

# Viszerale Medizin

## 1/15

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin

→ Pankreaszyste: Systematisches Vorgehen wegen malignem Potenzial

→ Pankreaschirurgie: Inselspital führend



## Editorial

Diese Newsletterausgabe ist vollumgänglich der Bauchspeicheldrüse gewidmet. Unsere Pankreas-Spezialisten informieren Sie über die State-of-the-Art Behandlungen und Therapien der häufigsten Erkrankungen des Pankreas. Dank jahrelanger Erfahrung und hohen Fallzahlen weist unsere Klinik für Viszerale Chirurgie und Medizin am Inselspital eine der geringsten Sterblichkeitsraten bei Pankreasoperationen auf. Mehr zu diesen Zahlen finden Sie auf den Seiten 12–14.

Zudem erhalten Sie zum Thema zystische Pankreasläsion einen kurzen Abstecher in die griechische Mythologie (siehe Seiten 6–8). In der Zeit der Spitalzertifizierungen freue ich mich, Ihnen mitzuteilen, dass unser Bauch- und Tumorzentrum vor einigen Monaten nach ISO 9001 Richtlinien zertifiziert wurde. Lesen Sie auf Seite 3, was dies bedeutet, und welche Vorteile für unsere Patienten dabei entstehen.

Eine anregende Lektüre wünscht Ihnen  
Daniel Candinas, Juni 2015

## Inhalt

### Zertifizierung

- 3** Zertifizierung ISO 9001 des Bauch- und Tumorzentrum / Vanessa Banz

### Update Pankreaskrankheiten und -behandlungen

- 4** Minimalinvasive Pankreaschirurgie  
Beat Gloor / Thomas Malinka

- 6** Pankreaschirurgie: Inselspital führend  
Daniel Candinas / Pascale Tinguely

- 9** Onkologische Therapie des Pankreaskarzinoms, Martin Zweifel / Evelyne Herrmann

- 12** Erfolg in der Pankreaschirurgie: Zahlen und Fakten, Guido Beldi

- 15** Management der akuten und chronischen Pankreatitis, Beat Gloor / Reiner Wiest / Thomas Malinka

### Porträt

- 18** Corina Kim

### Publikationen

- 19** Ausgewählte Publikationen

### Veranstaltungskalender

- 20** Veranstaltungen der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin 2015

### Impressum:

*Herausgeber:* Prof. Dr. med. Daniel Candinas (Viszeralchirurgie)  
Prof. Dr. med. Andrew J. Macpherson (Gastroenterologie)  
Prof. Dr. med. Jean-François Dufour (Hepatology)  
*Redaktion:* Dr. med. Thomas Malinka, thomas.malinka@insel.ch  
Christian Bernhart (chr), chrbernhart@bluewin.ch  
Lara Beekman, lara.beekman@insel.ch  
*Auflage:* 4000 Exemplare, 2–3 mal jährlich  
*Grafik:* Hannes Saxer, 3013 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  
Tel. +41 (0)31 632 24 04, Fax: +41 (0) 31 382 47 72

# News aus der Klinik

**Honorarprofessur:** Der Senat der Universität Bern hat am 3. März 2015 Dr. med. Manfred Essig zum Honorarprofessor ernannt.

**Venia Docendi:** PD Dr. med. Dr. phil. Vanessa Banz wurde am 24. März 2015 die Venia docendi im Bereich Chirurgie verliehen.

### Beförderungen:

Gabi Briner, Leiterin Bauchzentrum	1. Dez	2014
Dr. Claudia Mürger, Stv. Oberärztin Gastroenterologie	1. Jan	2015
Dr. Federico Storni, Oberarzt Viszeralchirurgie	1. Jan	2015
Dr. Pascale Tinguely, Stv. Oberärztin Viszeralchirurgie	1. Jan	2015
Dr. Benjamin Heimgartner, Oberarzt Gastroenterologie	1. März	2015
Dr. Peter Studer, Oberarzt Viszeralchirurgie	1. Mai	2015
Dr. Raffaele Galli, Oberarzt Viszeralchirurgie	1. Mai	2015

Herzliche Gratulation!

### Neueintritte auf Kaderstufe Ärzte:

Dr. Markus Laimer, Oberarzt Adipositas team	1. Okt	2014
Dr. Annalisa Berzigotti, Oberärztin Hepatologie	1. Dez	2014
Dr. Andreas Selberherr, Oberarzt Viszeralchirurgie	1. Juni	2015

### Neueintritte auf Kaderstufe Pflege:

Katja Rufer, Koordinatorin Endoskopie	1. Febr	2015
Monika Wegmüller, Leiterin Pflegedienst stationär	1. Sept	2015

Herzlich Willkommen!

### Preise:

Wir gratulieren herzlich Dr. Sheida Moghadamrad zum Benoît Pochon Prize (02.03.2015) für ihre Publikation: **Attenuated portal hypertension in germ-free mice: Function of bacterial flora on the development of mesenteric lymphatic and blood vessels.** Moghadamrad S1, McCoy KD, Geuking MB, Sägesser H, Kirundi J, Macpherson AJ, De Gottardi A. Hepatology. 2015 Jan 16

Die Direktion Forschung und Lehre, Inselspital, hat Dr. med. Corina Kim Fuchs, Oberärztin Viszeralchirurgie und Dr. med. Pascal Juillerat, Oberarzt Gastroenterologie, je einen **Forschungs-Grant für Nachwuchsforschende** zugesprochen. Herzliche Gratulation!

Dr. med. Thomas Malinka, Oberarzt Viszeralchirurgie, wurde am 21. Mai 2015 der Research Award 2015 der ARS (Association for Research in Surgery) für die Forschungsarbeit **«Liver regeneration is mediated by different but redundant pathways in germ free and colonized mice»** verliehen. Wir gratulieren zu dieser Leistung!



## Zertifizierung ISO 9001 des Bauch- und Tumorzentrums

# Selbstkritischer dank Blick von aussen

Die Zertifizierung des Bauch- und Tumorzentrums an unserer Klinik trägt dazu bei, operative Prozesse zu standardisieren und Patientenabläufe zu vereinheitlichen. Dadurch werden Fehlerquellen vermieden, die infolge individueller arztbestimmter Prozesse entstehen könnten. Die jährlich überprüften Prozesse tragen zudem zu einer kontinuierlichen Verbesserung derselben bei.

Seit dem 25. November 2014 ist das Bauch- und Tumorzentrum der Klinik für Viszerale Chirurgie und Medizin am Inselspital für den gesamten ambulanten und stationären Bereich zertifiziert. Die Vorarbeit hat Monate in Anspruch genommen. Medikamentenschränke, Kühlschränke, Endoskop-Aufbewahrungsschränke, Studentenumkleideschränke wurden inspiziert, das penible Einhalten von Hygienestandards überprüft. Weiterbildungs Kalender wurden durchgekämmt und gesamte Patienten-Abläufe im Detail angeschaut und verbessert. Unser Front- und Back-Office sowie unsere Patienten-Prozesse wurden «gestreamlined» (man entschuldige das englische Wort, aber in diesem Setting passt es einfach am besten) und «alte Zöpfe» gnadenlos durch rassige Kurzhaarfrisuren ersetzt.

Trotz der vielen Vorgaben im Zertifizierungsprozess hat man sicherstellen können, dass nicht ein sinnloser Berg mit Ordnern entsteht, gefüllt mit nutzlosen Weisungen und Richtlinien, nur um den Zertifizierungsnormen gerecht zu werden. Vielmehr hat die Zertifizierung dazu beigetragen, dass eine Standardisierung vieler operativer Prozesse stattgefunden hat und diese auch sofort im täglichen Geschäft umgesetzt und angewandt werden konnten. Selbst wenn der individuelle Patient im Mittelpunkt stehen soll und steht, führen einheitliche Patienten-Abläufe dazu, dass möglichst wenige Fehlerquellen entstehen, die infolge der jedes Mal neu erstellten, arztbestimmten Prozesse entstehen könnten.

Die Frage, die sich zunächst stellt, ist jedoch: Was bringt eine solche Zertifizierung ausser einem Loch im Jahresbudget und einem Zusatzaufwand für alle beteiligten Personen? Und bevor man die Frage zum Nutzen für die Patienten und ärztlichen Zuweiser beantworten kann, drängt sich die Frage auf: Was kennzeichnet ein gutes Spital? Freundliche Ärzte und gutes Essen? Fürsorgliche Pflege und ein Standort nahe der eigenen Wohnung? Oder gute Langzeitergebnisse? Oder vielmehr wenig Komplikationen und spezialisiertes Wissen mit leitliniengerechten Behandlungen?

Die Merkmale einer «guten Medizin» setzen sich immer aus objektiven und subjektiven Kriterien zusammen. Subjektive wie die Zufriedenheit oder Meinung der Patienten sind sehr wichtig, trotzdem misst dies nur ein Teil der Qualität. Obschon objektive Kriterien für eine «gute Medizin» für den Patienten extrem wichtig sind, sind für ihn diese Kriterien nur sehr schwer zu erkennen. Zertifizierungen mit entsprechendem «Qualitäts-Siegel» für Abteilungen und Spitäler, die ihre Patienten nach Leitlinien behandeln, können hier helfen, Klarheit zu schaffen. Jährliche, durch externe und vor allem auch unabhängige Auditoren überprüfte Prozesse, helfen Lücken, Probleme und Schwachstellen aufzudecken und Verbesserungspotenziale hervorzuheben. Man wird automatisch selbst-kritischer und strebt kontinuierliche Optimierung an.

Eine bestandene Zertifizierung ist zwar kein Zauberstab zur Lösung aller Probleme und auch keine Garantie, dass «ab jetzt alles besser wird». Dennoch hat das Einführen der Zertifizierung in unserer Klinik für Viszerale Chirurgie und Medizin zu einer wesentlichen Prozessoptimierung geführt und ein grosses Bewusstsein für Qualität und Benchmarking hervorgerufen. Ähnlich wie bei der «Frühlingsputzete» wurde eine extensive «Grundreinigung und Entrümpelung» durchgeführt, Schwachstellen gnadenlos identifiziert und somit der Weg frei gemacht, um das persönliche und team-orientierte Verbesserungspotenzial kontinuierlich und maximal auszuschöpfen. Im Endeffekt werden Patienten, ärztliche Zuweiser und Mitarbeiter alle profitieren können.

In diesem Sinne wünscht Ihnen unser Qualitätsteam einen zertifizierungs-konformen, wunderschönen Frühling und steht Ihnen für Fragen gerne zur Verfügung:

PD Dr. med. Dr. phil. Vanessa Banz

Dr. med. Henrik Horvath

Dr. phil. nat. Simone Portmann, simone.portmann@insel.ch



**Dr. med. Thomas Malinka**

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin  
 Fachbereich Viszeralchirurgie, thomas.malinka@insel.ch

**Prof. Dr. med. Beat Gloor**

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin  
 Fachbereich Viszeralchirurgie, beat.gloor@insel.ch

## Minimal-invasive Pankreaschirurgie

# Stellenwert und Vorteile der Laparoskopie

Bei nicht malignen Pathologien werden am Inselspital Pankreaslinksresektionen und Tumorenukleationen bereits minimal-invasiv mittel Laparoskopie durchgeführt, bei malignen Erkrankungen zurzeit noch restriktiv. Die in mehreren Studien erwiesenen Vorteile des minimal-invasiven Vorgehens bestehen in der insgesamt reduzierten Gesamt-Komplikationsrate sowie der verkürzten Hospitalisationszeit.

**M**inimal-invasive Operationsverfahren nehmen einen immer grösser werdenden Stellenwert in sämtlichen Bereichen der Viszeralchirurgie ein und auch in der laparoskopischen Pankreaschirurgie zeigt sich eine kontinuierliche Weiterentwicklung der Möglichkeiten (1). Eine grosse retrospektive Analyse der nationalen Datenbank der Vereinigten Staaten im Zeitraum von 2000–2011 zeigte bei einer Gesamtzahl von 36195 Patienten ein primär offenes Vorgehen in 95,6% der Fälle, dokumentierte darüber hinaus jedoch bereits einen ansteigenden Trend hin zur minimal-invasiven Vorgehensweise. Während im Jahre 2000 lediglich 2,3% aller Patienten mit Pankreopathologien laparoskopisch operiert wurden, konnte in den Folgejahren ein kontinuierlicher Anstieg bis auf 7,5% im Jahre 2011 dokumentiert werden. Die technische Durchführbarkeit bei insgesamt reduzierter Gesamt-Komplikationsrate, sowie signifikant kürzerer Krankenhausverweildauer werden in solchen Studien stets herausgestellt und zeigen den potenziellen Stellenwert dieser Operationsmethoden (2).

Auch am Inselspital werden minimal-invasive Operationsverfahren am Pankreas – in Form der laparoskopischen Pankreaslinksresektion und Tumorenukleation – bei nicht malignen Pathologien bereits routinemässig durchgeführt. Abbildung 1 zeigt beispielsweise eine fokal intensive 68Ga-DOTA-Exendin-4 Anreicherung im Pankreasschwanz bei klinisch vermutetem Insulinom. Abbildung 2 zeigt die magnetresonanztomographische Darstellung eines Karzinoms im Bereich des Pankreaskorpus mit konsekutiver Dilatation des Hauptganges im Pankreasschwanz. Beide Patienten konnten mittels laparoskopischer Vorgehensweise (un-

terschiedlich ausgedehnte Pankreaslinksresektion, einmal milzerhaltend, einmal mit Lymphadenektomie und Splenektomie en bloc) erfolgreich und komplikationslos behandelt werden. Auch die Pankreaskopfresektion, sei es in der klassischen Form mit distaler Magenresektion oder in ihrer Pylorus-erhaltenden Variante kann in ausgewählten Einzelfällen laparoskopisch oder Roboter-assistiert durchgeführt werden.

## Gleichwertig bei malignen Pathologien

Die engmaschige Beurteilung und kontinuierliche Evaluation dieser neuen Methoden sind weiterhin zwingend und zeigen für die Linksresektion in der aktuellen Datenlage vergleichbare Ergebnisse. So konnte eine retrospektive Analyse aus dem Jahr 2014, welche die Frage nach der onkologischen Wertigkeit der laparoskopischen Pankreaslinksresektion im Vergleich zum offenen Vorgehen untersuchte, die Gleichwertigkeit der angestrebten R0-Resektion, der Lymphadenektomie und der 3-Jahres-Überlebensrate zeigen. Eine verkürzte Hospitalisationszeit und vergleichbare Komplikationsraten insbesondere in Bezug auf postoperative Pankreasfisteln sind zusätzlich zu nennen (3). Ähnliche Ergebnisse präsentierte eine Meta-Analyse bezüglich neuroendokriner Tumore. Hierbei wurde eine eindeutige Signifikanz in Bezug auf den geringeren intraoperativen Blutverlust, die Gesamt-Komplikationsrate und die Krankenhausverweildauer dokumentiert (4).

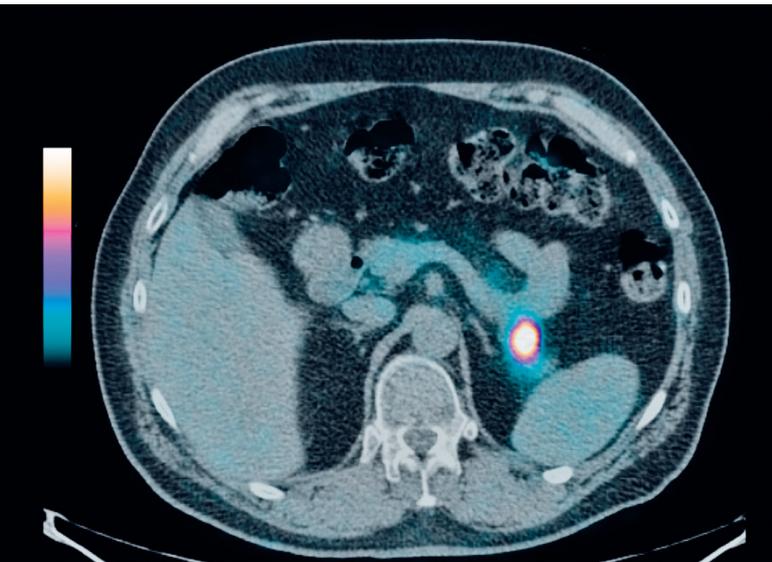


Abbildung 1: Fokal intensive  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Exendin-4 Anreicherung im Pankreasschwanz bei klinisch vermutetem Insulinom.

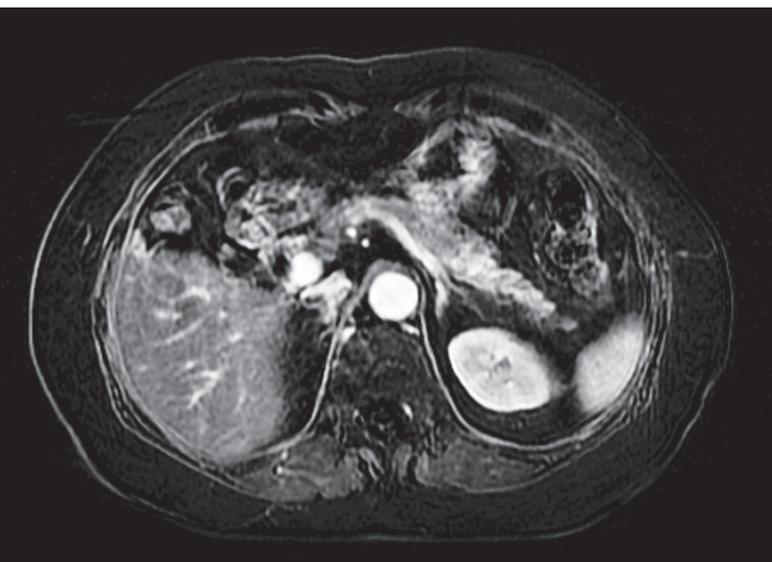


Abbildung 2: Magnetresonanztomographische Darstellung eines Karzinoms im Bereich des Pankreaskorpus mit konsekutiver Dilatation des Hauptganges im Pankreasschwanz.

## Langzeitergebnisse

Diese Ergebnisse zeigen vielversprechende Ansätze und einen möglichen Benefit für die Zukunft. Dennoch muss zusammengefasst festhalten werden: Auch wenn der Trend in Richtung minimal-invasiver Pankreaschirurgie geht, müssen die Grosszahl der Studienergebnisse aktuell noch kritisch hinterfragt werden. Lernkurven der einzelnen Operateure, Patientenselektionbias und Limitationen von Meta-Analysen sind als Punkte zu erwähnen. Klare Leitlinien und gute randomisierte, kontrollierte Studien mit Langzeitergebnissen sind aktuell noch ausstehend um anhand objektiver und eindeutiger Evidenz entscheiden zu können. Demzufolge werden alle Patienten im Rahmen unserer hochspezialisierten Pankreas-Sprechstunde individuell beraten, um im Rahmen eines Gesamtkonzeptes das zielsicherste Operationsverfahren für die zugrunde liegende Pathologie auswählen zu können.

1. Angst E, Hiatt JR, Gloor B, Reber HA, Hines OJ. Laparoscopic surgery for cancer: a systematic review and a way forward. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010 Sep;211(3):412-23. PubMed PMID: 20800199. Pubmed Central PMCID: 2930894.
2. Ejaz A, Sachs T, He J, Spolverato G, Hirose K, Ahuja N, et al. A comparison of open and minimally invasive surgery for hepatic and pancreatic resections using the Nationwide Inpatient Sample. *Surgery*. 2014 Sep;156(3):538-47. PubMed PMID: 25017135. Pubmed Central PMCID: 4316739.
3. Rehman S, John SK, Lochan R, Jaques BC, Manas DM, Charnley RM, et al. Oncological feasibility of laparoscopic distal pancreatectomy for adenocarcinoma: a single-institution comparative study. *World journal of surgery*. 2014 Feb;38(2):476-83. PubMed PMID: 24081543.
4. Drymoussis P, Raptis DA, Spalding D, Fernandez-Cruz L, Menon D, Breitenstein S, et al. Laparoscopic versus open pancreas resection for pancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2014 May;16(5):397-406. PubMed PMID: 24245906. Pubmed Central PMCID: 4008158.



**Prof. Dr. med. Dr. h.c. Daniel Candinas**  
 Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin  
 Fachbereich Viszerale Chirurgie, daniel.candinas@insel.ch

**Dr. med. Pascale Tinguely**  
 Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin  
 Fachbereich Viszerale Chirurgie, pascale.tinguely@insel.ch

## Pankreaschirurgie: Inselspital führend

# Pankreaszysten: second opinion lohnt sich

Die zystische Pankreasläsion stellt wegen des asymptomatischen Verhaltens der Patienten eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Beim hier skizzierten systematisch diagnostischen Vorgehen sind besonders Läsionen vom muzinösen Sekretionstyp mit ihrem malignen Potenzial zu beachten. Der Entscheid zur chirurgischen Resektion folgt nach bildgebender Abklärung.

Die zystische Pankreasläsion stellt unter den Pankreaspathologien eine besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Obwohl sich Patienten mehrheitlich völlig asymptomatisch verhalten, verursacht der Befund bei Patienten wie auch Ärzten eine grosse Unsicherheit in steter Sorge um eine, wenn auch seltene, maligne Transformation. Trotz ähnlichen Erscheinungsformen liegt der zystischen Pankreasläsion eine breite Palette unterschiedlicher Entitäten zugrunde. Deshalb ist eine profunde Kenntnis über das biologische Verhalten der einzelnen Pathologien und ein strukturiertes Vorgehen in Diagnostik und Therapie eine Voraussetzung. Auch weil der Arzt aufgrund des breiten Angebots moderner Bildgebung, ausgefeilter Labordiagnostik und erweiterter interventioneller Möglichkeiten stets den Mittelweg zwischen ausufernder Abklärung und Vernachlässigung relevanter Befunde finden muss.

In dieser Übersicht zeigen wir auf, wie bei der Diagnose und Therapie des Mischwesens Pankreasläsion strukturiert vorzugehen ist. Dabei kommt Praxisnähe vor akademischer Vollständigkeit.

## Symptome und Diagnostik: die Schere der Atropos

Zystische Läsionen im und ums Pankreas werden in ca. 2–3% der Bevölkerung zufällig in einem Schnittbildverfahren entdeckt. Sie sind selten, werden jedoch dank besserer und vermehrt durchgeführter Bildgebung zunehmend häufiger diagnostiziert. Sie tauchen zudem bei Abklärungen unspezifischer Abdominalsymptome auf, wobei die Kausalität zwischen Symptom und Befund stets zu hinterfragen bleibt. Grössere zystische Pankreasläsionen, meist hervorgerufen durch eine Pankreasgangobstruktion, können Symptome verursachen.

### Häufigste zystische Pankreasläsionen mit den typischen klinischen und morphologischen Eigenschaften

#### Nicht-neoplastisch

akute Flüssigkeitskolektion  
 Pseudozyste  
 Abszess  
 Zystische Duktektasie  
 Parasitäre Zyste  
 Retentionszyste  
 Para-ampulläre Zyste

#### Neoplastisch

seriöse vs. muzinöse Neoplasien

#### seröse Neoplasien (seröses Zystadenom)

##### Mikrozystische Läsionen

- Meist asymptomatisch
- 50% im Kopfbereich
- multiple kleine Kompartimente
- Frauen und Männer gleichhäufig
- Dünnes, Glykogen-anreichendes kubisches Epithel
- Gutartig → meist keine Therapie notwendig

##### Oligozystische Läsionen

- 1/3 asymptomatisch
- Frauen >> Männer
- Schlecht abgrenzbar, zentral kalzifizierte Anteile, kubisches Epithel
- Meist gutartig → seröses Zystadenokarzinom sehr selten

#### muzinöse Neoplasien

##### Muzinöse zystisches Neoplasie MCN (Adenom – borderline – maligne)

- Perimenopausale Frauen
- Vorwiegend im Schwanzbereich
- Keine Verbindung zum Pankreasgang
- Dicke Zystenwand mit wandständigen Verkalkungen
- Histologisch ovarian-type stroma

##### Introduktale papilläre muzinöse Neoplasie IPMN

##### (Adenom – borderline – maligne)

- Symptome durch Gangobstruktion, Schmerzen, Pankreatitis
- Einteilung in main duct type, side branch type, combined type
- Vorwiegend Pankreaskopfbereich, 30% multiple Lokalisationen
- Kein ovarian-type-stroma

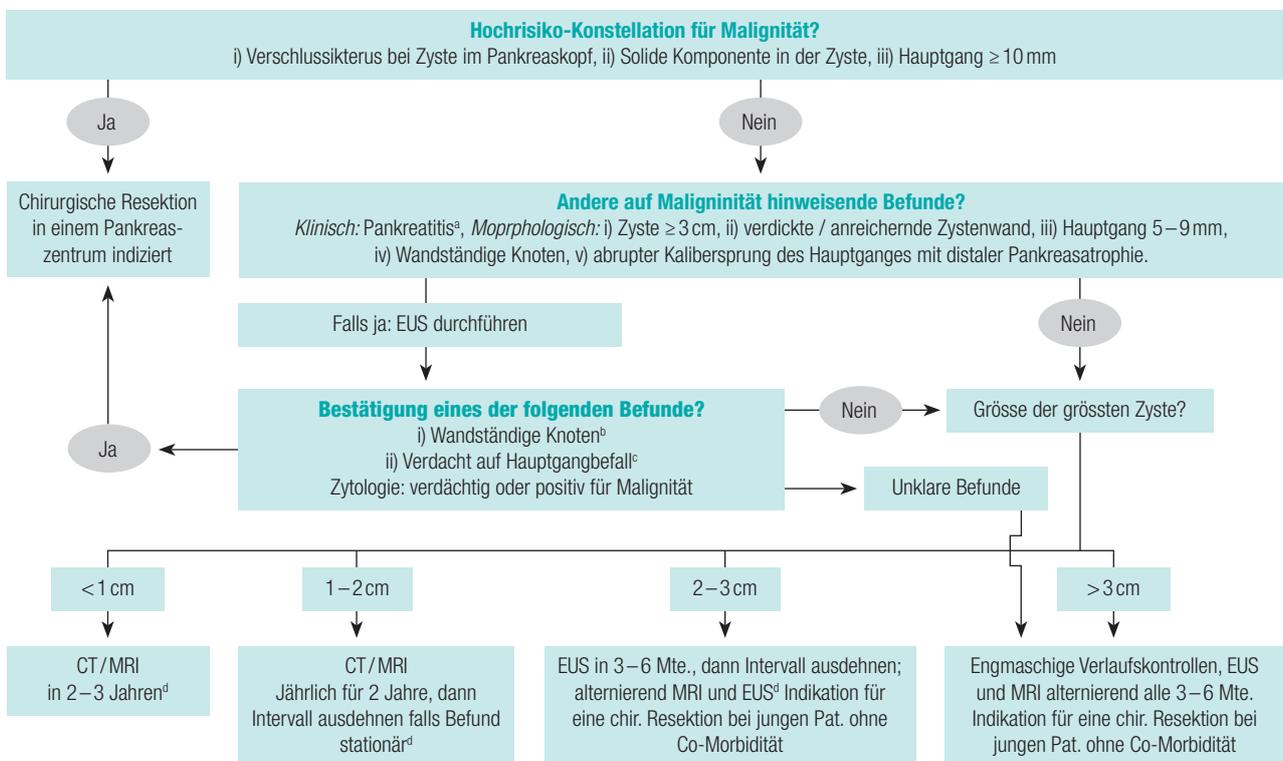
Unterschiedliche biologische Entitäten bedingen ein systematisches diagnostisches Vorgehen. Hierfür ist die Einteilung zystischer Pankreasläsionen in nicht-neoplastische und neoplastische Herde Voraussetzung. Bei über 50% aller zystischen Pankreasläsionen handelt es sich um Pseudozysten ohne epitheliale Einkleidung. Der Anteil zystischer Neoplasien wird in der Literatur uneinheitlich zwischen 10–50% angegeben. Darunter befinden sich in ca. 85% der Fälle die drei häufigsten Entitäten: seröses Zystadenom (SCA) 32–39%, intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN) 21–33% und muzinöse zystische Neoplasie (MCN) 10–45%. Hiervon weisen vorwiegend Läsionen vom muzinösen Sekretionstyp malignes Potenzial auf und verdienen somit besonderes Augenmerk. Die häufigsten zystischen Pankreasläsionen mitsamt ihren typischen klinischen und morphologischen Eigenschaften sind in der Tabelle (siehe Seite 6) dargestellt.

oder malignen Läsion vorliegt, und anschliessend, ob eine Läsion gegebenenfalls chirurgisch zu reseziieren ist. Erster Schritt ist die Anamnese der Vorgeschichte einer Pankreatitis mit der Pseudozyste als Ursache im Vordergrund. Zweiter Schritt ist die Beurteilung bildmorphologischer Eigenschaften des Befundes, welche die entscheidenden Informationen zum weiteren Vorgehen liefern. Viele unterschiedliche Abklärungsalgorithmen sind beschrieben, ein allgemein gültiges Schema besteht jedoch nicht. Der in der Übersichtsarbeit von Tanaka, et al dargestellte Algorithmus (siehe unten) wurde für side-branch IPMN beschrieben, hat jedoch für alle zystischen Läsionen Gültigkeit und basiert auf rein bildmorphologischen Kriterien.

Bei einer zystischen Läsion des Pankreas steht am Anfang des diagnostischen Prozess die Frage, ob eine prä-maligne

Jede Pankreasläsion >1cm soll mittels CT oder MRCP weiter abgeklärt werden, um suspekte morphologische Kriterien wie ein dilatierter Pankreasgang oder solide Zystenwand-Komponenten zu erkennen. Hierzu liefert die MRCP als Methode höchste Sensitivität und Spezifität, insbesondere bezüglich Erkennung einer Kommunikation

Abbildung – Algorithmus (nach Tanaka et al, 2012)



a. Indikation zur Resektion als Therapie der rezidivierenden Pankreatitis.

b. Differentialdiagnose schliesst Mucin mit ein.

c. Verdickte Zystenwand, intraduktales Mucin oder wandständige Knoten weisen auf Hauptgangbefall hin. Fehlen solche Zeichen ist ein Hauptgangbefall weder gesichert noch ausgeschlossen.

d. Studien aus Japan weisen darauf hin, dass im Follow-up von Patienten mit vermuteten branch duct IPMN öfter Pankreaskarzinome gefunden werden, die nicht Folge der BD-IPMN sind. Es ist aber aktuell noch völlig unklar ob regelmässig Bildgebung deswegen durchgeführt werden soll und falls ja mit welchen Intervallen.

zum Pankreashauptgang. Die Endosonographie (EUS) ist in der Erkennung der genauen Zystenmorphologie (murale Knoten, Beziehung der Läsion zum Pankreasgang), trotz Untersucherabhängigkeit, die überlegene Methode und ermöglicht zudem eine Aspiration der Zystenflüssigkeit sowie eine Feinnadelpunktion der soliden Anteile. Nebst der Zytologie, die bei spärlicher Zellularität eine tiefe Sensitivität aufweist, kann die Bestimmung der Amylase und des CEA im Aspirat hilfreich sein. Ein Amylasewert  $<250\text{U/l}$  schließt eine Pseudozyste aus. Ein CEA ab einem Schwellenwert von  $192\text{ng/ml}$  kann mit einer Genauigkeit von 80% eine muzinöse Läsion von einer nicht-muzinösen Läsion differenzieren, wobei ein geringerer Wert eine muzinöse Läsion nicht ausschließt und keine Schlüsse über die Malignität der Läsion möglich sind. Insgesamt ist die Analyse der Zystenflüssigkeit komplex und ihre Interpretation schwierig, weswegen sie bei Läsionen mit ungenügender Information aus Klinik und bildmorphologischen Merkmalen nur zurückhaltend zum Einsatz kommen sollte.

### Therapie: der Speer der Artemis

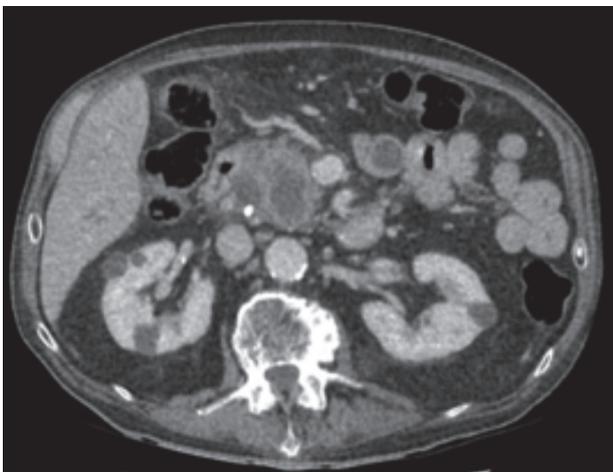
Generell besteht die Indikation zur chirurgischen Resektion einer Pankreaszyste bei malignen bzw. prämaligen zystischen Läsionen, bei symptomatischen Läsionen sowie bei obstruierenden Befunden mit Dilatation des Ductus pancreaticus oder hepatocholedochus. Asymptomatische Läsionen serösen Ursprungs können grundsätzlich verlaufsbeobachtet und im Rahmen regelmässiger bildgebender Nachkontrollen re-evaluiert werden. Im Gegensatz hierzu

sollten alle muzinösen Zystadenome bei fehlender Kontraindikation aufgrund der mit 6–43 % relativ häufigen Progression zum malignen Zystadenokarzinom reseziert werden. Im Falle einer IPMN ist die chirurgische Resektion bei allen main-duct sowie mixed-type IPMN indiziert. Main-duct IPMN definieren sich über einen segmental oder diffus erweiterten Ductus wirsungianus, und bis zu 60% aller main-duct IPMN sind bei Diagnosestellung bereits maligne transformiert. In asymptomatischen Patienten mit side-branch IPMN hingegen ist bei kleinen Läsionen  $<3\text{cm}$  sowie bildmorphologisch fehlenden Wandknoten eine abwartende Haltung mit regelmässigen Nachkontrollen vertretbar. Diese Empfehlungen basieren auf der Kenntnis über die mittlere Frequenz für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms von 43% bei main-duct IPMN respektive 18% bei side-branch IPMN.

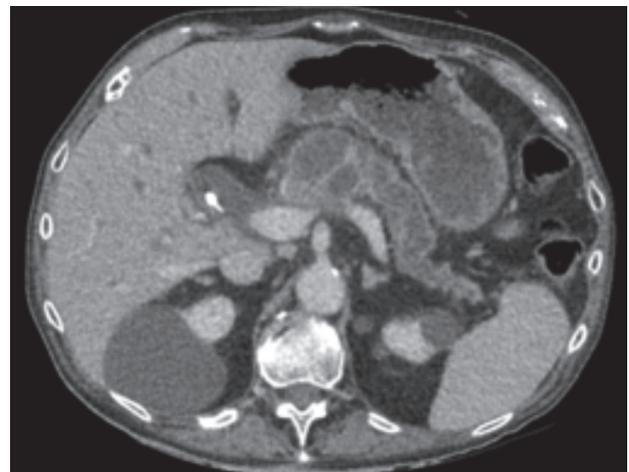
Ziel der chirurgischen Resektion ist nebst dem Unterbinden einer Progression der Krankheit und der Symptomkontrolle insbesondere das Verhindern von Langzeitfolgen, wie die endokrine Insuffizienz mit Ausbildung eines Diabetes mellitus. Dementsprechend sind als chirurgische Therapieoptionen bei kleinen Pankreaszysten ohne klinischen oder radiologischen Malignitätszeichen limitierte Resektionen, wie die milzerhaltende Pankreasschwanzresektion oder eine duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion, möglich, unter Vorbehalt einer exakten intraoperativen Explo-

(Fortsetzung auf Seite 11)

Abbildungen 1 und 2 zeigen den Befund einer Hauptgang IPMN:



**Abbildung 1:** Zystisch aufgetriebener Pankreaskopf mit dilatiertem D.choledochus (mit einliegendem Stent zur biliären Drainage) und dilatiertem D. wirsungianus.



**Abbildung 2:** Die Dilatation des Hauptganges betrifft auch Pankreaskorpus und -schwanz. Neben dem dilatierten Hauptgang ist kaum noch etwas vom massiv atrophischen Pankreasgewebe zu sehen.



PD Dr. med. Dr. phil. Martin Zweifel  
Universitätsklinik für Medizinische Onkologie  
martin.zweifel@insel.ch

Dr. med. Evelyn Herrmann  
Universitätsklinik für Radio-Onkologie  
evelyn.herrmann@insel.ch

## Onkologische Therapie des Pankreaskarzinoms

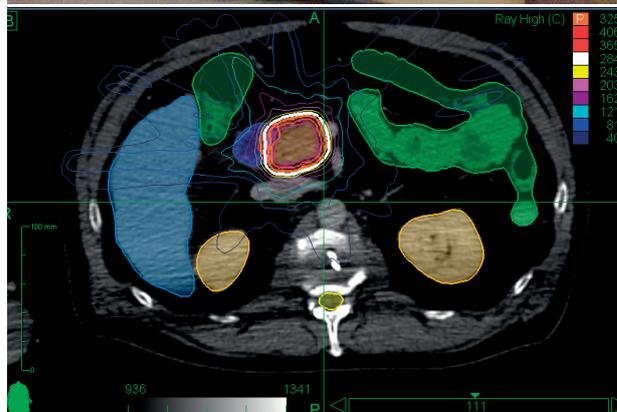
# Fortschritte in der adjuvanten und palliativen Chemotherapie und Palliation

Die adjuvante Chemotherapie verlängert anerkanntermassen den progressionsfreien Verlauf und das Gesamtüberleben von Pankreaskarzinompatienten. Und beim fortgeschrittenen Verlauf können neue Kombinationschemotherapien die Überlebenszeit verlängern. Eine zusätzliche Therapieoption stellen präzisere radioonkologische Verfahren wie die stereotaktische Bestrahlung in der Rezidiv- und Palliativ-Situation dar.

In der Universitätsklinik für Medizinische Onkologie am Inselspital werden pro Jahr zahlreiche Patienten mit Pankreaskarzinom chemotherapeutisch behandelt. Innert der letzten Jahre haben sich die Behandlungsmöglichkeiten weltweit signifikant verbessert.

### Adjuvante Chemotherapie

Nur bei einer kleinen Zahl von Patienten wird das Pankreaskarzinom in einem noch operablen Stadium entdeckt. Mittlerweile bestätigen mehrere grosse Studien, dass eine zusätzliche Chemotherapie im Anschluss an die erfolgreiche Resektion das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben zu verbessern vermag. In diesen Studien wurden entweder Fluorpyrimidine (5-Fluorouracil [5FU] und ähnliche Substanzen) oder Gemcitabin verabreicht, in der Regel über einen Zeitraum von 6 Monaten. Da beide Substanzen zu einem ähnlich guten Resultat führten, wird allgemein Gemcitabin bevorzugt, da es weniger Nebenwirkungen wie Schleimhautentzündungen und Durchfälle verursacht. Obwohl die adjuvante Chemotherapie das Gesamtüberleben im Mittel bloss auf rund 2 Jahre verlängert, konnte der Anteil der Patienten, welche nach 5 Jahren noch am Leben sind, verdoppelt werden. Dies zeigt, dass eine kleine Untergruppe von Patienten langfristig von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren kann.



Das obere Bild zeigt die CyberKnife-Technologie, welche seit Mai 2014 in der Universitätsklinik für Radio-Onkologie in Betrieb ist. Das untere Bild stellt den Behandlungsplan einer Bestrahlung im Pankreasbereich dar.

### Palliative Chemotherapie

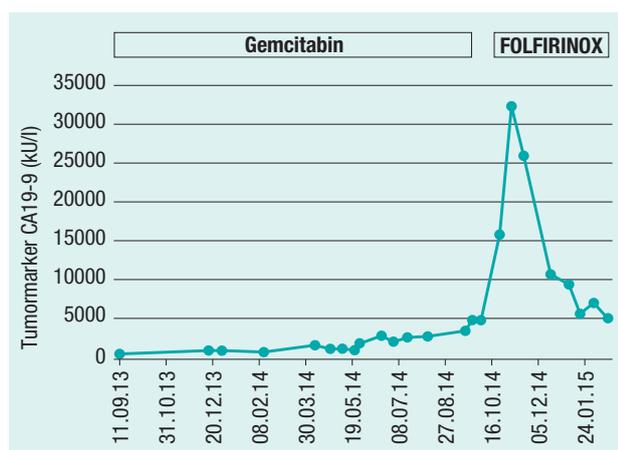
Während sich Gemcitabin als Monotherapie in der palliativen Situation in den letzten 20 Jahren etabliert hat, erzielte die Einführung von Kombinations-Chemotherapien in den letzten Jahren wohl die grössten Fortschritte in der Behandlung des Pankreaskarzinoms. So erreichte eine Kombination aus Oxaliplatin, Irinotecan und 5FU (FOLFIRINOX) nicht nur eine Lebensverlängerung um durchschnittlich mehr als 4 Monate gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie, sondern auch eine Verzögerung der

krankheitsbedingten Verschlechterung der Lebensqualität. Kürzlich erzielte die Kombination von Gemcitabin mit einem neuen Chemotherapeutikum, nab-Paclitaxel, ebenfalls eine Verbesserung des Gesamtüberlebens.

### Kombinationstherapien

Die neuen Kombinationstherapien werden mit Sicherheit die adjuvante Therapie beeinflussen. Mit Spannung erwartet werden insbesondere die Resultate der laufenden Studien, welche die Wirkung von FOLFIRINOX und Gemcitabin/nab-Paclitaxel gegenüber der konventionellen Therapie mit Gemcitabin alleine untersuchen.

Bei den neuen Kombinationstherapien in der palliativen Chemotherapie stellt sich die Frage nach der besten Reihenfolge. Da Kombinationstherapien mehr Nebenwirkungen verursachen als die Monotherapie mit Gemcitabin (insbesondere Übelkeit, Müdigkeit und Haarausfall), bleibt sowohl die Auswahl der geeigneten Therapie als auch die Abfolge mehrerer möglicher Chemotherapien eine Herausforderung des behandelnden Onkologen, welche nur in intensiver Diskussion mit dem Patienten unter Berücksichtigung seiner Prioritäten angenommen werden kann. Ist einer nebenwirkungsarmen Therapie der Vorzug zu geben, da der Patient dadurch noch seiner beruflichen Tätigkeit nachgehen kann, oder ist die Maximierung der Lebenszeit das primäre Ziel (vgl. Abbildung 1)?



**Abbildung 1:** 60-jährige Patientin mit metastasiertem Pankreaskarzinom. Die palliative Erstlinientherapie mit Gemcitabin 1000mg/m<sup>2</sup> wöchentlich wurde problemlos vertragen, und konnte die Tumordregredienz fast ein Jahr lang verzögern. Die Patientin konnte in dieser Zeit ihre Berufstätigkeit normal ausüben. Wechsel auf Zweitlinientherapie mit FOLFIRINOX nach Therapieversagen unter Gemcitabin. Es zeigt sich wiederum ein Ansprechen des Tumorleidens, eine Berufstätigkeit ist aber nicht mehr möglich.

Nachdem die Wirkung neuer Substanzen, vor allem Tyrosinkinase-Inhibitoren und anti-angiogene Moleküle, in der Behandlung des Pankreaskarzinoms enttäuschend waren, zeichnet sich nun bei mehreren Molekülen ab, dass diese beim Pankreaskarzinom wirksam sein könnten. Als zertifiziertes Phase I-Forschungszentrum plant die Universitätsklinik für Medizinische Onkologie 2015 an Studien mit neuartigen Molekülen, die molekulare (z.B. MET) und zelluläre (z.B. Mikrotubuli) Ziele haben, teilzunehmen.

### Strahlentherapie

Der Stellenwert der Strahlentherapie in der adjuvanten Behandlung des Pankreaskarzinoms ist immer noch unklar. Zwar deuten grössere Studien darauf hin, dass Patienten nach Resektion im Allgemeinen nicht von einer kombinierten Radio-Chemotherapie profitieren. Andererseits zeigt sich bei einer Subgruppe von Patienten, dass deren Tumor eher lokal fortschreitet und nicht in erster Linie Fernmetastasen bildet. Dieses Verhalten scheint mit gewissen molekularen Eigenschaften des Tumors in Zusammenhang zu stehen (SMAD4-Expression). Ausgewählte Patienten könnten somit von einer zusätzlichen lokalen Radiochemotherapie profitieren (vgl. Abbildung 2, Seite 11).

Zudem ergeben sich durch die Weiterentwicklung der strahlentherapeutischen Techniken neue Therapie-Optionen in der Rezidiv- und Palliativ-Situation beim Pankreaskarzinom. Eine solche ist die «Stereotactic Body Radiation Therapy» (SBRT). Hierbei wird eine hohe Strahlendosis auf ein exakt definiertes extrakranielles Zielvolumen, unter maximaler Schonung des umliegenden gesunden Gewebes, in 1 bis 5 Fraktionen appliziert. Seit Mai 2014 ist in der Universitätsklinik für Radio-Onkologie die CyberKnife®-Technologie in Betrieb. Sie besteht aus einem robotergesteuerten Linearbeschleuniger mit integriertem Bildführungs- und Tumortrackingsystem. Es ist das einzige robotergesteuerte radiochirurgische System für die Bestrahlung von Tumoren an beliebigen Stellen des Körpers. Das Zusammenspiel dieser Technologien ermöglicht eine Bestrahlung aus über 1000 verschiedenen Winkeln. Dadurch können auch Läsionen in sehr sensiblen Körperbereichen, wie eben Pankreastumore, unter maximaler Schonung des umliegenden gesunden Gewebes mit grösserer Sicherheit bestrahlt werden.



**Abbildung 2:** 74-jähriger Patient mit inoperablem Pankreas-Korpuskarzinom zwei (links) und zwölf (rechts) Monate nach Abschluss einer palliativen Radiochemotherapie mit Gemcitabine 40 mg/m<sup>2</sup> zweimal wöchentlich konkomittierend mit einer Be-



strahlung mit 52.2 Gy. Trotz therapiefreiem Intervall von einem Jahr zeigt sich nur eine geringe Größenprogredienz. Der Patient hat jetzt eine systemische Chemotherapie mit Gemcitabin begonnen.

(Fortsetzung von Seite 8)

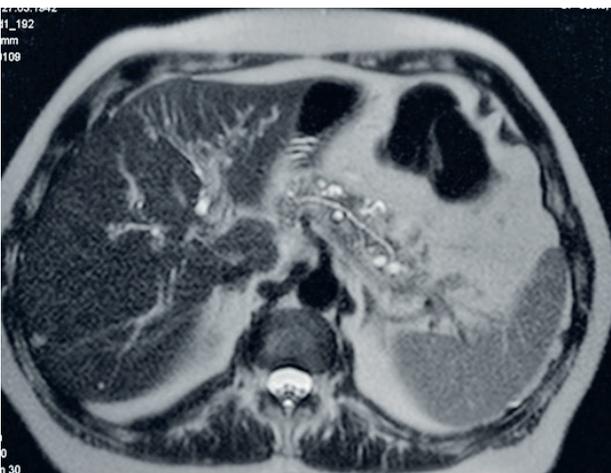
ration und Schnellschnittanalyse. Im Zweifelsfall oder beim kleinsten Verdacht auf Malignität muss jedoch eine klassische Resektion wie die partielle Duodeno-Pankreatektomie oder Linksresektion mit Lymphknotendissektion erfolgen.

Die Kombination von adäquater Bildgebung, interventioneller Diagnostik und die Kenntnis über das biologische Verhalten der einzelnen Subtypen innerhalb der zystischen Pankreasläsionen führt zu sinnvollen Behandlungsstrategien. Der Schlüssel zum erfolgreichen Management von Pankreasläsionen ist letztendlich eine sorgfältige Risikoabschätzung zwischen abwartender Beobachtung und operativ-invasivem Vorgehen mit assoziierter Morbidität. Die

angemessene Beurteilung entsteht im multidisziplinären Therapie-Ansatz zwischen Viszeralchirurgie, Radiologie, Gastroenterologie sowie den Grundversorgern.

#### Referenzen

- Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. May–Jun 2012; 12(3): 183–197.
- Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D et al. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1218–1226.
- Multidisciplinary diagnostic and therapeutic approaches to pancreatic cystic lesions. Clores MJ1, Thosani A1, Buscaglia JM1. *J Multidiscip Health*. 2014 Feb 3; 7: 81–91.
- Fasanella KE, McGrath K. Cystic lesions and intraductal neoplasms of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009; 23(1): 35–48



**Abbildung 3:** Die Bilder zeigen einen typischen Befund im MRI und im Endo-Ultraschall einer Seitenast IPMN



## Erfolg in der Pankreaschirurgie: Zahlen und Fakten

# Geringere Sterblichkeit dank hohen Fallzahlen und Erfahrung

Pankreas-Eingriffe auf Universitätskliniken und allenfalls auf Zentrumsspitäler zu konzentrieren hat sich als gut begründbare Tendenz etabliert. Denn bei hochspezialisierten Eingriffen korrelieren hohe Fallzahlen und die Erfahrung der Chirurgen mit geringer Sterblichkeit. In der Schweiz weist das Inselspital Bern gemäss offizieller Statistik des Bundesamtes für Gesundheit bei Pankreasoperationen die höchste Anzahl der Eingriffe bei geringster Sterblichkeit unter fünf Prozent auf.

**W**eltweit besteht ein deutlicher Trend, hochspezialisierte Eingriffe zu zentralisieren. Das Zusammenlegen komplexer Fälle auf wenige, jedoch zunehmend grössere Kliniken hat die Komplikationen signifikant reduziert(1). Hierbei ist ein enger Zusammenhang zwischen der Anzahl durchgeführter Operationen in einem Spital mit der postoperativen Sterblichkeit auszumachen. Diesbezügliche Daten aus den USA zeigen, wie sich die Sterblichkeit nach Pankreaschirurgie innerhalb einer Dekade von 7.3% auf 5.9% reduzierte. Gleichermassen sank in den Niederlanden in den Jahren 2004 bis 2009 die Sterblichkeit nach Pankreaskopfresektionen im Rahmen der Zentralisation dieser Eingriffe von 9.8 auf 5.1%. In dieser Zeitspanne sank auch die Zahl der Spitäler mit diesen Eingriffen von ursprünglich 48 auf 30 Kliniken. Zwei Drittel der verminderten Sterblichkeit lässt sich statistisch mit der Zentralisierung erklären. Die reduzierte Mortalität infolge Konzentration auf hochspezialisierte Kliniken mit hohen Fallzahlen wurde wiederholt sowohl in den USA wie auch Europa belegt (Fig. 1) (2, 3, 4). Angenommen alle Patienten wären in Spitälern mit den höchsten Fallzahlen (high-volume-hospitals) behandelt worden, hätte man zwei Drittel der Todesfälle vermeiden können. Umgekehrt sind Patienten, die man in Spitälern mit geringstem Operationsvolumen operiert, einem 5-fach erhöhten Mortalitätsrisiko ausgesetzt im Vergleich zu Patienten in Kliniken mit hohen Fallzahlen. Basierend auf diesen aktuellen Daten muss man heutzutage für elektive Tumoresektionen eine Letalität von 5% oder weniger als Standard erwarten können.

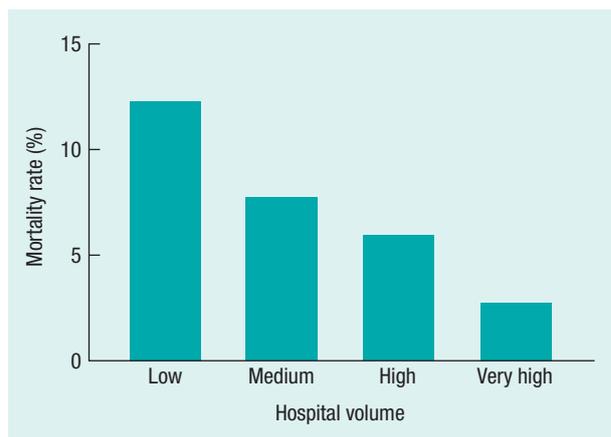


Fig 1: Einfluss von Zentralisierung auf Mortalität (Sterblichkeit)

Auch andere Endpunkte, wie die Dauer des Spitalaufenthaltes und die Kosten der Behandlung, werden durch die Fallzahlen beeinflusst. Dabei führt die Behandlung in Zentren mit höheren Fallzahlen zu signifikant tieferen Kosten und kürzeren Spitalaufenthalten.

Nebst dem relevanten Einfluss von Anzahl operierter Patienten auf die Sterblichkeit stellt sich die Frage nach dem Einfluss des einzelnen Chirurgen auf das Ergebnis einer Operation. Ein positiver Einfluss bei erfahrenen Chirurgen ist anzunehmen, jedoch nicht so eindeutig hinterlegt wie im Falle der Zentralisierung von Kliniken. Aussagekräftige Studien zeigen die Unterschiede im chirurgischen Geschick zwischen mehr oder weniger erfahrenen Chirurgen auf



Fig. 2: Einfluss von chirurgischem Geschick auf postoperative Komplikationen

und stellen diese in Zusammenhang mit den Komplikationen, die desto geringer ausfallen, je grösser die Erfahrung ist (5). Dieser in Figur 2 dargestellte Zusammenhang wurde bei Operationen zur Behandlung des Übergewichts (Magenbypass) belegt. Eine ähnliche Relation zwischen niedriger Komplikationsrate und hoher chirurgischer Erfahrung ist bei anderen hochspezialisierten Operationen wie beim Pankreas, Leber und Dickdarm auszumachen. Die Daten zeigen zudem, dass sich der Einfluss von Chirurg und vom Zentrum addieren lässt. So wird das beste Resultat erreicht in einem Zentrum mit hohem Patientenvolumen und spezialisierten Chirurgen.

Kontrovers bleibt die Frage, ob die Fallzahl als einzig massgebendes Kriterium für die Zentralisierung gelten soll, denn die qualitative Variabilität ist auch innerhalb der Institutionen mit hoher Fallzahl beträchtlich. Wohl eignet sich die Fallzahl auf nationaler Ebene, nicht aber für das einzelne Spital als guter Qualitätsprädiktor. Andere Qualitätskriterien wie Infrastruktur oder Spezialisierungsgrad sind sehr wahrscheinlich relevanter. Aus diesem Grunde lassen sich heutzutage vermehrt Kliniken zertifizieren, so wie dies die Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin mit der ISO 9001 Zertifizierung getan hat.

## Situation in der Schweiz

Das Bundesamt für Gesundheit hat vergleichende Daten in der Spitalstatistik publiziert (6). Vorliegend sind auch Daten zu Mortalität aus den Jahren 2008 bis 2012. In diesen fünf Jahren wurden in der Schweiz gesamthaft 3597 Pankreasoperationen durchgeführt, wovon 235 (6.5%) Todesfälle im Spital auftraten (6). Die höchste Anzahl von Patienten werden in den fünf Universitätsspitalern operiert gefolgt von den Zentrumsspitalern (Fig. 3).

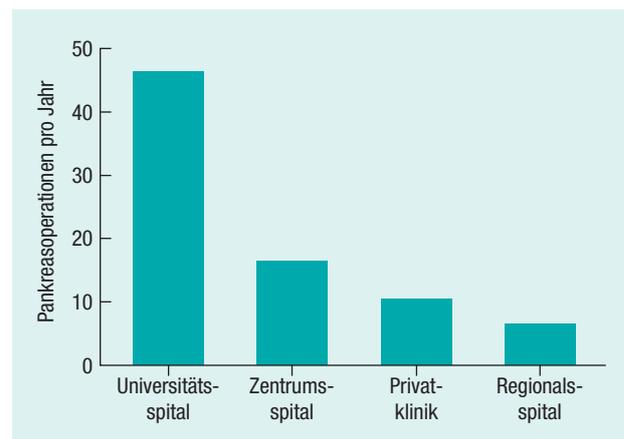


Fig. 3: Anzahl jährlicher Pankreasresektionen pro Spital nach Spitaltyp

Vergleichbar zu den Resultaten im Ausland besteht auch in der Schweiz ein deutlicher Zusammenhang zwischen Fallzahl der Institution und Sterblichkeit (Fig. 4). Diese Beobachtung zeigt die Relevanz der institutionellen Erfahrung für ein gutes Resultat in der Pankreaschirurgie. Das Inselspital Bern weist die höchste Anzahl von Pankreasoperationen in der Schweiz auf. Diese Konzentration führt auch zu einer Anhäufung von komplexen und schwierigen Fällen. So betrug der Anteil an zusätzlich notwendigen Resektionen im Bereich des Venenkonfluens 25% im Jahre 2014. Zudem zeigen diese Daten, dass das Inselspital nicht nur betreffend Anzahl führend ist, sondern auch mit einer Sterblichkeit von <math>< 5\%</math> trotz den vielen komplexen Patienten zu den sichersten Anbietern dieser Chirurgie gehört.

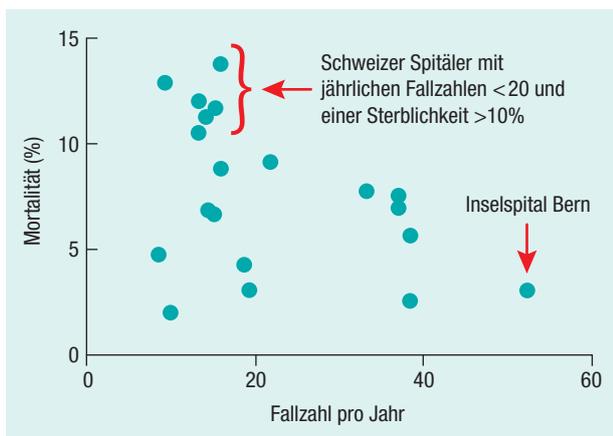


Fig 4: Korrelation der beobachteten Mortalitätsrate 2008–2012 und der Fallzahl (6).

Ausschlaggebend für diese guten Resultate ist unter anderem die zusätzliche Spezialisierung innerhalb des chirurgischen Teams, die zur Verfeinerung der chirurgischen Technik, wie auch der prä- und postoperativen Betreuung geführt hat.

### Veränderungen in der Schweiz

Mit dem Ziel, die Qualität der medizinischen Versorgung zu verbessern, wurde 2006 in Deutschland die Zulassung der Klinik für Pankreasoperationen beschränkt. Diese Eingriffe dürfen nur noch ab einer Fallzahl von mindestens 10 Eingriffen pro Jahr durchgeführt werden. Ausnahmen werden gewährt zur Etablierung neuer chirurgischer Departemente oder im Falle, dass der nationale Bedarf nicht gedeckt werden kann. Diese Zentralisierung bewirkte relativ rasch, dass solche Operationen auf grössere Kliniken konzentriert wurden.

Hochspezialisierte Eingriffe werden in der Schweiz seit 2014 durch die Schweizerische Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektoren verbindlich geregelt. Für die spezialisierten Eingriffe verschiedener Fachbereiche wurden Spitalisten erstellt, welche die Durchführung von hochspezialisierten Eingriffen regeln. Basierend auf den Fallzahlen wurden die grossen seltenen viszeralkirurgischen Eingriffe einzelnen Spitälern zugewiesen. Diese Regulierung erfolgte in der Viszeralkirurgie für Eingriffe an der Leber, am

Oesophagus (Speiseröhre), am Rektum (Enddarm), in der bariatrischen Chirurgie (chirurgische Behandlung des Übergewichts) und am Pankreas. Ein definitiver Leistungsauftrag für Eingriffe am Pankreas wurde folgenden Spitälern erteilt:

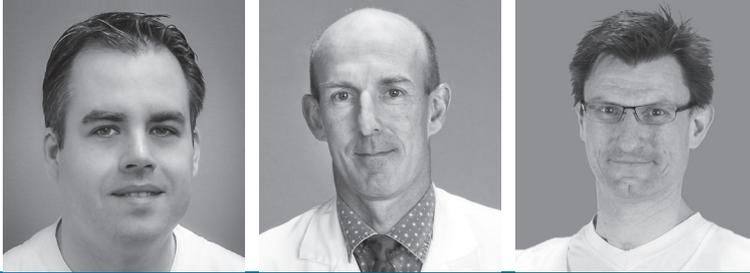
- Inselspital **Bern**
- St. Claraspital **Basel**
- Hôpitaux Universitaires de **Genève**
- Kantonsspital **Luzern**
- Kantonsspital **St. Gallen**
- Kantonsspital **Münsterlingen**
- Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, **Lausanne**
- Universitätsspital **Zürich**
- Stadtsipital Triemli **Zürich**
- Kantonsspital **Winterthur**

Zum jetzigen Zeitpunkt basiert die Regulation einzig auf den Fallzahlen. Informationen zu Qualität der Behandlung werden jedoch jetzt erhoben und sollen in wenigen Jahren für die Regulation angewendet werden.

Es besteht also eine gute wissenschaftliche Evidenz für die Zentralisierung von hochspezialisierten Eingriffen. Dieser Prozess wird nun in der Schweiz durch die Gesundheitsdirektoren aktiv vorangetrieben. Es ist zu erwarten und zu hoffen, dass in der Schweiz eine vergleichbare Qualitätssteigerung eintreten wird, wie sie für die Niederlande bereits dokumentiert werden konnte (3), und dass Kliniken die eine Sterberate von > 10% (Fig. 4) die Eingriffe nicht mehr durchführen.

#### Quellen:

1. N Engl J Med. 2011 Jun 2; 364(22): 2128–37.
2. Annals of Surgery Volume 242, 781–790: Number 6, December 2005
3. British Journal of Surgery 2012; 99: 404–410
4. British Journal of Surgery 2008; 95: 357–362
5. N Engl J Med. 2013 Oct 10; 369(15): 1434–42
6. Bundesamt für Gesundheit ([www.bag.admin.ch/hospital/index.html](http://www.bag.admin.ch/hospital/index.html)? Stichwort Qualitätsindikatoren)



## Management der akuten und chronischen Pankreatitis

# Ein Update zur aktuellen Literatur und State of the Art

Der Algorithmus des «Step-up Approach» bei der schweren akuten Pankreatitis wird durch neue Daten bereits kritisch hinterfragt. Bei der chronischen Pankreatitis sollte im Sinne einer präventiven Verhinderung weiterer Parenchymschäden die Indikation zur Intervention / Operation grosszügig gestellt werden.

### Akute Pankreatitis

Die akute Pankreatitis bedarf in Abhängigkeit vom Schweregrad der jeweiligen Manifestation einer individuell angepassten Therapie und kann interdisziplinäre Entscheidungsfindungen aus den Fachbereichen der Intensivmedizin, Gastroenterologie, Radiologie und Viszeralchirurgie erfordern. Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass die akute Pankreatitis häufiger wird, insbesondere bei jungen Menschen (1). Die dabei berichtete 60-Tages-Mortalität von >6% lässt Rückschlüsse auf die bis dato immer noch unzureichende Qualität des diagnostischen und therapeutischen Managements zu. Durch die Revision der Atlanta Klassifikation aus dem Jahre 2013 ergeben sich aktuell überarbeitete Definitionen, Klassifikationen und Behandlungsgrundsätze (2). Die präzise Voraussage des Verlaufs dieser Erkrankung stellt den Kliniker jedoch unverändert vor schwierige Aufgaben und so versuchen neuere Studien klinische Parameter zu identifizieren, welche eine adäquate Prognose ermöglichen. So konnte beispielsweise der Plasmawert Angiopietin-2 (Ang-2) als Prädiktor für den Schweregrad identifiziert werden. In einer prospektiven Studie (POPRATRIA) zeigten Patienten mit schweren Komplikationen frühzeitig höhere Ang-2-Werte auf. Auch konnte eine signifikante Assoziation zu infektiösen Komplikationen, Mortalität und Darmischämie aufgezeigt werden. So scheint Ang-2 als laborchemischer Biomarker eine deutlich bessere Prädiktion im Vergleich zum CRP-Wert oder zum Procalcitonin zu haben (3). Kollegen der Mayo-Klinik untersuchten darüber hinaus prospektiv den recht leicht zu erhebenden «Systemic Inflammatory Response Syndrome-Score (SIRSS)» als Prädiktor. Hierbei zeigte sich eine eindeutige Assoziation mit schweren Verläufen bei einem Score  $\geq 2$  bei Aufnahme und Persistenz am 3. Tag, während Patienten mit einem Score  $< 2$  signifikant geringere Komplikationsraten aufzeigten (4). Inwieweit solche prognostisch vielversprechenden Scorewerte die Behandlung von Pa-

tienten mit akuter Pankreatitis in Zukunft beeinflussen werden, kann abschliessend noch nicht ausreichend beurteilt werden.

### Algorithmus «Step-up-Approach»

Das aktuelle Management richtet sich weiterhin nach den Prinzipien des «Step-up Approach», welcher auf der Grundlage der klinischen Einschätzung, der Schwere der Erkrankung und vor allem des klinischen Verlaufs interventionelle und chirurgische Verfahren gezielt einsetzt (5). Einen möglichen Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit akuter Pankreatitis ist in Abbildung 1 dargestellt. Zur Detektion einer Infektion innerhalb einer Pankreasnekrose kommt man zunehmend von der vormals propagierten «routinemässigen» Punktion, z.B. via endoskopischer Ultraschall, ab. Neuere Daten zeigen, dass klinische Infektzeichen und/oder Schnittbildverfahren (Gasbildung) der Punktion mit mikrobiologischer Begutachtung nicht unterlegen sind (6). Während die aktuelle Studienlage den «Step-up Approach» bei der Behandlung von Patienten mit infizierten Pankreasnekrosen noch eindeutig unterstützt, hinterfragen neuere Daten das Gesamtkonzept jedoch bereits kritisch. Eine Kohortenstudie aus dem Jahre 2014, welche die initiale endoskopische Nekrosektomie mit dem «Step-up-Approach» bei infizierter «walled off» nekrotisierender Pankreatitis verglich, präsentierte weniger pulmonale Komplikationen, eine reduzierte endokrine Insuffizienz sowie einen verkürzten Krankenhausaufenthalt für das endoskopische Vorgehen. Fazit dieser Studie ist die Empfehlung des direkten endoskopischen Vorgehens bei infizierten Nekrosen und den Einsatz der interventionellen Drainage nur, wenn eine endoskopische Intervention nicht möglich erscheint (7). Die prophylaktische Antibiotikagabe zur Verhinderung einer Nekroseinfektion wird klar nicht mehr empfohlen. Die Nekroseinfektion stellt ferner keinen unmittelbar interventionsbedürftigen Notfall dar, sondern kann vor al-

lem in den ersten 2 bis 3 Wochen nach Krankheitsbeginn konservativ, empirisch mit Breitband-Antibiotika behandelt werden, wenn der Patient klinisch stabil bleibt. (2). Entscheidend für die Prognose ist die Prävention bzw. frühe und effektive Therapie des (Multi-) Organversagens (8). Daher sollte bei jeglichem Zeichen einer klinischen Verschlechterung unter maximierten konservativen Massnahmen eine Nekrosektomie erfolgen. Hierbei überzeugt die endoskopische, transgastrische Vorgehensweise durch eine hohe Effizienz und geringe Komplikationsrate. Ist ein operatives Vorgehen im Verlauf notwendig, werden minimal-invasive Verfahren in Form eines video-assistierten retroperitonealen Debridements (9) oder einer laparoskopischen transgastrischen Nekrosektomie (10) mit geringer Morbidität bevorzugt eingesetzt, wie dies an Hand eines Videos schon anlässlich des Schweizerischen Chirurgenkongresses durch unsere Klinik vorgestellt werden konnte. Endoskopische und minimal-invasive Verfahren sind in diesem Kontext sicher und effektiv durchführbar und können in ausgewählten Einzelfällen durch die offene Nekrosektomie ergänzt und mit grosser Expertise am Inselspital angeboten werden.

Fragen nach der Ernährung bei akuter Pankreatitis sind ebenfalls ein zentrales Thema in der aktuellen Literatur und die derzeitige Studienlage präsentiert kontroverse Ergebnisse. So zeigte eine niederländische randomisiert-kontrollierte multizentrische Studie, welche bei Patienten mit prognostizierter schwerer akuter Pankreatitis eine frühe enterale Ernährung mittels nasojejunaler Sonde binnen 24 Stunden mit einer Nüchternphase über 3 Tage gefolgt von oralem oder nasoenteralem Kostaufbau verglichen, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Mortalität

### Enterale Ernährung

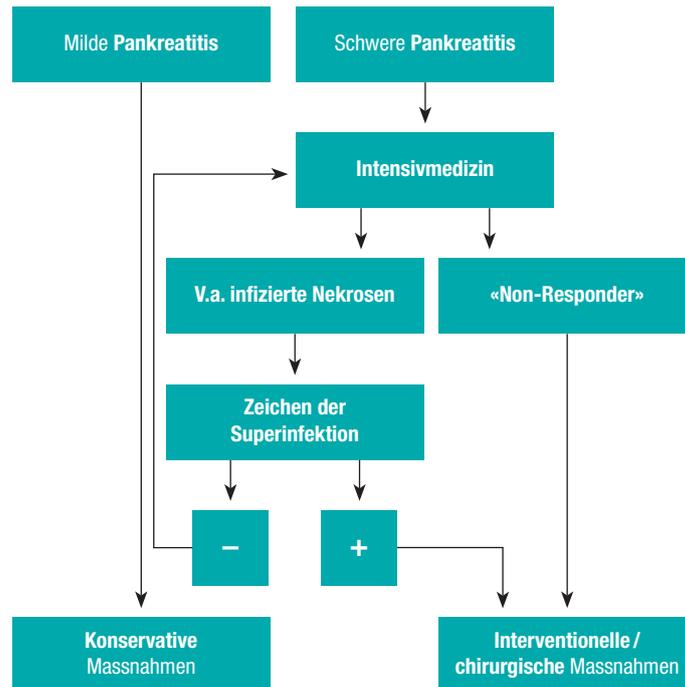
und schweren Komplikationen (11). Pupelis et al. hingegen untersuchten die frühzeitige orale Substitution von 248-330 kcal innerhalb der ersten 3 Tage verglichen mit einer Nahrungskarenz in diesem Zeitraum, und zeigten eine signifikant schnellere Normalisierung des CRP-Wertes, weniger Infektionen, eine reduzierte Notwendigkeit chirurgischer Intervention und einen gesamthaft verkürzten stationären Aufenthalt für die Patienten, welche bereits innerhalb der ersten 3 Tage niedrig dosiert ernährt wurden (12). Es kann festgehalten werden, dass nach aktuellem Stand eine initiale mehrtägige Nüchternphase nicht mehr angezeigt ist und ohne Schaden bereits in den ersten 3 Tagen

nach Symptombeginn niedrig dosiert enteral ernährt werden darf, wenn der Patient dies toleriert.

### Chronische Pankreatitis

Die morphologischen Veränderungen bei chronischer Pankreatitis treten unabhängig von der zu Grunde liegenden Ursache auf und umfassen neben Atrophie der Azini, Fibrose und Gangunregelmässigkeiten auch Verkalkungen. Konservative Therapiekonzepte wie Alkohol- und Nikotinabstinenz, Analgesie und Enzymsubstitution zeigen bei schmerzgeplagten Patienten oftmals nur eine unzureichende Effizienz und sollten durch eine grosszügige Indikation für ein chirurgisches Vorgehen unterstützt werden. Die aktuelle Datenlage unterstützt neben einer verbesserten und nachhaltigen Schmerzkontrolle auch den erheblichen Funktionserhalt des Organs (13). Durch frühzeitige Intervention werden weitere Parenchymschäden präventiv verhindert, eine verbesserte postoperative Funktionalität (endokrin und exokrin) des Restpankreas unterstützt (14), und das maligne Entartungsrisiko verringert (15). So kann eine schmerzhafte unkomplizierte chronische Pankreatitis initial auch endoskopisch behan-

Abbildung 1



Algorithmus zur Behandlung der akuten Pankreatitis der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital

delt werden (16). Dabei sollte jedoch frühzeitig, 6–8 Wochen post-interventionell, die klinische Re-Evaluation erfolgen und im Falle eines fehlenden Therapieansprechens und/oder ungünstiger prädiktiver Faktoren (z.B. fehlendes Erzielen der Steinfreiheit, Stenosebeseitigung, lange Erkrankungsdauer) ein chirurgisches Vorgehen favorisiert werden. Endoskopische Verfahren kommen ferner zum Einsatz bei Patienten, welche für eine Operation nicht oder nur suboptimal geeignet sind. Insbesondere bei proximalen Pankreasgangsteinen oder -stenosen, welche (mit)verursachend für Schmerzen, Krankheitsschübe oder -fisteln sind, kann durch Steinextraktion und Dilatationsbehandlung mit Stentanlage eine Linderung erzielt werden (17). Ferner ist die interventionspflichtige, Cholestase-Verursachende distale Ductus choledochus-Stenose bei Inoperabilität endoskopisch mittels Stentanlage behandelbar. Neuere Untersuchungen weisen auf eine hohe Effizienz und akzeptables Komplikationsrisiko für den Einsatz beschichteter Metallstents hin (18). Schliesslich hat sich die endoskopische Drainage auch als Mittel der Wahl bei chronischen Pseudozysten mit Behandlungsindikation (symptomatisch oder infiziert) und geeigneter anatomischer Lokalisation etabliert (19). Von operativer Seite sind frühzeitig eingesetzte organerhaltende Operationen derzeit das Verfahren der Wahl, zeigen sehr gute Langzeitergebnisse (20) und werden zunehmend durch laparoskopische Vorgehensweisen unterstützt (21). Die in Bern entwickelte und am Inselspital bevorzugt eingesetzte Technik verbindet eine möglichst grosse Organerhaltung bei gleichzeitig hoher operativer Sicherheit und guter Schmerzkontrolle (22). Bei Patienten, bei denen diese Vorgehensweise nicht möglich oder erfolglos ist, können mittels totaler Pankreatektomie und autologer Inselzell-Transplantation eine suffiziente Behandlungsalternative eingesetzt werden (23).

1. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013; 38(5): 539–48.
2. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of G. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2013; 108(9): 1400–15; 16.
3. Buddingh KT, Koudstaal LG, van Santvoort HC, Besselink MG, Timmer R, Rosman C, et al. Early angiopoietin-2 levels after onset predict the advent of severe pancreatitis, multiple organ failure, and infectious complications in patients with acute pancreatitis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014; 218(1): 26–32.
4. Kumar A, Chari ST, Vege SS. Can the time course of systemic inflammatory response syndrome score predict future organ failure in acute pancreatitis? *Pancreas*. 2014; 43(7): 1101–5.
5. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *The New England journal of medicine*. 2010; 362(16): 1491–502.
6. van Baal MC, Bollen TL, Bakker OJ, van Goor H, Boermeester MA, Dejong CH, et al. The role of routine fine-needle aspiration in the diagnosis of infected necrotizing pancreatitis. *Surgery*. 2014; 155(3): 442–8.
7. Kumar N, Conwell DL, Thompson CC. Direct endoscopic necrosectomy versus step-up approach for walled-off pancreatic necrosis: comparison of clinical outcome and health care utilization. *Pancreas*. 2014; 43(8): 1334–9.
8. Guo Q, Li A, Xia Q, Liu X, Tian B, Mai G, et al. The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: a prospective study. *Annals of surgery*. 2014; 259(6): 1201–7.
9. Wenning AS, Angst E, Lechleiter A, Brugger JJ, Candinas D, Gloor B. How do we apply video-assisted retroperitoneal necrosectomy with minimal access? *Digestive surgery*. 2012; 29(6): 475–6.
10. Worhunsky DJ, Qadan M, Dua MM, Park WG, Poultsides GA, Norton JA, et al. Laparoscopic transgastric necrosectomy for the management of pancreatic necrosis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014; 219(4): 735–43.
11. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *The New England journal of medicine*. 2014; 371(21): 1983–93.
12. Pupelis G, Plaudis H, Zeiza K, Drozdova N, Mukans M, Boka V. Oral feeding in necrotizing pancreatitis. *Acta chirurgica Belgica*. 2014; 114(1): 34–9.
13. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Tieftrunk E, Friess H. Treatment options in painful chronic pancreatitis: a systematic review. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2014; 16(6): 512–21.
14. Winny M, Paroglou V, Bektas H, Kaltenborn A, Reichert B, Zachau L, et al. Insulin dependence and pancreatic enzyme replacement therapy are independent prognostic factors for long-term survival after operation for chronic pancreatitis. *Surgery*. 2014; 155(2): 271–9.
15. Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T, Tokunaga S, Shimosegawa T, Research Committee of Intractable Diseases of the P. Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: a multicenter retrospective analysis. *Surgery*. 2013; 153(3): 357–64.
16. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Dominguez-Munoz JE, Poley JW, Arvanitaki M, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2012; 44(8): 784–800.
17. Chronic Pancreatitis German Society of D, Metabolic D, Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Buchler MW, et al. [S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2012; 50(11): 1176–224.
18. Deviere J, Nageshwar Reddy D, Puspok A, Ponchon T, Bruno MJ, Bourke MJ, et al. Successful management of benign biliary strictures with fully covered self-expanding metal stents. *Gastroenterology*. 2014; 147(2): 385–95; quiz e15.
19. Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, Trevino JM, Christein JD, Wilcox CM. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013; 145(3): 583–90 e1.
20. Bachmann K, Tomkoetter L, Erbes J, Hofmann B, Reeh M, Perez D, et al. Beger and Frey procedures for treatment of chronic pancreatitis: comparison of outcomes at 16-year follow-up. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014; 219(2): 208–16.
21. Khaled YS, Ammori BJ. Laparoscopic lateral pancreaticojejunostomy and laparoscopic Berne modification of Beger procedure for the treatment of chronic pancreatitis: the first UK experience. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2014; 24(5): e178–82.
22. Gloor B, Friess H, Uhl W, Buchler MW. A modified technique of the Beger and Frey procedure in patients with chronic pancreatitis. *Digestive surgery*. 2001; 18(1): 21–5.
23. Wilson GC, Sutton JM, Abbott DE, Smith MT, Lowy AM, Matthews JB, et al. Long-term outcomes after total pancreatectomy and islet cell autotransplantation: is it a durable operation? *Annals of surgery*. 2014; 260(4): 659–65; discussion 65–7.

«Wir haben uns gut organisiert, so dass sich Familie und Job problemlos verbinden lassen.»



Dr. med. Corina Kim-Fuchs, Oberärztin für Viszerale Chirurgie

## «Hinsehen, entscheiden und handeln.»

Viszeralchirurgin, medizinische Forscherin und Mutter von zwei Kleinkindern ist für Corina Kim-Fuchs eine Dreifachrolle, die sie dank Gelassenheit und Überzeugung nebeneinander auf die Reihe kriegt. Die Chirurgie entspricht ihrem Temperament, nach dem Motto: «Genau hinsehen, entscheiden und handeln können.»

Ob das gut ausgeht, eine Gesprächsvisite zu Beginn des Mutterschaftsurlaubs? Oder so abläuft, dass sich das Wickelkind hungrig die Seele aus dem Leib schreit und der noch nicht zweijährige Sohnmännchen sich hinter dem Rockzipfel versteckt, um später vor dem unbekanntem Fragesteller unablässig Aufmerksamkeit zu erheischen? Mutmassungen, die sich als völlig falsch erweisen. Öffnet sich nämlich die Haustür, so pflanzt sich Gianmarco selbstbewusst, rotbackig und mit neugierigem Lachen auf dem Gesicht vor Mutter Corina Kim-Fuchs. Und der vierwöchige Dominic Andri verschläft die ganze Konversation im Stubenwagen, den seine Mutter, im Gespräch auf Fragen geduldig eingehend, intuitiv mit der rechten Hand rhythmisch hin- und herschiebt.

Der erste prägende und bleibende Eindruck: Corina Kim bringt mit grösster Selbstverständlichkeit verschiedene Aufgaben nahezu gleichzeitig auf die Reihe. Behält dabei ihre Spontanität und strahlt Ruhe aus. Verschiedenes nebeneinander selbstverständlich durchzuführen, das hat sie schon als Jugendliche gemacht, lange bevor sie nun im Jobsharing als Oberärztin mit Vanessa Banz Wüthrich in unserer Klinik tätig ist. Die Schule so ziemlich mit Links durchlaufend, fing sie daneben zu reiten an, wechselte zu Handball, spielte in der Nati-B, um dann während des Arztstudiums wieder aufs Pferd zu satteln.

Sich dort einbringen, wo etwas im Team entsteht, das ist der jugendlichen Corina Fuchs ihr Ding. Medizin studierte sie auch deshalb, um es ihrer Handballkollegin gleichzutun. Und sie schaffte es, auch wenn oder vielleicht gerade, weil sie daneben noch viermal pro Woche im Training den Handball warf. «Für mich war immer schon klar: Ich will als Chirurgin tätig sein.» Im Wahlstudienjahr bestätigte sich dieser Wunsch, waren die Praktika auf der Chirurgie doch um ein mehrfaches spannender als auf der Inneren Medizin. Mehr ihrem Temperament entspricht: «Genau hinsehen, dann entscheiden und handeln.»

(Einzige Intervention von Gianmarco als ausführender Ingenieur einer Brio-Bahnstrecke. Er reklamiert, dass sich die Bahnschranken bei der Zugdurchfahrt nicht mehr automatisch schliessen. Und nimmt gelassen zur Kenntnis, wie sein

Mami mit chirurgisch präziser Handbewegung die Schlagbäume an richtiger Stelle wieder einrastet.)

Die bündnerischen Vornamen der Söhne sind Echogramme an Ihre Assistenzzeit in Samedan beim heutigen Traumatologiechef des Zürcher Unispitals Hans-Peter Simmen. Im Oberengadin erschloss sich ihr ein breites chirurgisches Operationsfeld, mit abwechslungsreichen Nebenbeschäftigungen, hoch zu Pferd, auf dem Bike sommers, auf den Skiern winters. Dann kommt die nächste Station ihre FMH Ausbildung in Aarau. Zu jung für die mündliche Prüfung beschliesst sie, ein Jahr auf der Viszeralen Chirurgie im Inselspital zu arbeiten. «Hier hat es mir aber den Ärmel hineingenommen.» Ihre Schwerpunkte setzt sie heute vor allem in die Leber- und Pankreaschirurgie. Für ihre Postdoc Forschung über den Einfluss des sympathischen Nervensystems auf das Pankreaskarzinom reist sie für 2,5 Jahren nach Melbourne an die Monash University mit dabei ihr Mann, der als Anästhesiemediziner arbeitet (vgl. Newsletter «Viszerale Medizin» 1/14). Ausgehend von Erkenntnissen der Mamakarzinomforschung, wonach im Mausmodell die stressbedingte Aktivierung des Sympathikus die Metastasierung erhöht, stellte sie einen ähnlichen Mechanismus beim Mausmodell für Pankreaskarzinom fest. «Verabreicht man diesen Mäusen jedoch einen Betablocker, so reagieren sie wie nicht gestresste; die erhöhte Tumorprogression bleibt aus.»

Bald wird sie wieder den Zug nach Bern nehmen, auf dem Weg die beiden Söhne in die Kita bringen, freitags zu Hause bleiben und sich von ihrer Kollegin Vanessa Banz vertreten lassen, um dann mittwochs ihrerseits Vanessa, ebenfalls Mutter von zwei Kindern zu vertreten. Somit stehen beide Viszeralchirurginnen für das aktuelle Selbstverständnis berufstätiger Mütter, das in unserer Klinik zum Alltag gehört. «Wir haben uns gut organisiert, so dass sich Familie und Job problemlos verbinden lassen.», meint Corina, ohne Aufsehen erheben zu wollen. «Manchmal aber muss ich doch bremsen und für mich selber Prioritäten neu setzen.» Und dann eben auf zuviel Nebeneinander verzichten. Ihr Pferd ist gestorben, der Sattel wird zurzeit nicht gebraucht und die Querflöte ruht im zweiten Stock in der Schatulle. /chr

## Ausgewählte Publikationen

### Viszerale Chirurgie

- Management of resectable pancreatic cancer.** Beat Gloor, MD<sup>1</sup>, Kevin Conlon, MD<sup>2</sup>. *Dig Surg.* 2015;32: in press
- Preoperative Glucagon-like peptide-1 receptor imaging reduces surgical trauma and pancreatic tissue loss in insulinoma patients.** AS Wenning; P Kirchner; K Antwi; M Fani; D Wild; E Christ; B Gloor. *Patient Safety in Surgery* 2015, 9:15 (in press)
- Current aspects and future prospects of total anorectal reconstruction--a critical and comprehensive review of the literature.** Inglin RA, Eberli D, Brügger LE, Sulser T, Williams NS, Candinas D. *Int J Colorectal Dis.* 2015 Mar; 30(3): 293–302
- The value of serial serum lactate measurements in predicting the extent of ischemic bowel and outcome of patients suffering acute mesenteric ischemia.** Studer P, Vaucher A, Candinas D, Schnüriger B. *J Gastrointest Surg.* 2015 Apr; 19(4): 751–5.
- Computer planned, image-guided combined resection and ablation for bilobar colorectal liver metastases.** Banz VM, Baechtold M, Weber S, Peterhans M, Inderbitzin D, Candinas D. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 28; 20(40): 14992–6.
- A novel animal model for external anal sphincter insufficiency.** Brügger L, Inglin R, Candinas D, Sulser T, Eberli D. *Int J Colorectal Dis.* 2014 Nov; 29(11): 1385–92. Epub 2014 Sep 4.
- Assessing distractors and teamwork during surgery: developing an event-based method for direct observation.** Seelandt JC, Tschan F, Keller S, Beldi G, Jenni N, Kurmann A, Candinas D, Semmer NK. *BMJ Qual Saf.* 2014 Nov;23(11):918-29. Epub 2014 Jul 10.
- Impact of team familiarity in the operating room on surgical complications.** Kurmann A, Keller S, Tschan-Semmer F, Seelandt J, Semmer NK, Candinas D, Beldi G. *World J Surg.* 2014 Dec; 38(12): 3047–52.

### Hepatology

- Hepatology highlights.** Dufour JF. *Hepatology.* 2015 Apr; 61(4):
- Total Tumor Volume and Alpha Fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation.** Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour JF, Marotta P, Majno P, Kneteman NM. *Hepatology.* 2015 Mar 17.
- Methodologies for the Analysis of HCV-Specific CD4(+) T Cells.** Lokhande MU, Thimme R, Klenerman P, Semmo N. *Front Immunol.* 2015 Feb 25; 6: 57
- Regular exercise decreases liver tumors development in hepatocyte-specific PTEN-deficient mice independently of steatosis.** Piguet AC, Saran U, Simillion C, Keller I, Terracciano L, Reeves HL, Dufour JF. *J Hepatol.* 2015 Jan 23
- Attenuated portal hypertension in germ-free mice: Function of bacterial flora on the development of mesenteric lymphatic and blood vessels.** Moghadamrad S1, McCoy KD, Geuking MB, Sägesser H, Kirundi J, Macpherson AJ, De Gottardi A. *Hepatology.* 2015 Jan 16
- Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population.** van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, Dufour JF, Zeuzem S, Hansen BE, Janssen HL. *JAMA.* 2014 Nov 12; 312(18): 192–8.
- Metabolomics reveals that aldose reductase activity due to AKR1B10 is upregulated in hepatitis C virus infection.** Semmo N, Weber T, Idle JR, Beyoğlu D. *J Viral Hepat.* 2014 Dec 9.

### Gastroenterologie

- Deficiency of MALT1 Paracaspase Activity Results in Unbalanced Regulatory and Effector T and B Cell Responses Leading to Multiorgan Inflammation.** Bornancin F, Renner F, Touil R, Sic H, Kolb Y, Touil-Allaoui I, Rush JS, Smith PA, Bigaud M, Junker-Walker U, Burkhart C, Dawson J, Niwa S, Katopodis A, Nuesslein-Hildesheim B, Weckbecker G, Zenke G, Kinzel B, Traggiai E, Brenner D, Brüstle A, St Paul M, Zamurovic N, McCoy KD, Rolink A, Régnier CH, Mak TW, Ohashi PS, Patel DD, Calzascia T. *J Immunol.* 2015 Mar 11.
- Penetrability of the inner mucus layer: who is out there?** Li H, Limenitakis JP, Ganal SC, Macpherson AJ. *EMBO Rep.* 2015 Feb; 16(2): 127–9.
- Factors associated with durable response to infliximab in Crohn's disease 5 years and beyond: a multicenter international cohort.** Juillerat P, Sokol H, Froehlich F, Yajnik V, Beaugerie L, Lucci M, Burnand B, Macpherson AJ, Cosnes J, Korzenik JR. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Jan; 21(1): 60–70.
- Standardised animal models of host microbial mutualism.** Macpherson AJ, McCoy KD. *Mucosal Immunol.* 2014 Dec 10
- Microbiota-Derived Compounds Drive Steady-State Granulopoiesis via MyD88/TICAM Signaling.** Balmer ML, Schürch CM, Saito Y, Geuking MB, Li H, Cuenca M, Kovtonyuk LV, McCoy KD, Hapfelmeier S, Ochsenbein AF, Manz MG, Slack E, Macpherson AJ. *J Immunol.* 2014 Nov 15; 193(10): 5273–83.
- ATP-gated ionotropic P2X7 receptor controls follicular T helper cell numbers in Peyer's patches to promote host-microbiota mutualism.** Proietti M, Cornacchione V, Rezzonico Jost T, Romagnani A, Faliti CE, Perruzza L, Rigoni R, Radaelli E, Caprioli F, Prezioso S, Brannetti B, Thelen M, McCoy KD, Slack E, Traggiai E, Grassi F. *Immunity.* 2014 Nov 20; 41(5): 789–801
- An ambulance for retinol.** Ganal SC, Macpherson AJ. *Elife.* 2014 Sep 2; 3: e04246
- B cells as a critical node in the microbiota-host immune system network.** Slack E, Balmer ML, Macpherson AJ. *Immunol Rev.* 2014 Jul; 260(1): 50–66.
- Reply to: «bacterial translocation in liver cirrhosis: site and role in fibrogenesis».** Wiest R, Lawson M, Geuking M. *J Hepatol.* 2014 Sep; 61(3): 710–1.

# Veranstungskalender 2015

## Viszerale Chirurgie und Medizin am Inselspital 2015

- 27. August** **IVCM, Interdisziplinäre Chirurgie und Medizin.**  
Update Ösophagus-Chirurgie  
Inselspital, Kinderklinik, Kursraum 1, **8.00 bis 9.00 Uhr**
- 10. September** **Mini-Symposium – Update Darmkrebs**  
– «Mehr Adenome – weniger Karzinome» – Neuigkeiten beim kolorektalen Karzinom-Screening, Dr. med. Pascal Juillerat  
– Therapiekonzepte bei primär metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom, Dr. med. Lukas Brugger  
– Patientenpfad, Prof. Dr. med. Daniel Inderbitzin  
– «Wie viel liegt in den Genen? – genetische Beratung und Risikoassessment bei kolorektalen Tumoren im Bauchzentrum Bern» Dr. med. Henrik Horvath  
Inselspital, Polikliniktrakt 2 (PKT 2), Raum D-517, **17.15 bis 19.00 Uhr** mit anschliessendem Aperitif
- 29. Oktober** **Berner Klinische Ernährung und Adipositas Symposium**  
Schwerpunkt: Multiprofessionelles Management  
Inselspital, Kursraum 1, Kinderklinik: **13.15 bis 18.00 Uhr**
- 6. November** **25. Berner Chirurgie Symposium mit Vorträgen zu 4 Themenblöcken**  
– Kolonkarzinom  
– Gallensteine  
– Narbenhernien  
– Acute Care Surgery  
Inselspital, Auditorium Langhans, Hörsaaltrakt Pathologie Eingang 43 A: **8.30 bis 17.30 Uhr**
- 3. Dezember** **14. Fritz de Quervain Lesung**  
Mit freundlicher Unterstützung: Takeda, Novartis, Covidien, BBraun, Ethicon

## Gastroenterologie – Von der Forschung zur Praxis 2015

- Inselspital Bern, Bettenhochhaus, Stock S1, Kursraum 5, Leitung Prof. Reiner Wiest, jeweils von **18.00 bis 20.00 Uhr**, mit anschliessendem Aperitif
- 25. Juni** **Polycystic liver disease, cause, diagnosis and treatment**  
Prof. Joost P.H. Drenth, MD, PhD, Head of Gastroenterology & Hepatology  
Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Netherlands
- 17. September** **Arthritis and Gut: pathophysiological links**  
Prof. Rainer H. Straub Uniklinik Regensburg  
Inselspital Kinderklinik, Kursraum 1
- 15. Oktober** **«Gallensteine: Die neuen Leitlinien»**  
Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland
- 19. November** **IBD Seminar**  
Mit freundlicher Unterstützung: MSD, Vifor Pharma, AstraZeneca, AbbVie, Norgine, ucb, Almirall, Ferring Pharmaceuticals, Takeda, Boston

## Hepatology Symposien 2015

- Inselspital Bern, Bettenhochhaus, Stock S1, Kursraum 5, jeweils von **18.00 bis 20.00 Uhr**, mit anschliessendem Aperitif
- 11. Juni** 3. Symposium: Hepatocellular carcinoma
- 8. Oktober** 4. Symposium: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS)
- 26. November** 5. Symposium: Portal hypertension  
Mit freundlicher Unterstützung: Astellas, Gilead, Bayer HealthCare, GILEAD, MSD, Proreo Pharma, zur Rose, MSK, Novartis, Roche, Janssen, Janssen Therapeutics EMEA, Echosens, THP, Bristol-Myers Squibb