin Bauchzentrum UVCN, (Vertreterin Administration und nichtärztliches Personal Poliklinik), Dez. 2013
- Cornelia Klüver, a.i. Leiterin Pflege Endoskopie Bauchzentrum UVCN, Dez. 2013
- Prof. Dr. med. Reiner Wiest, Leiter Endoskopie, Bauchzentrum UVCN, Dez. 2013
- PD Dr. med. Andrea De Gottardi, Leiter ärztliches Personal, Bauchzentrum UVCN, Dez. 2013
- Dr. med. Benjamin Heimgartner und Dr. med. Felix Brunner, Stv. Oberärzte Gastroenterologie, Jan. 2014
- Eva Weber, Leiterin Poliklinik Bauchzentrum, Feb. 2014
- Dr. med. Marion Hädrich, Oberärztin Gastroenterologie, Jan 2014
- Ines Friebe, a.i. Leiterin Pflege Endoskopie Bauchzentrum UVCN, Jan 2014

Herzliche Gratulation!

Ausgewählte Publikationen

Viszerale Chirurgie

Gadoxetate uptake as a possible marker of hepatocyte damage after liver resection-preliminary data. Bickelhaupt S, Studer P, Kim-Fuchs C, Candinas D, Froehlich JM, Patak MA. Clin Radiol. 2013 Nov;68(11):1121-7.

Incision length for kidney transplantation does not influence short- or long-term outcome: a prospective randomized controlled trial. Malinka T, Banz VM, Wagner J, Candinas D, Inderbitzin D. Clin Transplant. 2013 Sep-Oct;27(5):E538-45.

Implantation of prophylactic nonabsorbable intraperitoneal mesh in patients with peritonitis is safe and feasible. Kurmann A, Barnetta C, Candinas D, Beldi G. World J Surg. 2013 Jul;37(7):1656-60.

Antitumor effect of SIRT1 inhibition in human HCC tumor models in vitro and in vivo. Portmann S, Fahrner R, Lechleiter A, Keogh A, Overney S, Laemmle A, Mikami K, Montani M, Tschann MP, Candinas D, Stroka D. Mol Cancer Ther. 2013 Apr;12(4):499-508.

Gastroenterologie

Stratification and compartmentalisation of immunoglobulin responses to commensal intestinal microbes. Macpherson AJ, McCoy KD. Semin Immunol. 2013 Nov 12.

Metabolites from intestinal microbes shape Treg. Geuking MB, McCoy KD, Macpherson AJ. Cell Res. 2013 Sep 10.

Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, Robertson CE, Feazel LM, Rolle-Kampczyk U, von Bergen M, McCoy KD, Macpherson AJ, Danska JS. Science. 2013 Mar 1;339(6123):1084-8.

Hepatologie

The number needed to treat to prevent mortality and cirrhosis-related complications among patients with cirrhosis and HCV genotype 1 infection. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Manns MP, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HL. J Viral Hepat. 2013 Oct 10

Hepatology scores. Tonko S, Dufour JF. Ther Umsch. 2013 Oct;70(10):577-9.

Genetic analyses reveal a role for vitamin D insufficiency in HCV-associated hepatocellular carcinoma development. Lange CM, Miki D, Ochi H, Nischalke HD, Bojunga J, Bibert S, Morikawa K, Gouttenoire J, Cerny A, Dufour JF, Gorgievski-Hrisoho M, Heim MH, Malinverni R, Müllhaupt B, Negro F, Semela D, Kutalik Z, Müller T, Spengler U, Berg T, Chayama K, Moradpour D, Bochud PY; Hiroshima Liver Study Group; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group. PLoS One. 2013 May 29;8(5):e64053.

Intermediate hepatocellular carcinoma: current treatments and future perspectives. Dufour JF, Bargellini I, De Maria N, De Simone P, Goulis I, Marinho RT. Ann Oncol. 2013 Apr;24 Suppl 2:i24-9.

Das Beste für den Patienten im Zentrum

Das neue Bauchzentrum Bern ermöglicht den Patienten, sich am zentralen Ort von den Spezialisten untersuchen und ambulant behandeln zu lassen. Dabei profitieren sie von der Neuausrichtung der modernen Viszeralen Chirurgie und Medizin, in der Chirurgen, Gastroenterologen und Hepatologen interdisziplinär die bestmögliche Behandlung untereinander abklären, koordinieren und durchführen.



Interdisziplinäre Besprechung im Endoskopiezentrum

Als erstes Universitätsspital der Schweiz führt das Inselspital ein Bauchzentrum für Abklärung und ambulante Behandlung von komplexen Erkrankungen im Bauchraum. Dies als Folge der konsequenten Neuausrichtung der Viszeralen Chirurgie und Medizin, die Mitte 2008 dazu führte, die einst getrennten Bereiche Viszerale Chirurgie, Hepatologie und Gastroenterologie in eine gemeinsame Universitäre Klinik für Viszerale Chirurgie und Medizin zu vereinen. Folgende Überlegungen führten zur Zusammenführung der drei Disziplinen, erklärt Prof. Daniel Candinas: «Wir stellten fest, dass klassische Disziplinen der inneren Medizin wie die Gastroenterologie immer mehr invasive Untersuchungen und Therapien anbietet, während die Viszeralchirurgie danach

strebt, möglichst minimal invasiv im Körper des Menschen zu wirken.» Dazu, so Candinas, nahm die Überlappung der Kompetenzen und Wissensbereiche zu.

So setzt heute eine erfolgreiche Behandlung voraus, dass der Hepatologe die Chancen und Risiken der chirurgischen Möglichkeiten kennt, aber auch, dass der Viszeralchirurg mit den Konzepten der Hepatologie und über die Möglichkeiten der endoskopischen Diagnostik und Therapie im Bilde ist. In der mittlerweile fünfjährigen Zusammenarbeit hat sich dieses interdisziplinäre Modell bestens bewährt. Seit Mitte 2013 ist dieses Konzept vom ersten Kontakt mit den Patienten an in der ambulanten Sprechstunde im



Jeder Arzt hat eine Medizinische Praxisassistentin oder Fachangestellte Gesundheit zur Seite.

neuen Bauchzentrum möglich. Dazu wurden geeignete Untersuchungs- und Behandlungsräumen im Parterre des Intensivbehandlungs-, Notfall- und Operationszentrums (INO) eingerichtet. Dem Grundriss ist zu entnehmen, dass die Sprechzimmer direkt neben dem freundlichen, mit Tischen und Empfangsdesk ausgestatteten Wartezimmer angelegt sind. Direkt gegenüber den Sprechstunden-Kojen befinden sich die Diagnoseeinrichtungen wie z.B. Ultraschall. Und im integrierten Endoskopiezentrum sind weitergehende Untersuchungen möglich. Darunter die Endoskopische retrograde Cholangiographie (ERCP), die auch eine Ausräumung von Gallensteinen inklusive laserbasierte oder mechanische Steinzertrümmerung gestattet. Für sedierte Patienten steht nach der Behandlung zudem ein spezieller Aufwachraum zur Verfügung. Patienten wissen diese Vorteile zu schätzen, wie Viszeralchirurg Prof. Guido Beldi sagt: «Erkläre ich einer Patientin, dass wir noch den Fibrosegrad der Leber messen sollten, so kann der Hepatologe Prof. Jean-Francois Dufour diese sogleich vornehmen. Einst musste man den Patienten neu anmelden und wieder für einen weiteren Besuch im Spital aufbieten.» Beldi erwähnt aber ebenso die wichtigen Vorteile für den Arzt: «Benötige ich eine Mitbeurteilung, dann ist der Hepatologe oder Gastroenterologe gleich in der Nähe, ein paar Meter neben mir.» Untersuchungen, die nicht ins technische Spezialgebiet des Chirurgen gehört, kann er ebenfalls sofort anordnen. Dieser kurze unbürokratische Weg ist auch für Gastroenterologe Prof. Reiner Wiest der wichtige Vorteil, der allen Patienten eine interdisziplinäre bestmögliche Diagnostik, Therapie und Betreuung ermöglicht. Zudem hebt Wiest die modernste endoskopische Ausstattung des Zentrums hervor. Diese Einschätzung teilt ebenfalls PD Dr. med. Andrea De Gottardi: «Zum Vorteil, dem Patienten in derselben Konsultation die Fachärzte aller drei Bereiche bei Bedarf zur Verfügung zu stellen, kommen für uns Hepatologen die moderne Infrastruktur und neue Apparaturen für invasive und nicht invasive Diagnostik und Interventionen zugute.»

Typisch, so die Leiterin des Bauchzentrums Yvonne Viehweg, sei folgende Bemerkung von den Patienten: «Hier sieht es aus wie in einer Arztpraxis und nicht wie in einem Spital.» Die Patienten würden die moderne Infrastruktur,

vor allem aber, die Art der Betreuung schätzen. Diese erfolgt im Team – jeder Arzt hat eine Medizinische Praxisassistentin oder Fachangestellte Gesundheit zur Seite, welche die administrativen und pflegerischen Prozesse organisiert. So wissen Patienten, die wiederholt den Ort aufsuchen, wer ihre Ansprechpartner sind und von wem sie betreut werden.

Zehn Monate nach Eröffnung des Bauchzentrums sind die Prozesse etabliert und die Motivation und Begeisterung der Mitarbeitenden nach wie vor sehr hoch. Die Vision des Bauchzentrums, alle Patienten an einem zentralen Ort individuell zu behandeln und zu betreuen, wurde eingelöst dank der engen Zusammenarbeit mit den zuweisenden Ärzten und verbunden mit der Kompetenz eines Universitätsspitals. Das Team im Bauchzentrum ist bestrebt, den Patienten im kontinuierlichen Fortschritt der Medizin die beste Behandlung und Betreuung zukommen zu lassen. / chr



Kontakt Bauchzentrum

Anmeldung

Tel. 031 632 59 00

Fax 031 632 59 99

info@bauchzentrum.insel.ch

www.bauchzentrum.insel.ch

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin

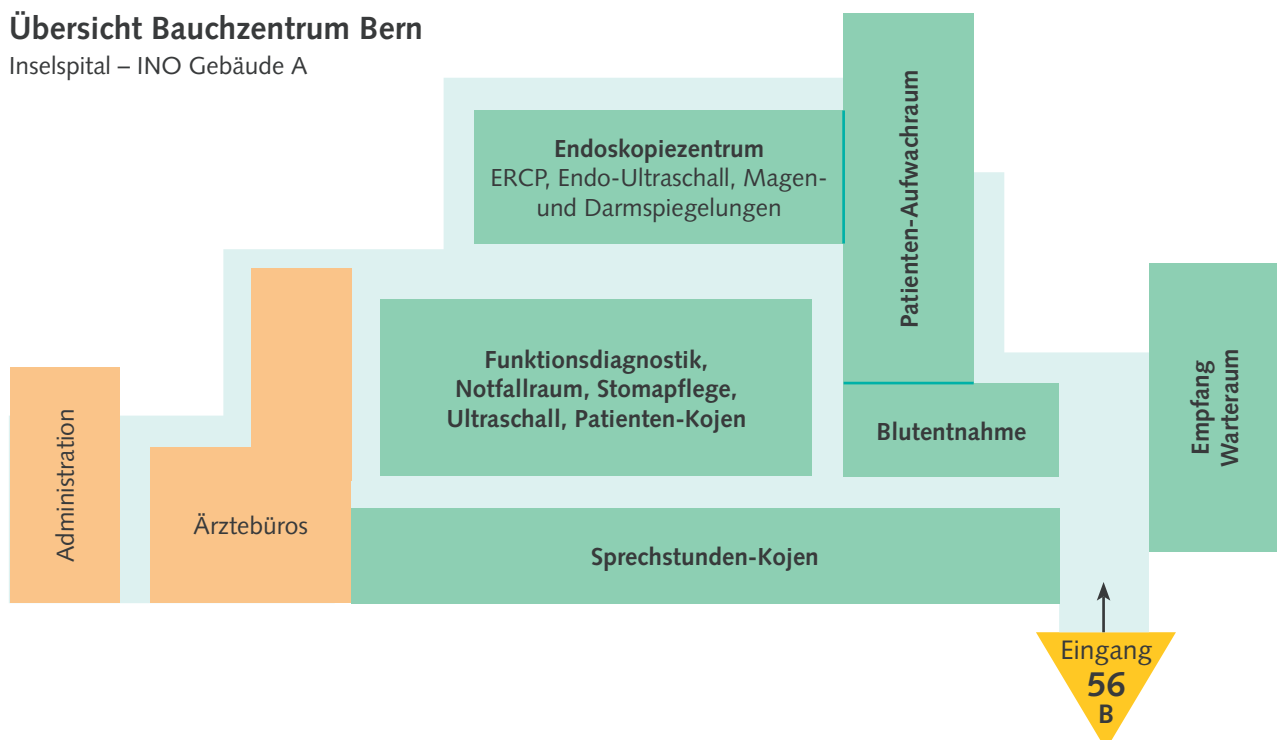
Allgemeine Information

Tel. 031 632 24 03 Fax 031 632 97 23

Medizinische Notfälle rund um die Uhr: Tel. 031 632 85 79

Übersicht Bauchzentrum Bern

Inselspital – INO Gebäude A





Dr. med. Felix Brunner
PD Dr. Dr. med. Nasser Semmo

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital Bern
Fachbereich Gastroenterologie, felix.brunner@insel.ch
Fachbereich Hepatologie, nasser.semмо@insel.ch

Neue antivirale Therapien der chronischen Hepatitis C

Aufwändige Medikation um Leberzirrhose zu vermeiden

Bei einer fortgeschrittenen Leberfibrosierung von Hepatitis C-Patienten ist eine antivirale Therapie angezeigt. Das Ansprechen der belastenden Therapie und deren Dauer hängen vom Genotyp ab. Die neue Tripletherapie mit Proteaseinhibitoren bei Genotyp 1 verlangt wegen Nebenwirkungen ein engmaschiges Monitoring.

Weltweit sind etwa 170 Millionen Menschen mit dem Hepatitis C Virus (HCV) infiziert, in Europa etwa 9 Millionen und in der Schweiz etwa 70 Tausend (ca. 1% der Bevölkerung). Allerdings ist in der Schweiz bisher etwa nur die Hälfte diagnostiziert. Vor 1990 wurde vor Einführung des HCV-Suchtests die HCV v.a. durch Bluttransfusionen übertragen. Heutzutage stellen nasaler und intravenöser Drogenkonsum den Hauptrisikofaktor für die Übertragung dar. Die HCV-Prävalenz bei i.v. Drogenabhängigen liegt zwischen 15–90%. Das Risiko für eine sexuelle Übertragung ist in einer stabilen heterosexuellen Beziehung gering, eine perinatale Übertragung ist mit 5% ebenfalls selten. Etwa 80% der Patienten mit akuter HCV-Infektion entwickeln eine chronische HCV-Infektion und in bis zu 20% der Patienten führt die chronische HCV zur Entwicklung einer Leberzirrhose. Das jährliche Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) in einer HCV-assoziierten Leberzirrhose beträgt 1–5%. Weltweit kommen 6 HCV-Genotypen (GT) vor. In der Schweiz ist der GT 1 mit 50% am häufigsten, gefolgt vom GT 3 vor allem bei i.v.-Drogenkonsumenten.

Indikationsstellung für Therapiebeginn

Die derzeit verfügbaren antiviralen Therapien sind wegen der häufigen Nebenwirkungen belastend und bedingen aufwändige, nicht zuletzt teure Therapiekonzepte. Wichtigstes Element zur Indikationsstellung ist das Ausmass der Leberfibrosierung, da es das Ziel ist, die Ausbildung einer Leberzirrhose mit ihren Komplikationen zu vermeiden. Goldstandard zur Ermittlung von Entzündungsaktivität und Fibroestadium bei HCV ist die Leberbiopsie. Nicht-invasive, elastographische Methoden wie z.B. der FibroScan® erlauben eine Schätzung des Fibrosegrades. In unserem Ambulatorium kontrollieren wir HCV-Patienten 1–2 jährlich mit dem FibroScan® nach. Bei Hinweisen für eine signifikante Fibrosierung führen wir eine Leberbiopsie durch. Liegt eine fortgeschrittene

Fibrosierung (METAVIR ≥ 2) vor, ist eine antivirale Therapie indiziert. Faktoren, die das Therapieansprechen beeinflussen, fliessen in die Indikationsstellung ein. Insbesondere unterscheiden sich die verschiedenen Genotypen im Therapieansprechen. Während die bisherige Standardtherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin bei den Genotypen 2 und 3 in 80% zu einer nachhaltigen Viruselimination führt, sind es beim Genotyp 1 nur 40–50%. Nebst dem Genotyp begünstigen folgende Faktoren einen Therapieerfolg: Alter < 40 Jahre, normales Körpergewicht, fehlende Verfettung der Leber, keine Insulinresistenz, Fehlen einer fortgeschrittenen Fibrosierung, kaukasische oder asiatische Ethnie.

Das Ziel einer antiviralen Therapie ist die nachhaltige Viruselimination 24 Wochen nach Therapieende (*sustained virological response*).

Therapiekonzept der Genotypen 2 und 3

Patienten der Genotypen 2 und 3 werden weiterhin mit der Kombination aus pegyliertem Interferon und Ribavirin für 24 Wochen behandelt. Patienten mit Leberzirrhose sollten für 48 Wochen therapiert werden. Bei einer *rapid virological response*, das heisst fehlendem Virusnachweis in Therapiewoche 4, kann die Therapiedauer individuell auf 16 Wochen reduziert werden.

Nebenwirkungen: Diese Kombinationstherapie verursacht hämatologische, grippeähnliche, dermatologische und psychische Nebenwirkungen. Die hämatologischen Probleme wie Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie können durch Reduktion der Interferon- und/oder Ribavirin-Dosis gelöst werden. Vor allem kurz nach den Interferon-Injektionen kann es zu grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost und Gliederschmerzen kommen. Im Vordergrund für die Patienten steht meist eine ausgeprägte Müdigkeit, häufig begleitet von Konzentrationsstörungen,

emotionaler Hypersensibilität, verminderter Belastungsfähigkeit und Aggressivität. Seltener ist das Auftreten einer schweren depressiven Verstimmung, welche mit Antidepressiva behandelt werden muss. Ferner kann es unter der Kombinationstherapie zur Austrocknung der Haut und Schleimhäute mit Juckreiz und seltener Ausbildung eines Exanthems kommen.

Tripletherapie des Genotyps 1

Mit den seit Anfang 2012 zur Verfügung stehenden NS3/ 4A-Proteaseinhibitoren (PI) Telaprevir und Boceprevir, welche direkt in den Reproduktionszyklus des HCV eingreifen, steigen die Erfolgchancen, HCV Genotyp 1 effektiv zu behandeln. Um eine rasche Resistenzbildung zu vermeiden, müssen Proteaseinhibitoren mit der Standardtherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin kombiniert werden. Mit einer solchen Tripletherapie kann eine *sustained virological response* in 70% der Therapie-naiven Patienten erreicht werden. Auch Patienten, die auf eine vorherige Standardtherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin nicht angesprochen haben, profitieren von der neuen Therapie. Diese Therapieschemen sind jedoch komplizierter und mit mehr Nebenwirkungen behaftet als die bisherige Standardtherapie, wie das Überblickschema zeigt.

Die Therapie mit den Proteasehemmern kann die Nebenwirkungen in der Standardtherapie zusätzlich verstärken. So kann sich z.B. rascher eine Anämie entwickeln. Deshalb ist ein engmaschiges Monitoring und die entsprechende Behandlung der jeweiligen Nebenwirkungen wichtig.

Telaprevir und Boceprevir werden über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert. Entsprechend sind Interaktionen mit anderen Substanzen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, häufig. Folgende häufig verwendete Medikamente sind demzufolge kontraindiziert: Midazolam, Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin, Carbamazepin, Phenytoin, Sildenafil, Alfuzosin und Johanneskraut. Interaktionen mit anderen Medikamenten können u.a. auf www.hep-druginteractions.org überprüft werden.

Therapiedauer

Die Therapiedauer hängt von folgenden Faktoren ab: Vorliegen einer Leberzirrhose, Therapie-Naivität, virologisches Ansprechen auf eine bisherige Therapie sowie virologisches Ansprechen auf die aktuelle Tripletherapie.

Überblickschema der Tripletherapie

Tripletherapie mit Telaprevir (Incivo®):

Pegyliertes Interferon:

- Pegasys®; 180 µg s.c. 1 x wöchentlich oder
- Pegintron®; 1.5 µg/kg KG s.c. 1 x wöchentlich

Ribavirin:

- Copegus®; 200 mg, 2 (3)–0–3 p.o. täglich, oder
- Rebetol® 200 mg, 2 (3)–0–3 p.o. täglich
- Ribavirin-Gesamtdosis: <75 kg KG: 1000 mg, >75 kg KG: 1200 mg

Telaprevir (Incivo®):

Dosierung: Tabletten à 375 mg, alle 8 h mit einer fetthaltigen Mahlzeit resp. Snack.

Nebenwirkungen: Anämie, Nausea, Diarrhö, Exanthem (Rash), Pruritus, anorektale Beschwerden.

Tripletherapie mit Boceprevir (Victrelis®):

Standardtherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin (siehe oben) PLUS

Boceprevir (Victrelis®):

Dosierung: 4 Kapseln à 200 mg alle 8 h mit einer Mahlzeit resp. Snack.

Nebenwirkungen: Anämie, Dysgeusie

In den nächsten Jahren erwarten wir neue, besser verträgliche und wirksamere antivirale Substanzen. Deshalb empfehlen wir die hier vorgestellte Tripletherapie nur für Patienten mit einer fortgeschrittenen Fibrosierung oder kompensierter Leberzirrhose, die nicht auf die Entwicklung besserer Therapien warten können. Alle anderen GT 1 Patienten sollten unseres Erachtens in Studien mit den neueren Substanzen eingeschlossen werden, falls sie nicht auf die endgültige Zulassung warten können oder wollen.

Fazit: Mit den neuen Proteaseinhibitoren ist die Bekämpfung des HCV Genotyp 1 zwar wirksamer, aber gleichsam sind die Therapieschemen deutlich komplizierter und belastender geworden. Wir empfehlen daher, die Tripletherapie mit Telaprevir oder Boceprevir nur in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen hepatologischen Zentrum durchzuführen.



Dr. med. Andrea Schrenk
PD Dr. med. Andrea De Gottardi
Dr. med. Vanessa Banz

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin
 Fachbereich Hepatologie, andrea.degottardi@insel.ch
 Fachbereich Hepatologie, andrea.schrenk@uni-ulm.de
 Fachbereich Viszeralchirurgie,
 vanessa.banzwuethrich@insel.ch

Management zirrhotischer Patienten mit Aszites

Pumpe erspart häufige Parazentesen

Aszites als Folge einer Leberzirrhose ist mit einer mittleren Überlebenszeit von nur drei Jahren assoziiert, insbesondere wegen der bakteriellen Translokation mit der damit verbundenen Niereninsuffizienz und Sepsis. Die anfänglich mit Diuretika behandelten Patienten benötigen bei progredientem Verlauf eine Aszitespunktion. Eine neuartige Technik, die implantierte «Alfa-Pumpe», erspart häufige Parazentesen und wird zurzeit an unserer Klinik erprobt.

Aszites gehört zu den häufigsten Komplikationen der Leberzirrhose und ist mit einer mittleren Überlebenszeit von nur 3 Jahren assoziiert. Um den Patienten eine bessere Lebensqualität und Prognose bieten zu können, ist eine optimale Therapie unerlässlich.

Die meisten Komplikationen mit einer Zirrhose entstehen als Folge portaler Hypertonie. Dazu gehört nicht nur Aszites, sondern auch Ikterus, hepatische Enzephalopathie, Niereninsuffizienz und Varizenblutungen. Physiopathologisch ist die portale Hypertonie das Resultat sowohl einer erhöhten Resistenz in der Leber, als auch die Folge einer Vasodilatation der splanchnischen Arterien mit erhöhtem Blutfluss in der Pfortader.

Dieses Phänomen führt zum sogenannten «arterial under-filling» mit vermindertem intravaskulären Volumen. Als Gegenmassnahme werden das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und der Sympathikus aktiviert, um vermehrt Natrium und Wasser zu speichern. Und es kommt zu einer Vasokonstriktion, mit dem Ergebnis, dass das intravaskuläre Volumen sich erhöht. Die steigenden hydrostatischen Druckgradienten und die Natriumretention führen schliess-

lich zu Aszites. Dessen Bildung wird nochmals verstärkt durch einen gleichzeitig erniedrigten onkotischen Druck wegen verminderter Syntheseleistung von Albumin bei Leberzirrhose.

Aszites ist nicht nur ein kosmetisches Problem, sondern birgt eine hohe Zahl an Komplikationen mit sich. So kann z.B. der erhöhte intraabdominellen Druck zu Leisten- oder Nabel-Hernien führen. Ebenso kann Aszites ein Zwerchfellhochstand mit Beeinträchtigung der Atmung bei vermindertem Atemvolumen verursachen. Schliesslich kann die portale Hypertonie durch eine Darmwandkongestion und durch Mikrothrombosen der Darmgefässe eine bakterielle Translokation auslösen, mit der Konsequenz, dass die Darmbakterien in die Aszites-Flüssigkeit emigrieren, ein Vorgang, der als Bakteraszites definiert wird. Bei etwa 10-25% der Patienten mit Aszites liegt eine spontane bakterielle Peritonitis vor, welche auf Grund der Präsenz von mehr als 250 Neutrophilen pro μ L Aszites diagnostiziert wird. Die Mortalität der spontan bakteriellen Peritonitis ist mit dem möglichen Auftreten von Niereninsuffizienz und Sepsis entsprechend hoch und beträgt ca. 20%.

Tabelle 1:

Untersuchung	Werte	Interpretation
Albumin	Serum-Aszites Albumin Gradient > 11 g/L	Etiologie des Aszites kompatible mit portaler Hypertonie
Protein	< 15 g/L	Erhöhtes Risiko einer SBP, Prophylaxe mit Norfloxacin 400 mg/Tag
Neutrophile Granulozyten	< 250/uL	SBP! Behandlung mit Antibiotika und Albumin
Inokulation Blutkulturflaschen	Identifikation des Erregers	Anpassung der Antibiose

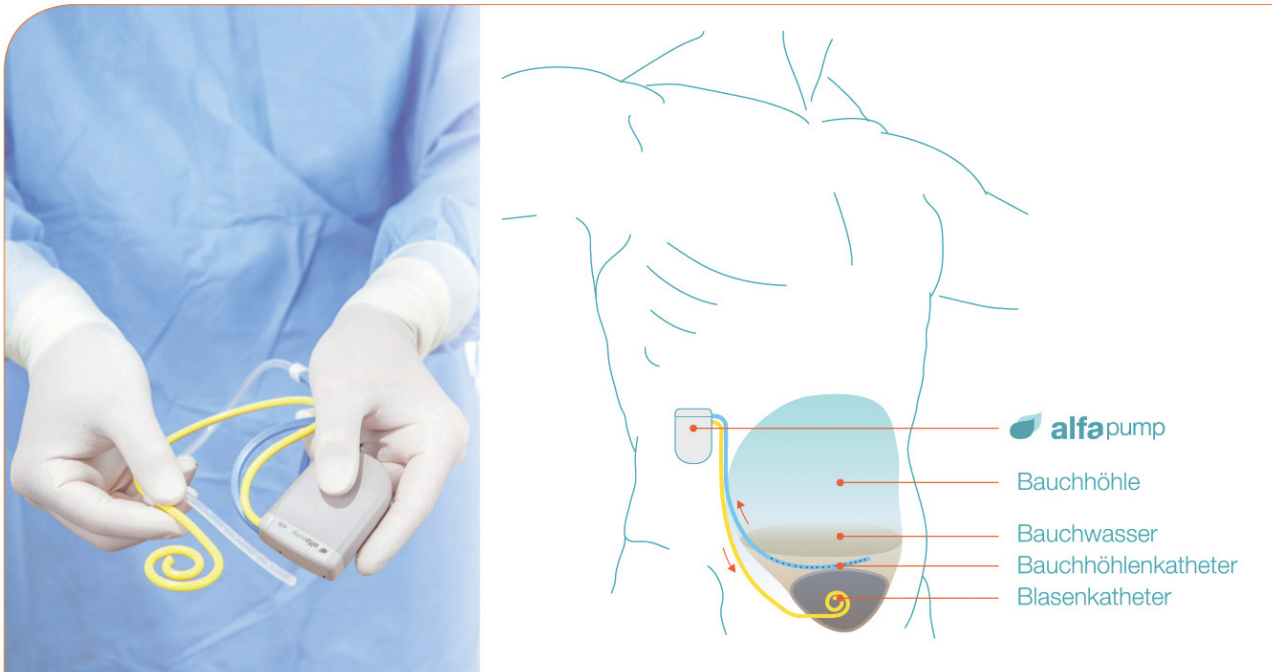


Abbildung 1 links: Die Alfapumpe ist so gross wie ein Inselepager und wird drahtlos mit einem Ladegerät aufgeladen.

rechts: In der Bauchwand implantierte Alfapumpe

Dank neuer Erkenntnisse über die Mechanismen, die zu Aszites und dessen Komplikationen führen, haben sich die heutigen therapeutischen Möglichkeiten erheblich erweitert.

Die allgemeine Therapiestrategie basiert auf der Behandlung der zu Grunde liegenden Leberkrankheit und hängt von dem Schweregrad des Aszites ab. Wenn der Aszites klinisch relevant ist, soll eine natriumarme Diät empfohlen werden und mit einer Diuretikatherapie begonnen werden. Patienten mit der ersten Manifestation eines Aszites können anfänglich mit Aldosteron-Antagonisten behandelt werden und erst bei ungenügender Wirkung ist die Therapie mit einem Schleifendiuretikum zu verstärken. Dabei ist eine engmaschige Kontrolle des Körpergewichts, der Elektrolyten und der Nierenfunktion unerlässlich. Praktische Hinweise für das Management zirrhotischer Patienten mit Aszites sind kostenlos unter www.easl.eu/clinical-practice-guideline abrufbar. Wenn der Aszites progredient ist (Diuretika-resistent oder unter Spannung), ist eine Aszitespunktion stets indiziert. Die sinnvollen Untersuchungen der Aszitesflüssigkeit sind in der Tabelle 1 zusammengefasst. Bei einer diagnostischen Punktion sind keine Blutwerte notwendig. Tiefe Quick-Werte oder hohe INR-Werte stellen keine Kontraindikation für eine Parazentese dar. Diese soll wenn möglich bei Thrombozyten > 50 T/L durchgeführt werden.

Zur Identifikation der Punktionsstelle kann eine Ultraschallkontrolle behilflich sein. Es ist keine Hospitalisation notwendig. Um die sogenannte post-Parazentese Zirkulationsstörung (Zunahme der Renin-Aktivität mit der Folge einer möglichen Niereninsuffizienz) zu vermeiden, wird intravenös Albumin substituiert (8 g/L Aszites).

Im Falle einer Therapieresistenz kann die Einlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) berücksichtigt werden. Dadurch wird das Portalsystem entlastet und die Aszitesbildung vermindert. Das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie bleibt jedoch relevant erhöht.

Eine neuartige alternative Therapiestrategie bei Patienten mit einer refraktären Aszites stellt die in der Schweiz hergestellte Automated Low Flow Ascites Pump (Alfa Pumpe) dar. Das Prinzip beruht auf einer in der Bauchwand implantierten Pumpe, die mithilfe einer kontaktlosen Energieübertragung aufgeladen wird und durch Programmierung individuelle Zielvolumina und Pumpzeiten die Aszites Flüssigkeit aus der Bauchhöhle in die Harnblase pumpt (Abbildung 1). Diese innovative Technik erspart die häufigen Parazentesen und verbessert die Lebensqualität. Die Applikation dieser neuen Technologie wird in einer Pilotgruppe von Patienten durch einen Innovationsfonds des Inselspitals unterstützt.



Prof. Dr. med. Jean-François Dufour
Dr. med. Marcus Herzig

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin
Fachbereich Hepatologie, jean-francois.dufour@insel.ch
Fachbereich Gastroenterologie, marcus.herzig@insel.ch

Therapie der nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH)

Körperliche Aktivität, Vitamin E, allenfalls Vitamin D

Life-Style Veränderungen in Form vermehrter Körperaktivität und Ernährungsumstellung gelingen als beste Therapie gegen nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) nur wenigen Patienten. Vitamin E gilt heute als einzig empfehlenswerte medikamentöse Therapie, auch in Kombination mit Gallensäure Ursodesoxycholat (UDCA), wie wir nachweisen konnten. UDCA als Monotherapie hingegen reicht nicht aus. Hinweise, dass Vitamin D sich vorteilhaft auf den Fettstoff- und Glukosestoffwechsel sowie die Fettleber auswirken, sollen nun in einer Studie eruiert werden.

Die Pathophysiologie der nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH) basiert auf dem Zusammenspiel von Leber, Fettgewebe, Muskulatur und Darmflora. Es existieren verschiedene Faktoren, die zu einem Ungleichgewicht und damit zur Lebersteatose führen: 1. Überangebot an Fettsäuren (nutritiv oder im Rahmen einer peripheren Lipolyse bei Insulinresistenz); 2. Überproduktion der Leber an Triglyceriden; 3. Verminderung der Fettsäuren-Oxidation in der Leber; 4. Hepatozyten, die vermindert fähig sind, Triglyceride in die Blutbahn in Form von «very low-density lipoprotein» (VLDL) abzugeben. Viele Studien haben eine Insulinresistenz als Voraussetzung für die Entwicklung von NASH postuliert. Allerdings sind weder eine Insulinresistenz noch eine Lebersteatose per se einzige Ursache für eine NASH oder eine Zirrhose. Damit eine Lebersteatose zu einer Fibrose führt, muss sie mit der Schädigung der Hepatozyten, der zellulären Nekrose und insbesondere auch mit einer Entzündung einhergehen.

Ungleichgewicht der Darmflora

Zu den steatogenen Faktoren, die von einer Lebersteatose in eine Steatohepatitis führen, gehören die Lipotoxizität gewisser Fettsäuren, oxidativer Stress, Stressreaktionen des endoplasmatischen Retikulums sowie die Zytokin-Ausschüttung im Rahmen einer Dysbalance der Darmflora. All diese Faktoren führen zu einer vermehrten Apoptose von Hepatozyten als wichtigen Faktor bei der Entstehung einer Leberfibrose.

Aufgrund der Pathophysiologie ergeben sich die Grundlagen zur Therapie der NASH: Behandlung der Insulinresistenz, Verminderung des zellulären Stresses und Verhinderung der hepatozellulären Apoptose.



Lifestyle-Veränderung: Gewichtsabnahme infolge von Ernährungsumstellung

Kostengünstigste Therapie

Life-Style Veränderungen sind die beste, physiologischste und kostengünstigste Therapiemöglichkeit. Diese therapeutische Option scheitert jedoch meistens, weil nur eine Minderheit der NASH-Patienten es schafft, ihre Lebensgewohnheiten zu ändern, konkret: die Ernährung umzustellen und einer regelmässigen körperlichen Aktivität nachzugehen. Entsprechend vermögen nur relativ wenige Studien den Nutzen dieser Verhaltensänderungen in guter Qualität nachweisen. Dennoch konnte eine Metaanalyse von 12 kontrollierten Studien einen positiven Effekt von regelmässiger körperlicher Aktivität auf die Lebersteatose selbst bei lediglich geringer Gewichtsabnahme zeigen.

Viele Patienten, die sich für bariatrische Chirurgie qualifizieren, haben eine NASH. Da diese Operationen zur Verminderung der Insulinresistenz führen, ist eine nachfolgende NASH-Regredienz nicht verwunderlich. Es zeigte sich, dass postoperativ die Anzahl dieser Patienten mit NASH sich nach

fünf Jahre halbierten. Zudem nahmen neben der Verminderung der Insulinresistenz die Steatose und die hepatozellulären Ballonierung (als Hinweis für eine Zellschädigung) ab.

Die Behandlung mit Glitazone zur Verminderung der Insulinresistenz wurde in fünf randomisierte Doppelblindstudien im Vergleich mit Placebo untersucht. Die Metaanalyse dieser Studien zeigte, dass es zu einer signifikanten Abnahme der Steatose, der hepatozellulären Ballonierung, der Entzündung und der Fibrose kam. Trotz dieser viel versprechenden Resultate können Glitazone jedoch nicht zur Behandlung von NASH empfohlen werden. Denn sie führen zu einer signifikanten Gewichtszunahme und zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos, also zu Risiken, denen der typische NASH Patient von vornherein ausgesetzt ist.

Vier randomisierte Doppelblindstudien, die Placebo mit der Standarddosis und der doppelten Dosis von Ursodesoxycholsäure (UDCA) verglichen, konnten keinen positiven Effekt als Monotherapie in Bezug auf NASH zeigen. In einer der beiden Studien mit doppelter UDCA-Standarddosis resultierte ein geringer Vorteil gegenüber Placebo. Insgesamt ist UDCA als Monotherapie gegen NASH nicht ausreichend wirksam.

Vitamine E (plus UDCA) ...

Eine Studie unserer Klinik zeigte jedoch, dass UDCA in Kombination mit Vitamine E (400 I.E. zweimal pro Tag) in einer zweijährigen Behandlung die Steatohepatitis bei einer kleinen Gruppe von NASH-Patienten merklich verbesserte. Vitamin E steht stellvertretend für verschiedene Substanzen, die dank ihrer antioxidativen Wirkung einen positiven Effekt auf wichtige Enzyme der NASH-Genese haben. Zwei qualitativ hochwertige Doppelblindstudien (eine bei Erwachsenen, die andere bei Kindern) konnten einen eindeutigen positiven Effekt von Vitamin E in Bezug auf NASH zeigen. Bis jetzt ist Vitamin E die einzige empfehlenswerte medikamentöse Therapie bei Patienten. Allerdings bleibt zu bedenken, dass eine – kontrovers diskutierte - Studie eine erhöhte Mortalität im Zusammenhang mit Vitamin-E-Substitution gezeigt hat. Die erst kürzlich erschienene SELECT-Studie lässt einen Zusammenhang zwischen Vitamin E-Substitution und erhöhtem Risiko für Prostatakarzinom bei Männern vermuten.

... oder Vitamin D

Inzwischen mehren sich die Hinweise, dass Vitamin D günstige Effekte auf den Fett- und Glucose-Stoffwechsel allgemein und die Fettleber im besonderen haben könnte. Beim Menschen zeigt sich eine Evidenz, dass Vitamin D sich günstig auf den Zucker (Glucose)-Stoffwechsel aus-

wirkt und die Insulin-Resistenz vermindert. In Anbetracht der Tatsache, dass eine Therapie mit Vitamin D3 2.100 I.E. pro Tag einen sicheren und kostengünstigen Therapieansatz sein könnte, scheint die Durchführung einer randomisierten Doppelblindstudie dringlich geboten und ethisch gerechtfertigt. Die Schweizerische Arbeitsgruppe für die Studie der Leber (SASL) plant eine solche Studie, die den therapeutischen Effekt einer 48-wöchigen Behandlung mit Vitamin D3 2.100 IU auf die Fettlebererkrankung bei Patienten mit histologisch nachgewiesener Fettleberhepatitis untersucht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten mit einer Lebersteatose meistens asymptomatisch sind und nur wenige von ihnen eine Zirrhose entwickeln werden. Allerdings sind Lebersteatose-Patienten, auch aufgrund ihrer Grunderkrankung einem erhöhten kardiovaskulären und Malignom-Risiko ausgesetzt. Daher sollte die Therapie einer Lebersteatose nicht nur effektiv, sondern auch gut verträglich und ohne relevante Nebenwirkungen sein. Zurzeit gibt es keine anerkannte medikamentöse Therapie. Aktuell erzielt man die besten Resultate mit Vitamin E, aber auch weiterhin bleibt die sicherste, kostengünstigste und effektivste Therapie Life-Style Veränderungen.



Körperaktivität in der Natur als kostengünstige Therapie

Fatty Liver Inhibition of Progression (FLIP)

Die EU unterstützt eine auserwählte Gruppe von Zentrumskliniken, die sich auf die Behandlung von NASH spezialisiert haben. Unsere Klinik ist Teil dieses sogenannten Fatty Liver Inhibition of Progression (FLIP)-Konsortiums, das Patienten mit NASH in einer europäischen Kohorte zum besseren Verständnis der Pathophysiologie dieser Krankheit registriert. Zudem werden auch mögliche Risiken in Bezug auf die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms im Zusammenhang mit NASH studiert. www.flip-fp7.eu



Elektive Operationen bei Lebererkrankungen

Laparoskopie reduziert hepatische Dekompensation

Der Patient mit Leberzirrhose benötigt neben spezifischen Eingriffen am Organ – Resektion bis Transplantation – häufig weitere Operationen im Abdominalraum wie z.B. eine Cholezystektomie, Hernien oder Pathologien des Dick- und Dünndarms. Die Laparoskopie erweist sich in vielen Fällen als die risikoärmere Vorgehensweise, weil gegenüber der offenen Chirurgie die Wundfläche und somit eine hepatische Dekompensation reduziert werden kann.

Das Komplikationsrisiko sowie die Mortalität nach chirurgischen Eingriffen sind selbst bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose im Vergleich zum Lebergesunden deutlich erhöht, insbesondere wegen Infekten und der postoperativen Dekompensation der Leberfunktion. Bei notfallmässigen Eingriffen wird das Komplikationsrisiko zusätzlich erhöht.

Abdominelle Risiken

Operationen bei Patienten mit erhöhtem **portalvenösen Druck** sind mit einer relevanten Blutungsneigung assoziiert, verursacht durch die Venen im Mesenterium wie auch die Venen im Bereich der Bauchwand, die um ein Vielfaches erweitert sein können. Die Gerinnungsstörung erschwert zudem die **Blutstillung**. Der portalvenöse Druck kann bei verschlechternder Leberfunktion auch erst im postoperativen Verlauf ansteigen und dann in Kombination mit der Gerinnungsstörung zu peritonealen oder gastrointestinalen Blutungen führen.

Die verschlechterte Leberfunktion führt häufig zur **Aszites**. Die intraoperative Einlage einer Drainage reduziert das Risiko einer bakteriellen Peritonitis und verhindert so, dass sich Aszites direkt aus der Operationswunde entleert, dadurch die Wundheilung beeinträchtigt und zu einem Wundinfekt führt. Gleichzeitig stellt die Drainage eine Eintrittspforte für Erreger dar. Die medikamentöse Optimierung des postoperativen Aszites steht somit im Vordergrund.

Da die abdominalen Komplikationen vorwiegend durch die portale Hypertonie bedingt sind, könnte die präoperative Anlage eines transjugulären portosystemischen Shunts (TIPS) postoperative Komplikationen reduzieren. Für dieses Vorgehen, in Fallserien dargestellt, konnte bisher vor allem die Sicherheit aufgezeigt werden.

Systemische Risiken

Als Reaktion auf chirurgischen Stress (systemische inflammatorische Reaktion) sind bei Patienten mit Leberzirrhose verschiedene Organsysteme verändert. Durch erhöhte abdominelle Durchblutung (splanchnische arterielle Vasodilatation) sowie verminderte renale Perfusion (Vasokonstriktion) können sich eine systemische arterielle Hypotonie und ein hepatorenales Syndrom entwickeln. Therapeutisch kann hier Terlipressin oder Noradrenalin in Kombination mit Albumin positiv auf die Nierenfunktion wirken. Seltener werden ein **hepatopulmonales** und ein hepatokardiales Syndrom beobachtet, die mit einer Dysfunktion der Lungen- respektive Herzfunktion einhergehen. Analog der akuten Leberdekompensation beim nicht operierten Patienten, ist einerseits das Herzminutenvolumen erhöht (als Kompensationsmechanismus bei arterieller Hypotonie) und andererseits reagiert das Myokard refraktär auf endo- und exogene Vasoaktiva. Aus diesem Grund sind Betablocker bei fortgeschrittener Zirrhose eher kontraindiziert.

Bei Patienten mit einer Zirrhose kann die postoperative hepatische Dekompensation auch zu einer hepatischen **Enzephalopathie** führen, deren Risiko mittels Rifaximin und Lactulose vermindert werden kann. Ausserdem kann bei Alkoholkranken Patienten ein postoperatives Delir den Verlauf deutlich erschweren.

Cholezystektomie

Die **Mortalität bei herzchirurgischen und grossen abdominalen Operationen** wie Gastrektomie oder Kolektomie ist bei Patienten mit einer Leberzirrhose Child A bis 10%, bei B 35% und bei C 80%. Auch die MELD Einteilung kann die Mortalität gut vorhersagen. Diese liegt bei MELD von 0–11 um 10%, bei 12–25 bis 54% und über 26% um 90%. Somit sind solche Eingriffe bei Patienten mit Child A

oder MELD unter 11 bei korrekter Indikation durchführbar. Hingegen muss die Indikation bei Patienten mit höheren Stadien sorgfältig geprüft werden (vgl. dazu Tabelle).

Die häufigste Operation bei Patienten mit Leberzirrhose ist die **Cholezystektomie**, die heutzutage vorzugsweise laparoskopisch erfolgt. Bei Patienten mit Child A oder B ist die Mortalität unter 1%. Bei Patienten mit Child C ist eine Operation zu vermeiden (siehe oben). Eine **Choledocholithiasis** erhöht die Morbidität und Mortalität. Ein zweizeitiges Verfahren mit initialer ERCP und anschließender Cholezystektomie scheint die Risiken zu senken. Aufgrund des Blutungsrisiko bei der ERCP wird die Indikation für eine Splinterotomie

Kollateralkreislaufes in der Bauchwand auftreten, reduziert werden. Zudem kann die Wundfläche limitiert werden, was die Inzidenz einer hepatischen Dekompensation reduziert.

Prä- intra- und postoperatives Management

Massnahmen, um die operative Morbidität zu reduzieren, müssen viele Organsysteme betreffen. Weil bei zirrhotischen Patienten systemische und lokale bakterielle **Infekte** einschliesslich der bakteriellen Peritonitis latent sind, ist die prolongierte Gabe von prophylaktischen Antibiotika gegeben. Die **Ernährung** des Patienten ist bei einem elektiven Eingriff mit hochkalorischer Diät zu optimieren.

Dem **Aszites** soll mit Diuretika bereits präoperativ vorge-

Parameter	Points assigned		
	1	2	3
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Hepatic encephalopathy	None	Grade 1–2	Grade 3–4
Bilirubin micromol/L (mg/dL)	<34.2 (<2)	34.2–51.3 (2–3)	>51.3 (>3)
Albumin g/L (g/dL)	>35 (>3.5)	28–35 (2.8–3.5)	<28 (<2.8)
Prothrombin time Seconds over control INR	<4 <1.7	4–6 1.7–2.3	>6 >2.3
CPT classification: Child A: score 5–6 (well compensated); Child B: score 7–9 (significant functional compromise); Child C: score 10–15 (decompensated)			

selektiv gestellt und bei fortgeschrittener Zirrhose oder Gerinnungsstörungen (Child C und/oder INR >1.5, und/oder Thrombozyten <50 G/l) in der Regel vermieden.

Hernienplastik

Bauchwandhernien, insbesondere **Nabelhernien** treten bei Patienten mit Leberzirrhose aufgrund des Aszites bis zu 24% auf. Eine Hernienplastik kann bei Patienten mit einer Child A und B ohne Mortalität und akzeptabler Morbidität durchgeführt werden. Aufgrund des erhöhten Risikos eines Rezidivs werden zur Verstärkung der Bauchwand Kunststoffnetze aus Polypropylen implantiert. Bei vorliegendem Aszites wird zum Schutze der Wunden intraoperativ eine Drainage gelegt.

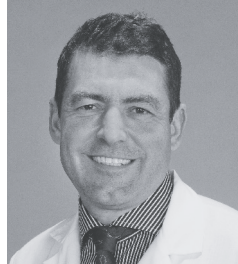
Die Verwendung der **Laparoskopie** hat sich beim Patienten mit Leberzirrhose als sicher erwiesen und reduziert das Risiko von Komplikationen. Insbesondere kann hierbei die Durchtrennung von dilatierten Venen welche aufgrund des

beugt werden in Kombination von Schleifendiuretika und Aldosteron-Antagonisten. Bei Patienten mit refraktärem Aszites können wiederholte Parazentese oder die Einlage eines TIPS indiziert sein.

Zum Schutz der **Nierenfunktion** ist ein optimaler **Volumenhaushalt** anzustreben und nephrotoxische Substanzen, insbesondere nicht steroidale Entzündungshemmer, sind zu vermeiden.

Schweregrade der Lebererkrankung

Die Einteilung nach **Child-Pugh-Turcotte** (folgend Child genannt) beruht auf den klinischen (subjektiven) Parametern und den Laborwerten. Die MELD (Model for End Stage Liver disease) Klassifikation beruht auf den objektiven Laborwerten Bilirubin, Kreatinin und Prothrombinzeit und wird aktuell für die Priorisierung bei der Organallokation verwendet (Berechnung unter www.esot.org/elita/meld-calculator.aspx).



Dr. med. Dr. phil. Vanessa Banz Wüthrich
Prof. Dr. med. Dr. hc. Daniel Candinas

Universitäre Klinik für Viszerale Chirurgie und Medizin
Fachbereich Chirurgie, vanessa.banz@insel.ch
Fachbereich Chirurgie, daniel.candinas@insel.ch

Hepatobiliäre Chirurgie bei metabolisch überforderter Leber

Vorsicht: Hemihepatektomie nach neoadjuvanter Chemotherapie

Die metabolisch überforderte Leber insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II oder nach neoadjuvanter Chemotherapie gilt es zu erkennen. Während des chirurgischen Eingriffs muss man bereits sein für einen intraoperativen Strategiewechsel, der dazu führt, dass eine Resektion zu reduzieren oder in zwei separaten Eingriffen vorzunehmen ist.

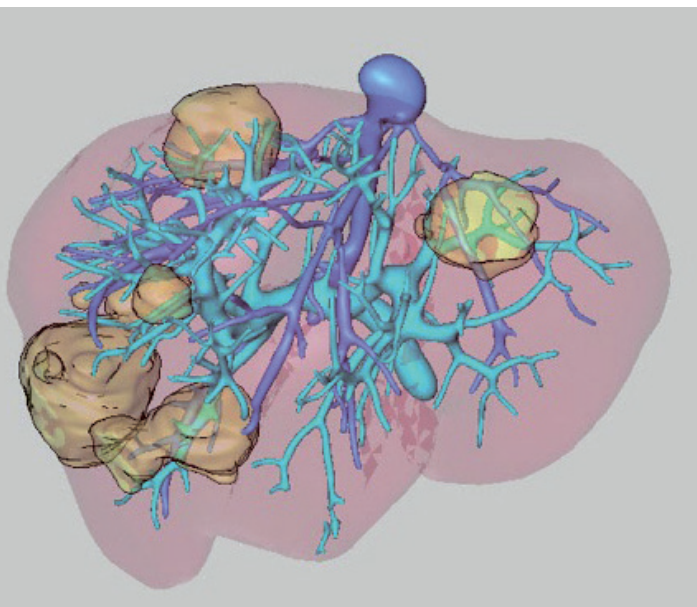


Abbildung 1: Um möglichst viel tumorfreies Parenchym zu erhalten, ist die präoperative Planung mittels 3-D-MRI-Modell notwendig.

Existiert eine einheitliche Definition der metabolisch überforderten Leber? Falls ja, wie schätzt man als Chirurg die präoperative Reservekapazität ein? Dass ein Child C Zirrhotiker mit Aszites, rezidivierenden Ösophagusvarizenblutungen und intermittierender hepatischer Enzephalopathie eine metabolisch überforderte resp. eingeschränkte Leberfunktion hat, springt direkt ins Auge. Hier wird sich kein Chirurg aus dem Fenster lehnen und einen solchen Patienten operieren wollen. Wesentlich mehr als der offensichtliche Zirrhotiker wird möglicherweise der leicht übergewichtige Patient bieten, der mit bekanntem Diabetes mellitus Typ II und St.n. neoadjuvanter Chemotherapie für eine Hemihepatektomie rechts vorgesehen ist.

Paradigma: einschränkende Krankheitsbilder

Es gibt ein paar Krankheitsbilder, respektive Kombinationen von klinischen Zusammenhängen, welche die metabolischen Funktion der Leber einschränken und somit diese «überfordern». Dazu gehören:

Patienten mit gewissen präoperativen Chemotherapien: Zunehmend werden Patienten – die aufgrund der Metastasenverteilung und Tumormasse als initial inoperable gelten – mittels effizienter Chemotherapie Regimen downstaged, so dass schliesslich der Chirurg wieder am Ball ist. Aber solche Oxaliplatin und Irinotecan-Chemotherapien (mit oder ohne monoklonale Antikörper z.B VEGF-Antikörper, Bevacizumab) können zu einer potenziell substanziellen Einschränkung der Leberfunktion führen. Stichworte hier sind SOS und CASH.

Das Sinusoidal obstruction syndrome (SOS) geht aus einer Chemotherapie-induzierten sinusoidalen Obstruktion hervor mit Ödemen und einer spongiformen Leberkonsistenz sowie histopathologischen Veränderungen, die zu einer bläulichen Verfärbung der Leber führen («blue liver syndrome»). Zusammen mit der Chemotherapie assoziierten Steatohepatitis (CASH), bilden sie relevante histomorphologische Veränderungen, die klinisch von Bedeutung sind und bei 20–50% aller Patienten mit Oxaliplatin, respektive Irinotecan-assoziierten Chemotherapien auftreten. Mehrere Studien belegen klar, dass sowohl das SOS als auch die CASH mit einer erhöhten postoperativen Morbidität, einem längerem Spitalaufenthalt und einer erhöhten Mortalität assoziiert sind.

Wartet man mehrere Wochen bis Monaten zwischen dem letzten Chemotherapiezyklus und der Operation, zeigen viele Patienten eine Regredienz der hepatischen Befunde. Allerdings steht selten so viel Zeit zur Verfügung, denn die

berechtigte Angst vor der erneuten Tumorprogression im langen Therapie-Intervall bleibt.

Patienten mit Adipositas: Den Zusammenhang zwischen Steatosis hepatis (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease sowie NASH – non-alcoholic steatohepatitis) und erhöhten intra- und postoperativen Komplikationen haben mehrere Studien ohne Zweifel belegt. Dass steatotische Lebern vulnerabel sind, ist in der Lebertransplantation schon länger bekannt, denn warme Ischämiezeiten werden schlechter toleriert. Dieses Problem kann auch während der Durchführung von grösseren Leberresektionen eintreten, wenn ein Pringle Manöver (das Äquivalent der warmen Ischämie bei der Lebertransplantation) angewandt werden muss. Trotz des relativ standardisierten scoring Systems für die Steatosis hepatis, bleibt die intra- und inter-observer Variabilität der allfällig präoperativ durchgeführten Biopsien beträchtlich, zusätzlich zum inhärenten Sampling-Error resp. Sampling-Bias. Immer wieder versuchen Studien eine bildmorphologische Korrelation (zum Beispiel mittels Computertomographie) zwischen Bildgebung und Ausmass der Lebersteatose herzustellen, um eine möglichst nicht-invasive Abschätzung der vorhandenen Leberverfettung zu ermöglichen. Überzeugende Daten fehlen leider aber auch hier. Beim zunehmend adipösen Patientengut wird der Anteil an Patienten mit NAFLD oder sogar NASH steigen. Kommt im Rahmen der Chemotherapie dann zusätzlich ein SOS oder eine CASH hinzu, ist abzuwarten, wie stark die Steatose-assoziierten Komplikationen steigen.

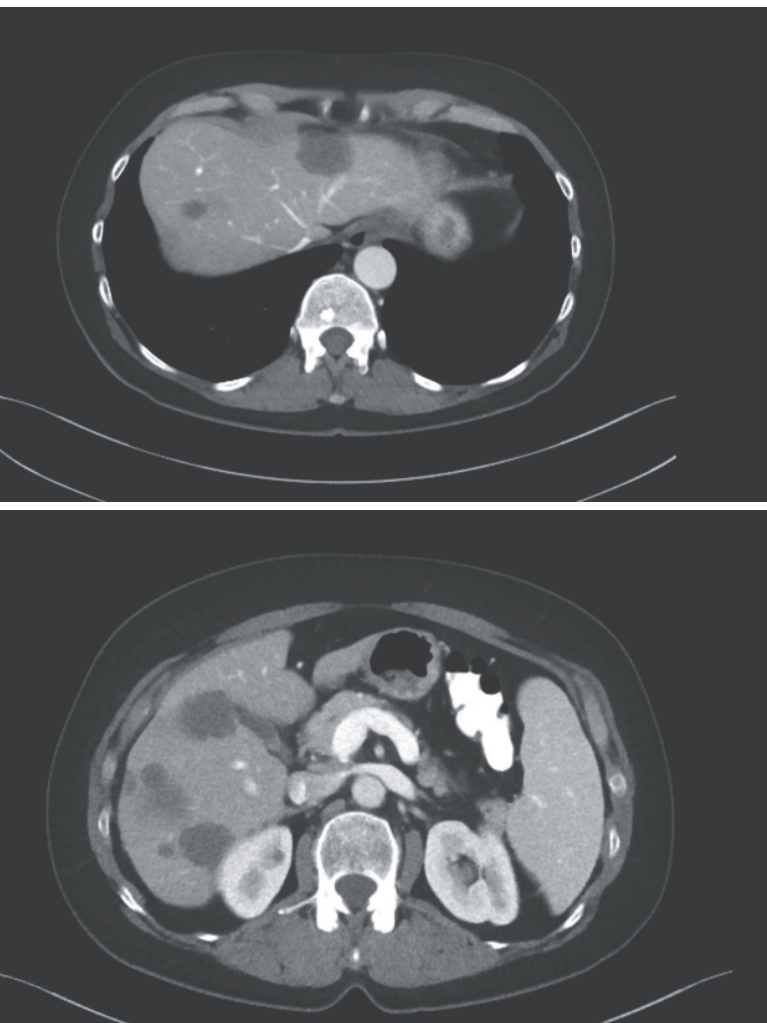
Patienten mit Diabetes / metabolischem Syndrom: Bei zunehmend übergewichtigem Patientengut steigt auch die Anzahl der Patienten mit metabolischem Syndrom und somit Diabetes mellitus Typ II. Das metabolische Syndrom führt dazu, dass sich die freien Fettsäuren mit low-grade systemischer Entzündung und die pro-inflammatorischen Zytokinen wie TNF-alpha und Interleukin-6 erhöhen, die anti-inflammatorischen Zytokine wie das Adiponectin jedoch abnehmen. Währenddem eine Assoziation zwischen Diabetes und erhöhten allgemeinen postoperativen Komplikationen wie Wundinfektionen oder Wundheilungsstörungen schon länger bekannt ist, zeigen zunehmend Daten aus der Lebertransplantationschirurgie und der hepatobili-

ären Chirurgie, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus vermehrt postoperative Komplikationen mit erhöhter Mortalität aufweisen.

Paradigma: metabolisch überforderten Leber

Wie viel Leber braucht der Mensch eigentlich und welche Untersuchungen können eine metabolisch überforderte Leber voraussagen? Während man von einer Restlebermasse von mindestens 0.8% des Körpergewichtes ausgeht (entspricht ca. 30% des Volumens einer normalen gesunden Leber) damit der klinische Outcome günstig bleibt, gelten diese Einschätzung nur für die gesunde Leber. Wie viel mehr Leber braucht es bei einer Fibrose, einer Steatose, bei vermutetem SOS? Währendem die Child-Pugh Klassifikation eine gewisse Risikoeinschätzung bei Zirrhotiker ermöglicht, fehlt ein ähnlicher präoperativer Score bei der steatotischen Leber vom Diabetiker, beim NASH Patienten.

Der Fibroseggrad der Leber kann heutzutage mittels sogenanntem Fibroscan – da heisst, mittels Durchführung einer Elastographie der Leber eingeschätzt werden (das Verfahren wurde ursprünglich von der Industrie zur Bestimmung des Reifegrades von Käselaibern entwickelt!). Klinisch fehlt es aber weiterhin an validierten Tests zur Einschätzung einer Leberfunktionseinschränkung, z.B. bei CASH oder SOS. Verschiedene Studien versuchen, unter anderem mittels Gabe von Indocyanin Grün (ICG), einer Substanz, die ausschliesslich über die Leber abgebaut wird, die präoperative Reservekapazität der Leber einzuschätzen. Dies funktioniert aber vorwiegend bei Patienten mit einer Fibrose oder Zirrhose. Die Schlussfolgerungen sind sehr unterschiedlich und für die Leberchirurgie haben die ICG Retention Messungen bis anhin keinen Stellenwert gefunden bei Patienten ohne Zirrhose. Gleiches gilt auch für andere Tests, wie z.B. der Galaktose-Eliminations-Kapazitäts-Test, die möglicherweise eine Vorhersage erlauben bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, nicht aber validiert sind für die nicht zirrhotische- oder fibrotische Leber. Das alleinige Messen von Leberwerten (ALT oder AST), Bilirubin oder Albumin und Vitamin K-abhängige Faktoren ist absolut unzureichend, um eine potenzielle Leberfunktionseinschränkung zu erkennen oder gar vorher zu sagen.



Abbildungen 2a und 2b: Computertomographie mit iv-Kontrastmittel. Die multiplen, bilobären kolorektalen Lebermetastasen (hypodense Areale) sind deutlich sichtbar.

Neue Nuklearmedizinische Bildgebungen wie z.B. die ^{99m}Tc -Galaktosyl Serum Albumin Szintigraphie oder die ^{99m}Tc -Mebrofenin Hepatobiliäre Szintigraphie werden in Zukunft möglicherweise eine gewisse Rolle spielen. Beide Untersuchungen ermöglichen nicht nur die Gesamtleberfunktion sondern auch die sogenannte «liver remnant», die Restleber, einzuschätzen. Denn längstens hat man in der Chirurgie erkannt, dass es regionale Unterschiede in der metabolischen Leistung der Leber geben kann – vor allem bei vermuteter eingeschränkter Leberfunktion.

Paradigma: Planung

Die präoperative Planung gewinnt zusätzlich an Wichtigkeit: Diese wird umso wichtiger, je mehr man an die chirurgischen Grenzen gehen muss, wie es bei der metabolisch eingeschränkten Leber oft der Fall ist. Hier heisst es möglichst viel «gesundes», das heisst, tumorfreies Parenchym zu erhalten. Ein detailliertes 3D-Model der Leber kann unabdingbar sein. Auf der Basis von Computertomographie- (CT-) oder Magnetresonanztomographie- (MR-) Aufnahmen können mit Hilfe von Computerprogrammen (z.B. MeVis) detaillierte Planungsvarianten mit 3D Darstellungen der Leberanatomie sowie exakte Volumenquantifizierungen und Risikoabschätzungen durchgeführt werden.

Ist eine ausgedehnte Parenchymresektion (z.B. erweiterte Hemihepatektomie rechts) unumgänglich, sollte im Zweifelsfall – auch bei bildmorphologisch suffizienter Lebermasse – eine präoperative Portalvenenembolisation durchgeführt werden, um die Hypertrophie der verbleibenden Leber zu induzieren. Häufig genügen anschliessend vor geplanter Resektion ein paar Wochen Wartezeit.

Intraoperative Strategiewechsel können notwendig sein: Auch die beste präoperative Planung kann, respektive muss über Bord geworfen werden, wenn sich intraoperativ eine veränderte Situation zeigt. Bei einer 58-jährigen Patientin mit multiplen, bilobären kolorektalen Lebermetastasen (initial als inoperable bezeichnet) erfolgte ein ausgezeichnetes «downstaging» durch eine präoperative Chemotherapie gemäss FOLFOX Schema inklusive Gabe von Avastin (Abbildungen 2a und 2b). Bei der präoperativen Planung wurde aufgrund der Tumorlokalisation ein zwei-zeitiges Verfahren

angestrebt: «Reinigung» der linken Leber mit lokaler Metastasenresektion und gleichzeitiger Pfortaderligatur rechts zur Hypertrophie der verbleibenden linken Leber. In einem zweiten Schritt dann «Reinigung» der rechten Leber im Sinne einer Hemihepatektomie rechts. Die Planung erfolgte mittels MeVis 3D Rekonstruktion (Abbildung 1). Intraoperativ zeigte sich jedoch bei der adipösen Patientin eine ausgeprägte Leberverfettung St.n. Chemotherapie. Aufgrund der präoperativen MeVis-Berechnungen war die linke Lebermasse bereits als relativ knapp eingestuft worden. Auch bei bildmorphologisch potentiell suffizienter Leberhypertrophie nach der vorgesehen Pfortaderligatur rechts, schätzten wir die funktionelle Reservekapazität der Leber als insuffizient ein. In dieser Situation haben wir uns für die Gewebe sparende multiple, lokale und atypische Resektion der Metastasen entschieden mit Hilfe vom intraoperativem Ultraschall. In Kauf genommen haben wir, auf Grunde der verschiedenen Tumorlokalisationen mit Nähe zu grösseren hepatischen Venen und Portalvenen, eine eher knappe Resektionsgrenze (in der Histologie jeweils suffizienter tumorfreier Rand). Die Patientin hat sich ohne Komplikationen von der Operation erholt und war rasch wieder zu Hause. Engmaschige Nachkontrollen um ein mögliches hepatisches Tumorrezidiv zu erfassen werden durchgeführt mit der ersten postoperativen Kontrolle ohne Hinweise für makroskopischen Resttumor.

Eine Planänderung kann auch einmal heissen, dass man weg von der vorgesehenen ein-zeitigen Resektion geht und ein zwei-zeitiges Verfahren wählt. Oder eine kleinere Resektion wird durchgeführt mit intraoperativer Ablation der anderen Tumorherde. Flexibilität, chirurgisches Können und Erfahrung spielen hier eine wichtige Rolle.

Paradigma: Risikoeinschätzungen

Das Hauptproblem bleibt, dass eine zuverlässigen Untersuchung, oder eine Kombination von Untersuchungen fehlen, die mit grosser Sicherheit ein erhöhtes perioperatives Risiko vorhersagen können. Im einzelnen Fall, kann man nur abschätzen wie hoch das Risiko sein mag. Und dennoch kann man sich täuschen! Was nützt es einem Patienten wenn man die Wahrscheinlichkeit vom Auftreten einer möglichen Komplikation mit <1% angibt, dieser Patient aber schlussendlich an dieser Komplikation leidet?

In Anbetracht dessen, dass die meisten Patienten, die eine Leberresektion benötigen, ein malignes Leiden haben, ist eine chirurgische Therapie – falls technisch-biologisch sinnvoll und möglich – trotz erhöhtem Risiko, erstrebenswert. Der Chirurg ist dem Patienten eine genaue Aufklärung der möglichen, allenfalls zu erwartenden Komplikationen schuldig, vor allem bei erhöhtem perioperativem Risikoprofil. Eine genaue präoperative Planung der vorgesehenen chirurgischen Strategie unter speziellen Einbezug vom potenziellen Risikoprofil bleibt unabdingbar. Dies vor Augen muss man flexibel genug sein, auch sehr kurzfristig den vorhergesehen Plan zu ändern.

Auserwählte Literatur

- Belghiti J, Hiramatsu K, Benositi S, Massault PP, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38–46
- Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, et al. Impact of perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1034–44.
- Koneru B, Dikdan G. Hepatic steatosis and liver transplantation current clinical and experimental perspectives. *Transplantation* 2002;73:325–30.
- Oliva MR, Mortelet KJ, Segatto E, et al. Computed tomography features of non-alcoholic steatohepatitis with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:37–43.
- Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, Jaeck D. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg.* 2008 Jan;247(1):118–24.
- Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GA, Heeger M, Bennink RJ, Stieger B, van Gulik TM. Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests: a review. *Ann Surg.* 2013 Jan;257(1):27–36.

«Klinisch wichtig ist das, was auf der Darmschleimhaut hockt und falsch, wenn jeder nur das anschaut, was als Stuhl hinten rauskommt.»



Prof. Dr. med. Reiner Wiest, Leiter Endoskopie Bauchzentrum UVCM

Sattelfest bei Darm- und Korallenflora

Die bunte Welt der Korallen inklusive Meeresbewohner geniessend, weiss Reiner Wiest deren symbiotisches Gedeihen detailreich zu schildern. Und als Gastroenterologe ist er auf der Spurensuche des symbiotischen Geschehens zwischen Darmflora und Mensch, insbesondere der Translokation von Bakterien aus dem Darm in Gefässe und Lymphe. Blicke noch Zeit übrig, würde er seine früheren sportlichen Ambitionen im Squash wieder aufnehmen oder bliese er liebend gern Trompete, auch eingedenk der spassig bayerischen Blasmusik.

Im Dählhölzli-Vivarium ein paar Tritte runter ins Soussol und schon taucht Reiner Wiest in die Kindheit. Die spielte sich in Altenstadt ab. Im schwäbisch-bayerischen Bauerndorf zwischen Ulm im Norden und Kempten im Süden. Dort stand das 400-Liter-Aquarium in der Wohnstube. «Aquarien kenne ich, seit ich denken kann» sagt Wiest, während seine markante Nase zur Erkundung nahezu an der Scheibe des Dählhölzli-Aquariums klebt. Er trifft auf alte Bekannte. So den gelbblau leuchtenden Doktorfisch. Trocken weist Wiest auf die versteckten «Skalpelle» an den Hinterflossen, denen aufgeschlitzte Kumpels zum Opfer fallen. Über den schräg daher schwimmenden Drückerfisch weiss Wiest zu berichten, wie dieser mit starkem Gebiss nicht nur Muscheln aufknackt, sondern auch Korallen zerstückelt und so der Hauptproduzent des Korallensandes ist. Gäbe es Zeit in Hülle und Fülle, wüsste er über die lebenswichtige Symbiose zwischen Algen und Korallen und den Einfluss des wechselnden Lichts von Tag und Nacht detailreich zu referieren.

Bevor er zu Patienten und ins Forschungslabor eilt, reicht es im Dählhölzli-Café für ein kurzes Gespräch über die Zeit zwischen Kindheit und Wegzug aus Regensburg, wo er die klinische Forschung an der Universitätsklinik leitete, nach Bern, wohin ihn das Inselspital als Privatdozent berief und er zudem vor einem Jahr zum assoziierten Professor ernannt wurde. «Handwerk bedeutet mir viel – Medizin ist auch ein Handwerk», sagt der Gastroenterologe. Im Heimatdorf steht Wiest seit 1873 als Marke fürs solide Handwerk der Meisterschreinerei, die nun in der 5. Generation steht. Reiner Wiest jedoch liefen die Fächer Mathe, Chemie und Physik leicht von der Hand. Dieses kombinierte Wissen wollte er als Familienmensch ins verbindlich Soziale lenken und studierte Humanmedizin in Ulm. Als Doktorand knüpfte er sich in der experimentellen Anästhesie die Durchblutung des Darms am Sepsismodell des Schweins vor. «Hier sah ich die Wichtigkeit des Darms als Quelle für

Blutvergiftung.» In hämodynamischen Labors in Barcelona und New Haven an der Yale Universität erstellte er dazu Perfusionsstudien in vitro. «Das Einschwemmen von bakteriellen Bestandteilen aus dem Lumen ins Gefässsystem und in die Lymphe ist besonders beim Zirrhotiker gesteigert und die meisten Patienten sterben dann an Problemen, die direkt oder indirekt mit der Darmflora zusammenhängen.»

Ein Glücksfall in Bern ist für ihn, dass Prof. Andrew Macpherson für die Interaktion zwischen Darmflora und Gefäss/Lymphensystem am speziellen Tiermodell und mit modernen Tools explizite Antworten finden kann. Er möchte nun dieses Wissen translational der Patientenbehandlung zugänglich machen. Sein besonderes Augenmerk liegt dabei auf dem Dünndarm, den Wiest gezielt mit dem sog. Doppelballon-Endoskop untersucht. «Dieser Darmabschnitt und dessen Flora habe ich mir zum Ziel gesetzt; denn hier findet die Ernährung statt.» Wiest formuliert wie schon vor den Aquarien präzise, trocken und humorvoll. «Klinisch wichtig ist das, was auf der Darmschleimhaut hockt und falsch, wenn jeder nur das anschaut, was als Stuhl hinten rauskommt.»

Es sind klare Ziele, die er vorab donnerstags, seinem Forschungstag, verfolgt. In Regensburg musste er solches im Multitasking zwischen Patientenbetreuung und Aufgleisen von klinischen Studien durchführen. Doch Flexibilität ist auch jetzt in seiner jungen Familie gefragt, bei zwei berufstätigen Eltern, einer bald schulpflichtigen Tochter und dem kleineren Sohn, der den Eltern nacheifernd den eigenen Kopf durchsetzt. Hintenangestellt haben die Eltern vorläufig ihre früher häufigeren sportlichen Ausflüge in die Berge zum Tourenskifahren und Wandern oder als Tauchende in Korallenmeeren. Und eingefroren ist seine Leidenschaft für Squash und die Kunst des Trompete- und Flügelhornblasens, wofür er in seiner Jugend einst mit dem 1. Preis des allgäu-schwäbischen Musikverbandes ausgezeichnet wurde. /chr



Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Fachbereich Chirurgie, derzeit post-doctoral fellow im Labor von Erica Sloan an der Monash University in Melbourne, Australien.



Letter from Melbourne

Sympathisches Nervensystem – nicht immer sympathisch

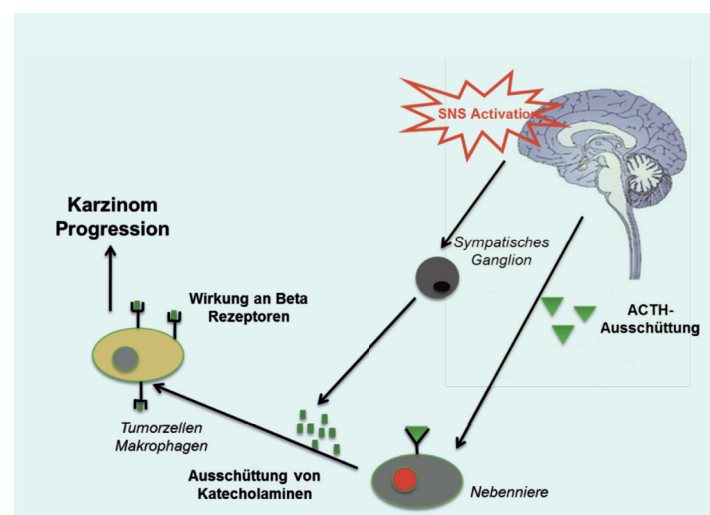
Das Sympathische Nervensystem scheint einen wichtigen Einfluss auf die Progression des Pankreaskarzinoms zu nehmen. Dessen Aktivierung zeigt im Mäusemodell, dass es zu einem massiv grösseren Primärtumor mit vermehrten Fernmetastasen kommt. Selbst bei einer R0-Resektion entstehen mehr Lokalrezidiven und Fernmetastasen als bei Mäusen ohne Aktivierung.

Das Pankreaskarzinom hat heute noch eine schlechte Prognose und stellt die Chirurgie vor grosse Probleme. Bedingt durch die Anatomie gelingen am medialen und dorsalen Rand oft nur R1-Resektionen. Wo ein Problem ist, muss auch eine Lösung sein, sagte ich mir und verbrachte die letzten Jahre nebst klinischer Tätigkeit etliche Stunden in unserem Forschungslabor in Bern und wurde so auf interessante Ergebnisse in der Mammakarzinomforschung aufmerksam. Im Mausmodell konnte hier gezeigt werden, dass eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) (Fig 1) zu eindrucklich mehr Metastasen führte. Die verfeinerte Analyse dieses Ergebnisses ergab, dass bei erhöhter Aktivierung des SNS vermehrt Katecholaminen aus den Nervenendigungen lokal freigesetzt werden. Diese wirken zum einen direkt auf die Tumorzellen, zum andern werden die lokalen Makrophagen umprogrammiert, so dass sie die Tumorzellen nicht mehr attackieren, sondern diese im Wachstum sogar unterstützen.

Diese Ergebnisse weckten mein Interesse. Was geschieht diesbezüglich im Pankreas, der sehr gut durch das sympathische Nervensystem innerviert ist? Könnte nicht hier ein neuer Therapieansatz liegen? Noch in Bern adaptierten wir erfolgreich ein Mausmodell für das Pankreaskarzinom, in welchem wir sowohl das primäre Tumorwachstum, wie auch Rezidive und Metastasierungen studieren können. Wir begannen zudem eine Kollaboration mit dem in der Mammakarzinomforschung erfolgreichen Team von Erica Sloan von der Monash University in Melbourne, Australien. Ich bekam dann die Gelegenheit, für zwei Jahre in Melbourne mit der Sloangruppe zu forschen, um dem Pankreaskarzinom etwas auf den Nerv drücken zu können. In unserem Mausmodell konnten wir nun nachweisen, dass eine Aktivierung des SNS - im Gegensatz zum Mammakarzinom - schon zum Zeitpunkt der primären Tumorresektion zu einem massiv grösseren Primärtumor mit mehr Fernmetastasen führt. Nach einer erfolgreichen R0-Resektion

zeigte sich über die Zeit, dass es in der Gruppe mit dem aktivierten SNS ebenfalls zu mehr Lokalrezidiven und Fernmetastasen kommt. Die Tumorzellen scheinen deutlich aggressiver zu sein, dies in vitro wie auch in vivo. Welche intra- und extrazellulären Wege dabei aktiviert oder blockiert werden, ist nun Teil der weiteren Forschungsarbeit. Es scheint sich sowohl um einen direkten Mechanismus an der Krebszelle wie auch um eine Veränderung der Mikroumgebung der Zellen zu handeln.

Zusammenfassend lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt feststellen, dass das SNS einen wichtigen Einfluss auf die Pankreaskarzinomprogression zu haben scheint. Wir arbeiten an einer möglichen Lösung für das Problem Pankreaskarzinom. Noch liegt ein langer Weg vor uns. Bis wir ans Ziel kommen, würde ich einfach vorschlagen: Don't stress too much!



Figur 1. Aktivierung des Sympathischen Nervensystems mit vermehrter Ausschüttung von Katecholaminen. Diese wirken via Betarezeptoren an Tumorzellen und Makrophagen, was über diverse Wege zu einer Karzinomprogression führt.

Veranstungskalender 2014

Viszerale Chirurgie und Medizin am Inselspital 2014

- 27. März** IVCN, Interdisziplinäre Chirurgie und Medizin
Obstipation/Reizdarm – Update in Diagnostik und Therapien, inkl. Falldemonstrationen
Moderation: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Daniel Candinas und Prof. Dr. med. Andrew Macpherson
16.00 – 19.00 Uhr, Hörsaal 2, Chirurgie (BHH – Stock F)
Mit anschliessendem Apéro
- 28. August** IVCN, Interdisziplinäre Chirurgie und Medizin
Update Proktologie – Hämorrhoiden, Abszesse und Fisteln
Moderation: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Daniel Candinas und Prof. Dr. med. Andrew Macpherson
16.00 – 19.00 Uhr, Hörsaal 2, Chirurgie (BHH – Stock F)
Mit anschliessendem Apéro
- 7. November** 24. Berner Chirurgie Symposium (Kolon, Rektum, Hernien)
- 4. Dezember** 13. Fritz de Quervain Lesung

Mit freundlicher Unterstützung: Takeda Nycomed, Novartis, Covidien, BBraun, MSD

Gastroenterologie – Von der Forschung zur Praxis 2014

Leitung Prof. Reiner Wiest, jeweils von 18:00-20.00 Uhr, Inselspital Bern

folgende Daten können schon reserviert werden:

- 24. April** Thema folgt
Dr. med. Luc Biedermann, Oberarzt Gastroenterologie&Hepatology Universitätsspital Zürich
- 15. Mai** Thema folgt
- 19. Juni** **Behandlung der portalen Hypertension**
Prof. Tilman Sauerbruch, Klinik für Gastroenterologie, Göttingen
- 18. September** Thema folgt
Dr. Bernd Schnabl, Universität Heidelberg
- 30. Oktober**
- 27. November** **IBD Symposium** (15.00–19.00 Uhr)

Mit freundlicher Unterstützung: MSD, Vifor Pharma, AstraZeneca, AbbVie, Norgine

Hepatology Symposien 2014

Inselspital Bern, jeweils von **18.00 bis 20.00 Uhr** mit anschliessendem Aperitif.

- 3. April** 2. Symposium «**Liver metabolism and hepatitis B virus**»
(Frauenklinik, Mehrzweckraum D 103)
- 12. Juni** 3. Symposium «**Acute on chronic liver failure**»
(Kursraum 1, Kinderklinik)
- 16. Oktober** 4. Symposium «**Hepatitis C**»
(Frauenklinik, Mehrzweckraum D 103)
- 20. November** 5. Symposium «**Imaging and liver cancer**»
(Frauenklinik, Mehrzweckraum D 103)

Mit freundlicher Unterstützung: Astellas, Bayer Health Care, GILEAD, MSD, NOVARTIS, zur Rose, PROREO PHARMA, echosens, Boehringer Ingelheim, THP, Bristol-Myers Squibb (BMS), Janssen, Janssen Therapeutics EMEA, Roche