

AUS DER KLINIK FÜR ALLGEMEIN-, VISZERAL- UND TRANSPLANTATIONSCHIRURGIE
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN
DIREKTOR PROF. DR. MED. JENS WERNER

VERBESSERUNG DER ERGEBNISSE NACH PANKREAS- UND LEBERRESEKTIONEN

HABILITATIONSSCHRIFT
ZUR ERLANGUNG DER VENIA LEGENDI
FÜR DAS FACH CHIRURGIE
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
vorgelegt von Dr. med. Maximilian Weniger

2023

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	3
2.1. Präoperative Chemotherapie des Pankreaskarzinoms in einem europaweiten, multizentrischen Setting (Weniger et al, Pancreatology 2020).....	4
2.1.1. Hintergrund	4
2.1.2. Methoden	4
2.1.3. Ergebnisse	5
2.1.4. Diskussion.....	7
2.1.5. Schlussfolgerung.....	8
2.2. Neoadjuvante Chemotherapie mit FOLFIRINOX oder Gemcitabine/nab-Paclitaxel bei älteren Patienten ist möglich und führt zu ähnlichen Ergebnissen im Vergleich mit jüngeren Patienten – Ergebnisse der RESPECT-Studie (Weniger et al, Surgical Oncology 2020)	8
2.2.1. Hintergrund	8
2.2.2. Methoden	9
2.2.3. Ergebnisse	9
2.2.4. Diskussion.....	10
2.2.5. Schlussfolgerung.....	11
2.3. Einfluss von Antibiotikatherapie auf das Survival nach Resektion von Pankreaskarzinomen (Weniger et al., Br J Surg 2020)	11
2.3.1. Hintergrund	12
2.3.2. Methoden	12
2.3.3. Ergebnisse	12
2.3.4. Diskussion und Schlussfolgerung.....	14
2.4. Optimierung der Rekonvaleszenz nach hepatopankreatobiliären Eingriffen.....	15
(Weniger, Boerner et al., Int J Surg 2021)	15
2.4.1. Hintergrund	15
2.4.2. Methoden	16
2.4.3. Ergebnisse	17
2.4.4. Diskussion.....	18
2.4.5. Schlussfolgerung.....	19
2.5. Verbesserung des Survivals nach Resektion von Pankreaskarzinomen unabhängig von der adjuvanten Chemotherapie- Meta-regression (Weniger et al., Eur J Surg Oncol 2020) 19	
2.5.1. Hintergrund	19
2.5.2. Methoden	20
2.5.3. Ergebnisse	20
2.5.4. Diskussion.....	21
2.5.5. Schlussfolgerung.....	22
3. Diskussion.....	22
4. Literatur.....	24

1. Zusammenfassung

Es wird erwartet, dass das duktales Adenokarzinom des Pankreas bis 2030 zu den führenden Ursachen malignombedingter Mortalität zählt. Trotz intensiver Bemühungen ist das Survival bis heute nicht zufriedenstellend. Daher sind neue Ansätze zur Verbesserung des Überlebens dieser Patienten notwendig. Weiterhin ist die Major-Morbidität nach resezierenden Eingriffen des Pankreas, insbesondere bei Patienten mit Pankreaskarzinom, weiterhin hoch und erreicht bis zu 20% [33].

Die Arbeiten dieses Habilitationsprojektes sollen daher das Survival von Patienten nach Resektion von Pankreaskarzinomen verbessern sowie Morbidität und Mortalität nach Pankreaseingriffen senken.

In diesem Zusammenhang untersucht dieses Habilitationsprojektes inwieweit durch Veränderungen der prä- und postoperativen Therapie das Outcome von Patienten mit Pankreaskarzinom verbessert werden kann. Präoperativ wird aktuell versucht, mit neoadjuvanten Chemotherapiekonzepten vormals irresektablen Patienten mit grenzwertig resektablen und lokal fortgeschrittenen Befunden eine kurative Entfernung ihres Tumors zu ermöglichen. Hier zeigen die multizentrischen Daten dieses Habilitationsprojektes, dass eine präoperative Chemotherapie mit FOLFIRINOX mit einer Resektionsrate von 76.3% und complete response rate von 10.7% verbunden ist. Diese Daten sind insbesondere vor dem Hintergrund ermutigend, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenen Befunden vor der Einführung neoadjuvanter Therapiekonzepte einer palliativen Behandlung zugeführt wurden. Zusätzlich scheinen diese präoperativen Therapieschemata auch bei gut selektionierten älteren Patienten mit zu jüngeren vergleichbaren Ergebnissen anwendbar zu sein.

Für die postoperative Therapie zeigt dieses Projekt, dass eine Besiedelung des Gallenganges mit *K. pneumoniae* eine adjuvante Therapie mit Gemcitabine ineffektiv macht und *K. pneumoniae*-negative Patienten dagegen einen deutlichen Survival-Benefit durch adjuvantes Gemcitabine erfahren. Diese Daten sind in Einklang mit den Ergebnissen anderer Gruppen, die auf experimenteller Ebene zeigen konnten, dass *K. pneumoniae* wie andere Gammaproteobakterien die Cytidineaminase exprimiert, ein Enzym, das Gemcitabine abbaut. Neben dem Einfluss des Mikrobioms auf das postoperative Patientenoutcome lässt sich die postoperative Rekonvaleszenz auch durch Modulation der Patientenerwartung an ihre Verweildauer verbessern. Als Teil dieses Habilitationsprojektes wurde im Rahmen einer prospektiven Studie untersucht, inwieweit die präoperative Suggestion einer kürzeren Verweildauer zu einer schnelleren postoperativen Rekonvaleszenz führt. Hier zeigte sich, dass Patienten, denen präoperativ eine kürzere Verweildauer genannt wurde, signifikant schneller objektive Entlasskriterien erreichten.

Über die Zeit scheinen diese und andere graduellen Veränderungen das postoperative Survival nach Pankreaseingriffen zu verbessern. So konnte eine diesem Habilitationsprojekt

zugehörige Meta-Regression zeigen, dass das postoperative Survival sich unabhängig von der Art der gegebenen Chemotherapie in den randomisiert-prospektiven Studien zur adjuvanten Chemotherapie über die Zeit verbesserte. Dies kann zum einen durch Optimierungen des operativen Eingriffs selbst, aber auch durch Verbesserungen perioperativer, chirurgischer Therapiestrategien interpretiert werden.

2. Teilprojekte

2.1. Präoperative Chemotherapie des Pankreaskarzinoms in einem europaweiten, multizentrischen Setting (Weniger et al, Pancreatology 2020)

2.1.1. Hintergrund

Zur Zeit findet die präoperative Chemotherapie des Pankreaskarzinoms immer weitere Verbreitung. Abgeleitet von der palliativen Chemotherapie primär inoperabler Befunde, wird diese Form der Chemotherapie des Pankreaskarzinoms nun häufig angewendet um lokal fortgeschrittene Befunde einer Resektion nach Tumorverkleinerung zuzuführen. Im Rahmen von Studien gehen einzelne Kliniken so weit, auch resektable Befunde präoperativ im Sinne einer neoadjuvanten Induktionstherapie zu behandeln. Die beiden am häufigsten verwendeten Regime sind dabei FOLFIRINOX und Gemcitabine/nab-paclitaxel [7, 19, 42]. Jedoch existiert eine Vielzahl weiterer Therapieoptionen und es ist bis heute unklar, welche Chemotherapie mit dem bestmöglichen Survival bei lokal fortgeschrittenen oder grenzwertig resektablen Karzinomen (locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer, LAPC/BRPC) verbunden ist. Ebenso ist nicht klar, ob nach erfolgter präoperativer Chemotherapie und Resektion eine zusätzliche adjuvante Therapie angeschlossen werden sollte.

Weiterhin basieren die bisher publizierten Daten zur präoperativen Behandlung von LAPC/BRPC in erster Linie auf single-center Studien mit FOLFIRINOX (FFX). Jedoch variieren hier die Resektionsraten zwischen 20 und 78% erheblich [16, 18, 24]. Diese Ambiguität macht daher eine multizentrische Analyse erforderlich, um den Einfluss lokal unterschiedlicher Behandlungsstrategien und Resektionskriterien auszugleichen. Daher untersucht diese europaweite, retrospektive, multizentrische Arbeit den Therapieeffekt unterschiedlicher präoperativer Chemotherapieprogramme bei LAPC/BRPC.

2.1.2. Methoden

Als ein Projekt innerhalb von Pancreas 2000, einem Programm des Europäischen Pankreasklubs für Nachwuchswissenschaftler (europeanpancreaticclub.org/pancreas-2000), wurden retrospektive, irreversibel anonymisierte Daten von 7 Zentren aus 4 verschiedenen Ländern gesammelt und in einer Online-Datenbank gebündelt. Die Erlaubnis der jeweiligen Ethikkommission sowie der Datenschutzbeauftragten wurden zuvor eingeholt. Die

Datensammlung war begrenzt auf Patienten mit LAPC/BRPC, die zwischen 01/2011 und 06/2017 präoperative Chemotherapie erhalten hatten und für die ein minimales follow-up von 12 Monaten vorhanden war. Zusätzlich zu demographischen Eigenschaften der Patienten wurden die Charakteristika der Chemotherapie, operativen Eingriffe, sowie das Survival notiert. Die Daten wurden im Anschluss mittels GraphPad Prism Version 8 und SPSS Version 25 ausgewertet.

2.1.3. Ergebnisse

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden Daten von 239 Patienten erfasst. Davon erhielten präoperativ 135 FFX, 38 Gemcitabine/nab-paclitaxel (GNP), und 16 erhielten eine Monotherapie mit Gemcitabine (GEM). Therapien mit $n \leq 10$ Patienten oder solche die nicht von aktuellen NCCN Guidelines [40] empfohlen werden, wurden als „andere“ klassifiziert und umfassten 50 Patienten. Das mediane Alter aller Patienten betrug 65 Jahre (IQR 57-70) und Patienten, die mit FFX behandelt wurden, waren signifikant jünger als solche, die GEM erhielten ($p < 0.0001$). Darüber hinaus hatten Patienten mit GEM Monotherapie einen signifikant höheren ASA-Score als solche mit FFX ($p < 0.001$), GNP ($p = 0.02$) und anderen Therapien ($p = 0.001$).

Ansprechen auf präoperative Chemotherapie

Ein komplettes oder partielles Ansprechen nach RECIST wurde bei FFX in 59.3%, bei GNP in 55.3%, und bei GEM in 6.3% der Fälle beobachtet ($p = 0.001$). Der Anteil der Patienten, die unter FFX und GNP eine Krankheitsprogression (progressive disease, PD) erlitt, unterschied sich nicht ($p = 0.24$). Sowohl FFX als auch GNP waren mit einer Reduktion der CA19-9 Werte nach präoperativer Chemotherapie assoziiert (247 vs. 47 U/ml (FFX, $p < 0.0001$); 130 vs. 27 U/ml (GNP, $p = 0.002$), während dies bei GEM nicht der Fall war ($p = 0.26$).

Chirurgie und Resektionsrate

Eingriffe jeglicher Art (Resektionen und Explorationen kombiniert) erfolgten bei 191 Patienten. Insgesamt konnten Tumorresektionen bei 179 von 239 Patienten durchgeführt werden (74.9%). Eine präoperative Chemotherapie mit FFX resultierte in einer Resektionsrate von 76.3%, während diese Rate bei 84.2% lag ($p = 0.30$). Patienten, die mit GEM behandelt wurden, konnten in 43.8% reseziert werden, eine signifikant niedrigere Rate im Vergleich sowohl zu FFX ($p = 0.006$), als auch GNP ($p = 0.002$).

Postoperative Morbidität

Komplikationen, die nach Clavien-Dindo [9] als Grad IIIa oder höher eingestuft wurden traten bei 15.2% ($n = 29$) aller operierten Patienten auf. Dabei existierten keine Unterschiede zwischen

FFX, GEM und GNP ($p=0.93$). Klinisch relevante Pankreasfisteln (Grad B und C kombiniert nach ISGPS [4]), traten bei 7.8% ($n=15$) auf. Kein Patient verstarb innerhalb von 120 Tagen nach Operation.

Histologie nach Resektion

Patienten, die mit GNP behandelt wurden, wurden häufiger als N2 klassifiziert als Patienten, die mit FFX oder GEM behandelt wurden ($p=0.04$). Komplette pathologische Remissionen ($ypT0 ypN0$) traten ausschließlich nach präoperativer Behandlung mit FFX auf (10.7%, $n=11$, $p=0.01$). R0-Resektionen wurden bei 92 von 179 insgesamt resezierten Patienten erreicht (51.4%), ohne Unterschiede zwischen den präoperativen Chemotherapieschemata.

Survival

Eine intention-to-treat Analyse des medianen Survivals aller mit FFX ($n=135$; 28.4 Monate), GNP ($n=38$; 22.0 Monate) und GEM ($n=16$; 18.1 Monate) behandelten Patienten zeigte keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Ebenso bestanden keine Unterschiede im Vergleich der resezierten Patienten (FFX vs. GEM, $p=0.23$; FFX vs. GNP, $p=0.23$; GNP vs. GEM $p=0.30$). Bei allen drei Gruppen hatten Patienten, die reseziert wurden, ein besseres Survival als Patienten, die nicht reseziert wurden (FFX: 35.6 Monate vs. 14.2 Monate, $p<0.0001$; GNP: 27.2 Monate vs. 10.2 Monate, $p<0.0001$; GEM: median survival not reached vs. 9.3 Monate, $p=0.006$).

Survival nach prä- und postoperativer Chemotherapie

Von allen resezierten Patienten erhielten 107 (59.7%) sowohl prä- als auch postoperative Chemotherapie. Dabei erhielten 46 GEM, 17 GNP und 13 FFX. Die mediane Dauer zwischen Resektion und Beginn der adjuvanten Therapie betrug dabei 63 Tage (IQR 53-96). Die Mehrheit der prä- und postoperativ chemotherapeutisch behandelten Patienten war zuvor mit FFX behandelt worden ($n=63$, 59%).

Unabhängig von der Art der präoperativ applizierten Chemotherapie resultierte eine reine postoperative Observation ohne adjuvante Therapie in einem medianen Survival von 30.1 Monaten und eine adjuvante Behandlung mit GEM in einem medianen Survival von 28.4 Monaten ($p=0.90$). Der Vergleich von postoperativer Observation und adjuvanten FFX (medianes Survival nicht erreicht) zeigte keinen Unterschied ($p=0.29$), während bei GNP vs. Observation ein Trend zu besserem Survival unter GNP erkennbar war (47.0 Monate; $p=0.06$). Bezüglich des disease-free Survivals (DFS) zeigten im Vergleich zu postoperativer Observation (medianes DFS 24.5 Monate) weder FFX (medianes DFS 32.8 Monate), $p=0.52$, noch GNP (medianes DFS 20.8 Monate, $p=0.13$), noch GEM (medianes DFS 21.7 Monate, $p=0.21$) signifikante Unterschiede.

2.1.4. Diskussion

Die präoperative Behandlung von Patienten mit LAPC/BRPC ist zu einem Eckpfeiler der Behandlung des PDAC geworden und eröffnet Patienten mit ansonsten palliativer Prognose einen Pfad zu potentiell kurativer Chirurgie. Erfreulicherweise zeigt eine steigende Anzahl an Studien, dass präoperative Chemotherapie bei diesen Patienten zu verbesserten Survival führt [13, 16, 24]. Ebenso wird präoperative Therapie bereits bei resektablen Patienten im Rahmen von Studien untersucht (NCT02919787, NCT01560949, NTR3709). Diese Daten führten zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung des LAPC/BRPCs, wobei noch kein eindeutiger Konsensus besteht, welche Therapie mit dem bestmöglichen Outcome assoziiert ist. In diesem Sinn zeigt diese Studie drei Kernergebnisse. Erstens ist eine Resektion bei LAPC/BRPC bei der großen Mehrheit der Patienten nach chemotherapeutischer Behandlung möglich. Zweitens ist FFX das einzige präoperative Therapieschema, das eine komplette pathologische Remission ermöglicht. Drittens könnte eine zusätzliche adjuvante Therapie mit GNP bei selektionierten Patienten zu einer weiteren Survival-Verbesserung führen.

Während FFX und GNP zu besseren Resektionsraten im Vergleich zu GEM führten, zeigte sich kein klarer Survivalunterschied zwischen den beiden potenteren Chemotherapieschemata. Jedoch waren alle Patienten, bei denen eine komplette pathologische Remission erzielt wurde, zuvor mit FFX behandelt worden. Ebenso war bei Patienten mit GNP eine erhöhte Rate an N2-Stadien auffällig, so dass möglicherweise FFX Vorteile gegenüber GNP bietet.

Interessanterweise war die Rate an klinischen relevanten Pankreasfisteln in dieser Studie nur halb so hoch wie in großen Meta-Analysen zu Patienten mit upfront surgery berichtet wird [11]. Dabei sind die Daten dieser Studie in Einklang mit anderen Untersuchungen zu Pankreasresektionen nach präoperativer Chemotherapie, die eine Rate an klinischen relevanten Pankreasfisteln zwischen 0 und 5.4% berichten. Bisher existiert keine experimentelle, mechanistische Erklärung für diese Verbesserung. Jedoch kann vermutet werden, dass eine präoperative Chemotherapie zu fibrotischen Veränderungen des Parenchyms führt und eine technisch einfachere Anastomose im Vergleich zum weichen Pankreas ermöglicht [5, 30].

Die ansteigende Zahl der Patienten mit LAPC/BRPC, die eine präoperative Chemotherapie erhalten, wirft immer häufiger die Frage auf, ob diese Patienten nach Resektion eine additive postoperative Chemotherapie erhalten sollten. Während eine adjuvante Behandlung nach upfront resection regelhaft empfohlen wird, ist diese Frage nach präoperativer Behandlung und Resektion nicht geklärt. Während die Survival-Daten dieser Studie keinen eindeutigen Schluss zulassen, bestand jedoch ungefähr bei der Hälfte der resezierten Patienten eine R1-Situation. Da diese Patienten häufig von einem verkürzten postoperativen Survival betroffen

sind [39], könnten sie möglicherweise von einer zusätzlichen adjuvanten Behandlung profitieren. Jedoch wird dies nur bei einer selektionierten Gruppe an Patienten mit günstigem Vorerkrankungsprofil möglich sein.

Auf Boden der zahlreichen zuletzt zu präoperativer Chemotherapie bei LAPC/BRPC veröffentlichten Daten kann spekuliert werden, dass eine solche Therapie dabei helfen könnte, auch im resektablen Stadium Patienten mit radiologisch okkulten Metastasen oder aggressiver Tumorbiologie zu selektionieren und vor einer onkologisch nicht sinnvollen Resektion zu bewahren. Jedoch gibt es auch umgekehrt Bedenken, dass Chemotherapie-assoziierte Toxizitäten eigentlich resektablen Patienten den Weg zur potentiell kurativen Resektion verwehren könnten. Dabei zeigen die Daten dieser Studie, dass selbst bei LAPC/BRPC nach präoperativer Behandlung circa 75% der Patienten reseziert werden können. Diese Resektionsrate steht im Einklang mit mehreren anderen Studien [16, 24] und könnte dabei helfen, potentielle Bedenken zu reduzieren.

Diese Studie hat mehrere Limitationen. Aufgrund der Inklusion von Daten aus mehreren Zentren können die Resektionskriterien variieren. Jedoch bietet das multizentrische Design klare Vorteile in Bezug auf Reproduzier- und Transferbarkeit. Zusätzlich besteht aufgrund der retrospektiven Datensammlung speziell bei präoperativer Chemotherapie das Risiko einer Selektion von verhältnismäßig gesunden Patienten. Diese Limitationen können natürlicherweise nur in einer prospektiven Studie überwunden werden.

2.1.5. Schlussfolgerung

Die präoperative Behandlung mit FFX und GNP bei LAPC/BRPC zeigt hohe Resektionsraten und ist mit verbessertem Survival bei diesen Patienten assoziiert. Bei Patienten mit günstigem Performance Status bietet FFX die Chance auf eine komplette pathologische Remission. Diese Behandlungsstrategien erfordern eine weitere Evaluation in prospektiven Studien.

2.2. Neoadjuvante Chemotherapie mit FOLFIRINOX oder Gemcitabine/nab-Paclitaxel bei älteren Patienten ist möglich und führt zu ähnlichen Ergebnissen im Vergleich mit jüngeren Patienten – Ergebnisse der RESPECT-Studie (Weniger et al, Surgical Oncology 2020)

2.2.1. Hintergrund

Insbesondere in Industrieländern wird erwartet, dass die Anzahl der alten Patienten sich deutlich in den nächsten drei Jahrzehnten erhöht [28]. Besonders zu betonen ist, dass die Mehrheit der Patienten wahrscheinlich älter als 70 Jahre ist, was die Gesundheitssysteme weltweit unter Druck und derzeit praktizierte Therapiealgorithmen auf die Probe setzen kann [1, 28]. Diese Patienten werden wahrscheinlich mehr Komorbiditäten mit sich bringen und

Anpassungen aktueller Therapieregime erfordern [22]. Während nun die Anzahl der alten, kränkeren Patienten zunimmt, geht der Trend bei der Therapie des Pankreaskarzinoms hin zu immer intensiveren Therapien [8]. Insbesondere ist heutzutage für Patienten mit grenzwertig resektablen oder lokal fortgeschrittenen Tumoren eine präoperative, neoadjuvante Therapie mit FOLFIRINOX oder Gemcitabine/nab-paclitaxel möglich [14]. Diese Therapie verhilft dabei einem größeren Anteil der Patienten zu einer potentiell kurativen Resektion. Jedoch sind diese mit einer erhöhten Rate an Grad III / IV Toxizitäten verbunden, was insbesondere bei älteren Patienten problematisch erscheint [7]. Daher ist es unerlässlich, den Effekt dieser Therapien bei älteren Patienten zu untersuchen. Folglich vergleicht diese Studie den Einfluss der präoperativen Chemotherapie bei Patienten die älter und jünger als 63 Jahre bzw. 70 Jahre waren.

2.2.2. Methoden

Daten von Patienten mit lokal fortgeschrittenen und grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen wurden retrospektiv von sechs verschiedenen Zentren aus vier verschiedenen europäischen Ländern mit Hilfe einer Online-Datenbank gesammelt. Nur Patienten, die ihren ersten Zyklus an präoperativer Chemotherapie vor Juni 2017 erhalten hatten und ein minimales Follow-Up von 12 Monaten hatten, wurden eingeschlossen. Neben demographischer und Tumorcharakteristika wurde Daten zur präoperativen Chemotherapie, Operation und postoperativen Survival gesammelt. Das Survival wurde von Beginn der präoperativen Chemotherapie an berechnet. Anschließend wurde die Patientenpopulation in Patienten aufgeteilt, die älter und jünger als der Median aller Patienten waren (63 Jahre, Vergleich 1). Zusätzlich wurde ein weiterer Vergleich mit Patienten gebildet, die älter und jünger als 70 Jahre waren (Vergleich 2).

2.2.3. Ergebnisse

Patienten-, operative und histologische Charakteristika

Insgesamt wurden 165 Patienten eingeschlossen. Der Altersmedian der gesamten Kohorte war 63 Jahre, wobei 89 Patienten jünger und 76 Patienten älter als 63 Jahre waren (Vergleich 1). In Vergleich 2 waren 132 Patienten jünger als 70 Jahre und 33 Patienten waren älter. In beiden Gruppen waren keine Unterschiede bezüglich Geschlecht, ASA-Score und radiologischem Tumor-Stadium vorhanden. In Vergleich 2 wurde Patienten, die älter als 70 Jahre häufiger Gemcitabine/nab-paclitaxel als FOLFIRINOX verabreicht ($p=0,005$), während in Vergleich 1 kein Unterschied vorlag ($p=0,063$). In Vergleich 1 79,8% der jüngeren Patienten kurativ reseziert und 75,0% der älteren Patienten ($p=0,575$). Weiterhin wurden keine Unterschiede bezüglich des Auftretens postoperativer Komplikationen Clavien-Dindo \geq III [6] ($p=0,099$), klinisch relevanter Pankreasfisteln (Grad B und C kombiniert, nach [4]), $p=0,546$)

und der Gabe adjuvanter Chemotherapie festgestellt ($p=0,852$) festgestellt. Ebenso bestanden für Komplikationen Clavien-Dindo \geq III ($p=1,000$) klinische relevante Pankreasfisteln ($p=1,000$) und der Rate an adjuvanter Chemotherapie ($p=0,491$) keine Unterschiede in Vergleich 2. Kurative Resektion wurden bei 77,3% der Patienten <70 Jahre erreicht und in 78,8% bei älteren Patienten ($p=1,000$). In beiden Vergleichen wurden keine Unterschiede bezüglich, T-, N-, oder R-Status festgestellt. Ebenso bestanden keine Unterschiede venöser, Lymphgefäß- oder Perineuralinvasion. Zusätzlich traten in keinem der beiden Vergleiche Unterschiede bezüglich der Anzahl der gegebenen Zyklen an präoperativer Chemotherapie auf.

Survival

In Vergleich 1 war das mediane overall Survival (OS) aller Patienten ≤ 63 Jahre (resezierte Patienten und Patienten ohne Resektion, intention to treat) 29 Monate, während dies 21 Monate in der Gruppe der Patienten >63 Jahre betrug ($p=0,323$). Nach Tumorresektion betrug das OS 36 Monate bei Patienten ≤ 63 Jahre und 28 Monate bei solchen Patienten, die älter als 63 Jahre waren ($p=0,328$). Dabei beeinflusste war das Survival weder bei Patienten, die jünger als 63 Jahre, noch bei denen, die älter als 63 Jahre waren, davon abhängig, ob FOLFIRINOX oder Gemcitabine /nab-paclitaxel verabreicht wurde. Die mediane Zeit von der Tumorresektion bis zum Auftreten eines Rezidivs war 22 Monate bei Patienten ≤ 63 Jahre und 19 Monate bei Patienten >63 Jahre ($p=0,581$).

In Vergleich 2 betrug das mediane OS 28 Monate bei Patienten ≤ 70 Jahre und 21 Monate bei Patienten >70 Jahre ($p=0,242$). Nach kurativer Chirurgie betrug das mediane OS 35 Monate bei Patienten ≤ 70 Jahre und 22 Monate bei Patienten > 70 Jahre ($p=0,132$). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 23 Monate bei Patienten ≤ 70 Jahre und 15 Monate bei Patienten >70 Jahre ($p=0,019$).

Zusätzlich wurde eine Cox-Regression durchgeführt, um den Einfluss des Alters auf das OS und PFS zu analysieren. Hier war das Patientenalter weder mit dem OS aller Patienten ($p=0,317$), noch dem resezierter Patienten assoziiert ($p=0,274$). Zusätzlich hatte die Art der gegebenen präoperativen Chemotherapie (FOLFIRINOX vs. Gemcitabine/nab-paclitaxel) keinen Einfluss auf das OS ($p=0,274$) oder PFS ($p=0,862$) der Patienten.

2.2.4. Diskussion

Ältere Patienten haben in der Regel mehr Komorbiditäten, mehr Komplikationen und ein zum Teil reduziertes postoperative Survival im Vergleich zu jüngeren Patienten mit Pankreaskarzinom. Interessanterweise hatten in einer Studie mit 370 Patienten, die ohne präoperative Chemotherapie ("upfront") reseziert wurden, Patienten >70 Jahre ein 5-Jahres-Survival von 14,1 %, während dies bei Patienten <55 Jahre 41,2% betrug [45]. Daher ist es von elementarer Bedeutung zu überprüfen, ob diese Ergebnisse im Setting einer

präoperativen Chemotherapie weiterhin bestehen, da hier das potentielle Morbiditätsrisiko angesichts toxischer Therapieregime deutlich erhöht ist. Im Gegensatz zu den für die „upfront resection“ publizierten Daten zeigt sich in dieser Studie kein relevanter Unterschied bezüglich des postoperativen Survivals älterer Patienten. Diese Unterschiede könnten durch die unterschiedlichen Morbiditätsraten nach „upfront resection“ und präoperativer Chemotherapie erklärbar sein. Hier verglich die Arbeitsgruppe aus Verona postoperative Komplikationen bei Patienten mit „upfront resection“ und präoperativer Chemotherapie [21]. Während die Rate aller Komplikationen unverändert war, war die Inzidenz Grad B/C Pankreasfisteln bei Patienten mit präoperativer Chemotherapie erniedrigt [21]. Diese Daten sind umso wichtiger, da postoperative Komplikationen das Gesamtüberleben nach Resektion von Pankreaskarzinomen erniedrigen [33]. Daher erscheint eine präoperative Vorbehandlung älterer Patienten unter Umständen sogar sinnvoll.

Da sowohl Gemcitabine/nab-paclitaxel als auch FOLFIRINOX mit erhöhten Raten an Grad III/IV Nebenwirkungen einhergehen, ist es wichtig zu überprüfen, ob dies ältere Patienten besonders betrifft [7]. Jedoch zeigte sich in dieser Studie kein Unterschied zwischen jüngeren und älteren Patienten. Daher kann argumentiert werden, dass Patienten nur aufgrund des numerischen Alters eine intensive Chemotherapie nicht vorenthalten werden sollte.

Diese Studie ist limitiert durch ihren retrospektiven Charakter, sowie reduzierte Patientenzahlen in den Subgruppenanalysen. Darüber hinaus kann ein gewisser Patientenselektionsbias bestehen, da für eine intensive Chemotherapie nur Patienten mit limitierten Komorbiditäten zugelassen werden können. Weiterhin ist es möglich, dass in den unterschiedlichen teilnehmenden Zentren die Patientenselektion regionalen Unterschieden unterlag.

2.2.5. Schlussfolgerung

Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass eine präoperative Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen möglich ist und in einem Survival resultiert, welches mit dem jüngerer Patienten vergleichbar ist. Angesichts der steigenden Zahl älterer Patienten sollte dies in zukünftigen prospektiven Studien dringend reflektiert werden.

2.3. Einfluss von Antibiotikatherapie auf das Survival nach Resektion von Pankreaskarzinomen (Weniger et al., Br J Surg 2020)

2.3.1. Hintergrund

Aktuelle Daten zeigen, dass 76% der Resektate von Pankreaskarzinomen bakterielle DNA enthalten, während nur 15% gesunder Pankreata bakteriell besiedelt sind [12]. Von diesen, den Tumor besiedelnden Bakterien bilden Gammaproteobakterien die größte Gruppe und sind fähig das Enzym Cytidineaminase zu exprimieren, das den Abbau von Gemcitabine ermöglicht [12]. Daten aus Mausmodellen zeigen, dass Quinolone den Einfluss von Gammaproteobakterien beim Kolonkarzinom unterbinden [12]. Dabei ist zu beachten, dass Quinolone neben antimikrobiellen auch antiproliferative Effekte haben. Quinolone inhibieren beim Pankreaskarzinom das Wachstum von MIA PaCa-2 Zellen durch Induktion eines S-Phase und G2- Zellzyklus Arrests [47]. Auf Basis dieser Daten wurde diese Hypothese aufgestellt, dass das im Gallengang vorhandene Mikrobiom das Survival von Patienten mit Pankreaskarzinomen beeinflusst und dass Quinolone diesen Effekt verändern können. Diese Hypothese wurde in einer bizenrischen, retrospektiven Untersuchung von Patienten mit präoperativ vorbehandelten Patienten mit Pankreaskopfkarzinomen untersucht, die alle vor Resektion einem Stenting des Gallenganges unterzogen worden.

2.3.2. Methoden

Nach Einholung des Einverständnisses der jeweiligen Ethikkommissionen wurden irreversibel anonymisierte Daten aus der Ludwig-Maximilians-Universität sowie dem Massachusetts General Hospital/Boston, USA ausgewertet. Die Datensammlung wurde auf zwischen Januar 2007 und Dezember 2017 behandelte Patienten mit grenzwertig resektablen (borderline resectable pancreatic cancer, BRPC) oder lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen (locally advanced pancreatic cancer, LAPC) mit Gallengangsstent begrenzt, die präoperativ chemotherapeutisch behandelt wurden und für die Kultur des Gallenganges vorhanden war. Dabei wurde das Mikrobiom der Galle durch die intraoperativ gewonnenen Gallengangabstriche beurteilt und die zugehörigen Resistenzmuster analysiert. Zusätzlich wurden die eingeschlossenen Patienten auf postoperative Quinolon- Behandlung gescreent. Dabei wurden alle Patienten als Quinolon-positiv gewertet, die zwischen der Operation und dem Ende des Follow-ups Quinolone erhalten hatten, unabhängig von der Art der Applikation (intravenös und oral), der Dosierung, der Dauer der Therapie und Indikation.

2.3.3. Ergebnisse

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 211 von 289 gescreenten Patienten eingeschlossen, mit einem mittleren Alter von 65 Jahren (SD 9,1) und einer medianen follow-up Dauer von 18,0 Monaten (IQR 9,0 -30,5). Von den eingeschlossenen Patienten waren 108 weiblich (51,2%) und der mediane BMI war 24,8 kg/m². Der Großteil der Patienten (n=146, 69,2%) hatte ein grenzwertig resektables Pankreaskarzinom, während der Rest einen lokal fortgeschrittenen Befund hatte.

Das mittlere Intervall zwischen Stenting des Gallenganges und Resektion lag bei 4,7 (SD 3,4) Monaten, ohne Unterschiede zwischen BRPC und LAPC (4,5 vs. 5,1 Monate, $p=0,389$).

Hohe Zahlen an biliären Keimen korrelieren mit schlechterem Überleben

Für diese Untersuchung wurde die Anzahl der unterschiedlichen Bakterien, die in Gallengangsabstrichen detektiert worden waren, mit dem progression-free survival der Patienten korreliert. Dabei hatten 10,0% der Patienten sterile Abstriche ($n=21$). Bei den Patienten mit positiven Abstrichen lag die mediane Anzahl der Gallengangskeime bei 3 (IQR 2-4). Eine erhöhte Anzahl an Keimen im Gallengang korrelierte dabei mit reduziertem PFS, sowohl in der linearen (-1,9 Monate/Spezies (95% CI -3,3 bis 0,5), $p=0,009$ als auch der Cox-Regression (HR 0,90 (95%CI 0,99 bis 0,82)).

Klebsiella pneumoniae ist mit reduziertem postoperativen Survival und größeren Tumoren assoziiert

Die unterschiedlichen, in Gallengangsabstrichen festgestellten Bakterien wurden analysiert und mit PFS, Tumorgröße (in mm) und Nodalstatus korreliert. Insgesamt wurden 48 unterschiedliche Bakterien gefunden, von denen nur *Klebsiella pneumoniae* mit reduziertem PFS assoziiert war (16,5 vs. 20,7 Monate, $p=0,032$, *K. pneumoniae* positive vs. *K. pneumoniae* negative Patienten). Patienten mit *K. pneumoniae* hatten größere Tumoren als *K. pneumoniae* negative Patienten (29,9 vs 23,7 mm, $p=0,003$). Keine Unterschiede bestanden bei Nodalstatus ($p= 0,101$), perineuraler Invasion ($p= 0,869$), vaskulärer Invasion ($p=0,881$), Verhältnis von Patienten mit BRPC und LAPC ($p=0,877$), Tumorstadium ($p=0,560$) und R-Status ($p=0,415$). Weiterhin bestand kein Unterschied bei Morbidität und Mortalität. Weder bei Komplikationen \geq Clavien-Dino IIIa (11,0 vs. 15,9%, $p=0,409$), noch bei der 30-Tages Mortalität (0 vs 0,7%, $p=0,999$).

Klebsiella pneumoniae korreliert mit dem Benefit von adjuvantem Gemcitabine

Im Folgenden wurde der Einfluss von adjuvantem Gemcitabine auf das Survival von *K. pneumoniae* positiven Patienten untersucht. Bei *K. pneumoniae* positiven Patienten war adjuvantes Gemcitabine nicht mit einer Verbesserung des PFS im Vergleich zu postoperativer Observation verbunden (21 vs 43 Patienten; 19,5 vs 13,2 Monate; $p= 0,137$). Jedoch zeigten *K. pneumoniae* negative Patienten ein verbessertes PFS mit adjuvantem Gemcitabine im Vergleich zu bloßer Observation ((40 vs. 80 Patienten; 26,2 vs. 15,3 Monate; $p= 0,039$). Diese Effekte waren nicht in Bezug auf das Overall Survival evident.

Postoperative Quinolone-Therapie ist mit verbessertem postoperativen Survival sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei Klebsiella pneumoniae positiven Patienten verbunden

Postoperativ erhielten 104 Patienten Quinolone und 106 erhielten keine Quinolone-Therapie. In der Gesamtpopulation waren Quinolone mit verbessertem OS (48,8 vs. 26,2 Monate; $p=0,006$) und PFS (21,1 vs. 17,0 Monate; $p=0,040$) verbunden. Bei *K. pneumoniae* positiven Patienten war eine Therapie mit Quinolonen mit verbessertem OS (35 vs. 38 Patienten; Median nicht erreicht vs. 18,8 Monate; $p=0,028$), aber nicht PFS (16,8 vs. 14,6 Monate; $p=0,164$) verbunden. In der *K. pneumoniae* negativen Gruppe waren diese Unterschiede nicht vorhanden. Patienten mit Quinolone-empfindlichen *K. pneumoniae* hatten ein besseres PFS als die Patienten mit Quinolone-resistenten *K. pneumoniae* (60 vs. 13 Patienten; 18,8 vs. 9,1 Monate; $p=0,001$). Keine Unterschiede bestanden beim OS.

Multivariable Analyse

In der univariablen Analyse waren die TumorgroÙe, der Nodal- und R-Status, *K. pneumoniae*, Quinolone und adjuvantes Gemcitabine mit dem PFS signifikant assoziiert. Diese Faktoren wurden in eine multivariable Cox-Regression inkludiert. Hier zeigten neben adjuvantes Gemcitabine, der TumorgroÙe, dem Nodal- und R-Status, *K. pneumoniae* ($p=0,048$) und Quinolone ($p=0,029$) eine signifikante Assoziation mit dem PFS

2.3.4. Diskussion und Schlussfolgerung

Neoadjuvante Therapiekonzepte gewinnen bei Patienten mit BRPC/LAPC immer grÙoÙere Bedeutung [16]. Jedoch machen sie ein präoperatives Stenting des Gallenganges notwendig, was das biliäre Mikrobiom verändert [34]. Dies ist von umso grÙoÙerer Bedeutung, als dass gezeigt werden konnte, dass das intratumorale Mikrobiom die antitumorale Immunabwehr und das Langzeitüberleben beeinflusst [32]. In einer experimentellen Arbeit hatten KPC-Mäuse, denen Stuhl von Langzeitüberlebenden des PDAC transplantiert wurde, mehr intratumorale CD8+ Zellen als die Mäuse, die Stuhl von Kurzzeitüberlebenden erhalten hatten. Daneben zeigten keimfreie Ptf1aCre, LSL-KrasG12D (KC – Mäuse eine verlangsamte Tumorprogression [32] und orale Antibiotikagabe reduzierte die Tumormasse bei Ptf1aCre, LSL-KrasG12D, Trp53R172H (KPC)-Mäusen [31]. Angesichts steigender Patientenzahlen mit neoadjuvanter Therapie und dem wachsenden Verständnis des Mikrobioms ist es daher notwendig, den Einfluss des Mikrobioms in der klinischen Praxis zu überprüfen.

Diese Arbeit zeigt nun drei Hauptergebnisse. Erstens korreliert die Anzahl der Pathogene im Gallengang invers mit dem PFS: Zweitens ist *K. pneumoniae* möglicherweise in entscheidender Weise mit dem Therapieerfolg von adjuvantes Gemcitabine verknüpft und könnte zukünftig bei der Wahl der adjuvanten Therapie eine wichtige Entscheidungshilfe sein. Drittens könnte eine

antibiotische Therapie mit Quinolonen möglicherweise das Überleben von Patienten mit PDAC verlängern.

Interessanterweise zeigen kürzlich publizierte Daten, dass eine erhöhte intratumorale bakterielle Biodiversität mit verbessertem Survival verbunden ist, während die Daten dieser Studie zeigten, dass eine erhöhte biliäre bakterielle Biodiversität mit erniedrigtem Survival assoziiert ist. In diesem Zusammenhang könnte die lokale biologische Nische möglicherweise entscheidenden Einfluss auf die Komposition des Mikrobioms und dessen Einfluss auf das Survival haben. Jedoch wurde klar gezeigt, dass das Mikrobiom des Dünndarmes das des Tumors beeinflusst. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass es zwischen dem biliären und tumoralen Mikrobiom zumindest Kommunikation geben könnte [32]. Während der Zusammenhang zwischen der bakteriellen Biodiversität und dem Survival komplex zu sein scheint, zeigen die Daten dieser Arbeit einen klaren Zusammenhang zwischen dem Nachweis von *K. pneumoniae* in Gallengangsabstrichen und reduziertem postoperativen Survival. Genauso zeigten *K. pneumoniae*-positive Patienten keinen Survival-Benefit nach adjuvantem Gemcitabine. Diese Daten werden dadurch untermauert, dass *K. pneumoniae* als Mitglied der Gammaproteobakterien die Cytidineaminase exprimieren kann, ein Enzym, das den Abbau von Gemcitabine ermöglicht [12]. Zusätzlich war die Tumorgröße ausschließlich mit dem Auftreten von *K. pneumoniae* korreliert. Dies suggeriert, dass neben der Interaktion mit Gemcitabine noch weitere, präoperative Effekte vorhanden sein könnten. Aufgrund dieser Daten ist es wichtig, Mittel zu identifizieren, mit denen der biologische Einfluss von *K. pneumoniae* moduliert werden kann. Dabei sind Quinolone weitverbreitete Antibiotika, die zur Behandlung von Infekten mit Enterobakterien eingesetzt werden. Quinolone entfalten ihre Wirkung durch Hemmung bakterieller und menschlicher Topoisomerasen, Enzyme die für die DNA Transkription und deren „Supercoiling“ wichtig sind. Dies gibt ihnen sowohl antimikrobielle wie auch antitumorale Eigenschaften [10].

Während diese Studie zwar durch ihre retrospektive Natur und der Untersuchung ausschließlich des Gallenganges zu einem Zeitpunkt limitiert ist, deuten die Daten jedoch auf einen relevanten Einfluss des Mikrobioms hin und könnten dabei helfen individualisierte Therapieentscheidungen in Zukunft zu treffen.

2.4. Optimierung der Rekonvaleszenz nach hepatopankreatobiliären Eingriffen (Weniger, Boerner et al., Int J Surg 2021)

2.4.1. Hintergrund

Aktuelle Daten zeigen, dass Verbesserungen der postoperativen Erholung zu reduzierter Morbidität, verkürzten Verweildauern und damit auch reduzierten Kosten führen [38]. Eine

Möglichkeit die Verweildauer zu verkürzen, besteht in der Ausnutzung von Placeboeffekten. Dabei werden Placeboeffekte als alle Effekte zusammengefasst, die nicht mit der medizinischen Intervention zu tun haben. Während Placeboeffekte in klinischen Studien häufig als Ausdruck eines Versagens der experimentellen Therapie interpretiert werden, können sie auch als Ausdruck davon interpretiert werden, dass neben dem Einfluss der medizinischen Maßnahme noch weitere Effekte bestehen. So konnte gezeigt werden, dass Placeboeffekte pharmakologische Signalwege imitieren. In einer randomisierten, prospektiven Studie (n=229 Patienten) zeigten Patienten, die zuvor auf Opiate konditioniert worden waren, eine Schmerzreduktion unter Placebo, was durch Gabe von Naloxon aufgehoben werden konnte [2]. Daher sollen in dieser Studie Placeboeffekte und deren Einfluss auf die postoperative Verweildauer untersucht werden. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass Patienten, denen präoperativ eine kurze Verweildauer genannt wird, sich schneller erholen, als solche, denen eine längere Verweildauer genannt wird.

2.4.2. Methoden

Es wurde nun eine single-center, prospektiv-randomisierte Studie (Studienregisternummer DRKS 00011680) nach Zustimmung der Ethikkommission der LMU München (Beschlussnummer #167-16) durchgeführt. Es wurden Patienten eingeschlossen, für die 1) älter als 18 Jahre waren, 2) für eine offene Major-Leberresektion (≥ 4 Segmente) geplant war. Ausschlusskriterien bestanden in 1) ECOG-Status >1 , 2) psychiatrische Erkrankungen, 3) Alkoholabusus. Patienten wurden nach Einschluss wieder aus der Studie ausgeschlossen (Drop-out), wenn Komplikationen $> \text{Clavien-Dindo IIIa}$ auftraten [6]. Die Patienten wurden nach Gabe ihres schriftlichen Einverständnisses eingeschlossen und wurden darüber informiert, dass ihre Erwartungen bezüglich der Länge ihres postoperativen Aufenthaltes analysiert würden. Nach Randomisierung wurde den Patienten am Tag vor der OP ein standardisiertes Video gezeigt, in dem in Abhängigkeit von der Randomisierung entweder eine Verweildauer von 7-10 Tagen (kurzer Arm) oder 12-16 Tagen (langer Arm) nach OP genannt wurde. Mit Ausnahme dieser Information waren die Videos gleich. Um diskordante Informationen an den Patienten zu vermeiden, waren die behandelnden Ärzte über die Studiengruppe des Patienten informiert. Ein Studienarzt zeigte das jeweilige Video nochmals nach Rückkehr auf die Normalstation („Reinforcement“). Darüber hinaus war das Management der Patienten gleich und folgte einer klinikinternen SOP.

Primärer Endpunkt war das Erreichen zuvor definierter Entlasskriterien. Diese objektiven Entlasskriterien wurden als compound Parameter zusammengefasst und bestanden aus 1) Keine Komplikationen $> \text{CD IIIa}$, 2) suffiziente Schmerzkontrolle nur mit oralen Analgetika, 3) erster postoperativer Stuhlgang, 4) Toleranz fester Nahrung, 5) Mobilisierung wie präoperativ. Sekundärer Endpunkt war das Erreichen Patienten-orientierter Entlasskriterien, diese

bestanden aus den Punkten 1-5 sowie zusätzlich 6) der Akzeptanz der Entlassung durch den Patienten. Die tatsächliche Verweildauer wurde als sekundärer Endpunkt definiert. Zusätzlich wurden psychologische Fragebögen ausgehändigt, die das Verhältnis der Patienten zu ihrer Gesundheit einordnen sollten.

2.4.3. Ergebnisse

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 143 Patienten gescreent, von denen 84 Patienten eingeschlossen werden konnten. Davon fielen 51 Patienten aus der Studie, so dass letztlich 33 Patienten untersucht werden konnten.

Kürzere Zeit bis zur Erfüllung der objektiven Entlasskriterien im kurzen Studienarm

Die Patienten im kurzen Studienarm erreichten die objektiven Entlasskriterien nach 8.39 postoperativen Tagen (SD 3.60), während Patienten im langen Arm 12.73 Tage benötigten (SD 3.43) ($p=0.001$). Die Patienten-orientierten Entlasskriterien wurden nach 8.67 Tagen (SD 2.68) im kurzen Arm und 15.2 Tagen im langen Arm (SD 4.35) erreicht ($p<0.001$).

Schnellere klinische Erholung im kurzen Studienarm

Patienten im kurzen Arm waren schneller frei von intravenösen Analgetika (6.89 (SD 2.74) vs. 9.80 (SD 3.59) Tage, $p=0.013$), hatten früher ihren ersten Stuhlgang (4.00 (SD 2.14) vs. 6.13 Tage (SD 2.30), $p=0.010$), waren früher kostaufgebaut (5.06 (SD 2.94) vs. 10.04 (SD 3.58) Tage, $p < 0.001$), und waren schneller mobilisiert (5.39 (SD 3.29) vs. 10.93 (SD 4.48) Tage, $p < 0.001$). Kein Unterschied bestand in der Zeit bis Erreichen von Komplikationsfreiheit (\leq CDIIIa) (8.28 (SD 3.82) Tage, vs. 8.67 (SD 4.14) Tage ($p=0.564$))

Kürzerer Krankenhausaufenthalt im kurzen Studienarm

Patienten im kurzen Studienarm blieben im Median 12.00 Tage stationär (IQR 8-16) und Patienten im langen Arm verließen das Krankenhaus im Median nach 19.3 (IQR 14-26) Tagen ($p=0.008$).

Unterschiedlicher Einfluss von Selbstwirksamkeit und Gesundheit als Wert auf die Rekonvaleszenz

In der univariablen linearen Regression zeigte sich, dass die Selbstwirksamkeitsüberzeugung der Patienten eine kürzere Zeit bis zur Erfüllung der objektiven Entlasskriterien vorhersagte ($p=0.048$; $R^2=0.12$). Im Kontrast dazu, hatten Patienten, die ihrer Gesundheit einen hohen Wert zumaßen, eine verlängerte Zeit bis zur Erfüllung der objektiven Entlasskriterien ($p=0.049$;

$R^2=0.17$). Keine Korrelation bestand mit dem Ehestatus, der erwarteten Versorgungssituation daheim, und den Vorerkrankungen.

Multivariable Analyse

In einem zweiten Schritt wurden alle im univariablen Modell signifikanten Prädiktoren der Zeit bis zur Erfüllung der objektiven Entlasskriterien einer multivariablen Analyse unterzogen (Studienarm, präoperative Selbstwirksamkeitsüberzeugung, Gesundheit als Wert). Sowohl der Studienarm ($p=0.001$), als auch die präoperative Selbstwirksamkeitsüberzeugung ($p=0.009$) und Gesundheit als Wert ($p=0.048$) blieben signifikante Prädiktoren, auch nach Einbeziehung der Vorerkrankungen.

2.4.4. Diskussion

Insbesondere in der Chirurgie ist die Arzt-Patienten-Interaktion durch starke psychologische Faktoren, wie beispielsweise das Vertrauen in den Chirurgen sowie die Invasivität des Eingriffs, charakterisiert. Diese können sich sowohl positiv als auch negativ auf das Patientenoutcome auswirken. Unklar ist, wie diese Faktoren therapeutisch genutzt und im Sinne der Patienten angewendet werden können. Interessanterweise zeigte eine Meta-Analyse von 53 randomisierten chirurgischen Studien, dass bei drei Viertel der Studien Verbesserungen der Patientenoutcomes auch im Placebo-Arm auftraten und diese sich in der Hälfte der Studien nicht vom therapeutischen Arm unterschieden [43]. Auf Basis dieser Daten kann daher angenommen werden, dass Placebo-Effekte in der Chirurgie vorkommen. Weiterhin ist es wichtig, zu evaluieren, wie diese therapeutisch nutzbar gemacht werden können.

Diese Studie zeigt nun drei Kernergebnisse. Erstens beeinflusst die Erwartung der Patienten an ihre Verweildauer die Zeit bis zur klinischen Erholung. Zweitens beeinflussen diese Erwartungen auch vegetative Funktionen, wie die Zeit bis zum ersten Stuhlgang. Drittens können diese Erwartungen durch die behandelnden Kliniker genutzt werden. Diese Modulierung von Patientenerwartungen an die Behandlung ist in der Schmerztherapie gut untersucht. Eine Meta-Analyse von 27 Studien zeigte hier, dass eine solche Veränderung der Erwartung durch entweder verbale Suggestion, Konditionierung oder sogenannte mental imagery die Effektivität analgetischer Therapie verbessern kann. So zeigte sich auch in dieser Studie eine frühere Freiheit von intravenösen Schmerzmitteln im kuren Arm, was möglicherweise durch die Erwartung der Patienten an eine kürzere Verweildauer bedingt war. Interessanterweise zeigten Patienten, die ihrer Gesundheit einen hohen Wert beimaßen, eine verlangsamte postoperative Erholung. Dies könnte darin begründet sein, dass diese Patienten aus Sorge um die ihnen wichtige Gesundheit eine weniger optimistische, weniger zukunftsorientierte Herangehensweise an ihre Rekonvaleszenz zeigten.

Diese Studie ist dadurch limitiert, dass die behandelnden Ärzte über die Studiengruppe der Patienten informiert waren, um einheitliche Informationen bezüglich der Länge des Aufenthalts an den Patienten zu gewährleisten. Weiterhin könnten die Patienten möglicherweise dem Hawthorne Effekt unterlegen haben, bei dem das alleinige Wissen, beobachtet zu werden, das Verhalten der Patienten oder Probanden ändert. Jedoch waren beide Gruppen diesem Effekt gleichermaßen ausgesetzt. Zusätzlich wurde zur Vermeidung eines sogenannten performance bias die eigentliche Verweildauer nur als sekundärer Endpunkt festgelegt.

2.4.5. Schlussfolgerung

Die Erwartung der Patienten an ihre Verweildauer beeinflusst die Zeit bis zur postoperativen Rekonvaleszenz. Das Ausnutzen dieses Umstandes ist eine einfache und effektive Methode, um Patientenoutcomes zu verbessern.

2.5. Verbesserung des Survivals nach Resektion von Pankreaskarzinomen unabhängig von der adjuvanten Chemotherapie- Meta-regression (Weniger et al., Eur J Surg Oncol 2020)

2.5.1. Hintergrund

Bevölkerungs-basierte Daten zeigen, dass Patienten mit PDAC immer noch eine schlechte Prognose haben, die sich seit 40 Jahren nicht geändert hat [41]. Jedoch profitieren bestimmte Patientengruppen aktuell von Verbesserungen sowohl der palliativen als auch der (neo-) adjuvanten Chemotherapie [25, 37]. Ebenso besteht Konsens, dass die chirurgische Resektion das Überleben der Patienten im Vergleich zur reinen Chemotherapie verbessert [27].

Während eine Vielzahl an Studien zeigen konnte, dass schrittweise Veränderungen der adjuvanten Chemotherapie das Survival der Patienten nach Resektion verbessern, wurde dies für chirurgisch-technische Optimierungen und Verbesserungen der onkologischen Resektionstechnik noch nicht demonstriert. In diesem Zusammenhang hat die Chirurgie des PDAC wichtige Schritte hin zu mehr Radikalität und Resektion von zuvor nicht-resektablen Tumoren unternommen.

Sowohl Single- [3, 35, 46], als auch Multi-center [20], ebenso wie Populations-basierte Studien [26] deuten auf eine Verbesserung des postoperativen Survival von Patienten mit PDAC in den letzten 30 Jahren hin. Jedoch sind diese Ergebnisse aufgrund von Veränderungen der adjuvanten Chemotherapie im Laufe der Zeit nicht eindeutig verwertbar. Daher war es Ziel dieser Studie zu klären, ob das postoperative Survival nach Resektion von PDAC sich unabhängig von der adjuvanten Chemotherapie verbessert hat. Folglich wurde eine Meta-

Regression durchgeführt, die untersucht ob das postoperative Survival Zeit-abhängigen Effekten in randomisiert-kontrollierten Studien zur adjuvanten Chemotherapie unterliegt. Dabei wurde die Untersuchung auf Patienten ohne Chemotherapie und Patienten mit Gemcitabine fokussiert.

2.5.2. Methoden

Im Rahmen dieser Meta-Regression wurde eine systematische Analyse von MEDLINE/PubMed mit den Suchbegriffen "pancreatic cancer", "pancreatic ductal adenocarcinoma", "adjuvant chemotherapy", "postoperative chemotherapy", und "randomized trial" durchgeführt. Eingeschlossen wurden nur Studien, die Daten zu prospektiv-randomisierten Studien zur adjuvanten Chemotherapie nach Resektion von PDAC enthielten und nach dem 01.01.1997 publiziert wurden. Im Folgenden wurden nur Daten zu Patienten ohne Chemotherapie und Daten zu Patienten mit adjuvanten Gemcitabine extrahiert. Das mediane Jahr des Studieneinschlusses wurde notiert und das Ein-, Zwei-, und Fünfjahres-Survival als Zielgrößen dieser Studie festgelegt. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 24 und Graph Pad Prism Version 8.1.1 durchgeführt und generalisierte lineare Modelle verwendet, um den Einfluss des Jahres des Studieneinschlusses auf das Patientenoutcome zu untersuchen.

2.5.3. Ergebnisse

Eingeschlossene Studien und Patientencharakteristika

Die systematische Durchsichtung der Literaturdatenbanken ergab 153 Artikel, von denen 117 ausgeschlossen wurden. Am Ende blieben 13 Studien übrig, die die Einschlusskriterien erfüllten. Davon verglichen drei eine reine postoperative Observation (keine Chemotherapie) mit einer anderen adjuvanten Therapie als Gemcitabine, zwei verglichen adjuvantes Gemcitabine mit postoperativer Observation und acht Studien verglichen adjuvantes Gemcitabine mit einer anderen Therapie. Das mediane Jahr des Studieneinschlusses reichte von 1996 bis 2003 für postoperative Observation und von 2001 bis 2015 für adjuvantes Gemcitabine.

Insgesamt wurden 2469 Patienten eingeschlossen, von denen 554 eine alleinige postoperative Observation erhielten. Die verbleibenden 1915 Patienten wurden mit adjuvanten Gemcitabine behandelt. Weder die Tumorgröße (mm) ($p=0,72$), das T-Stadium (T1/2 vs. T3/4, $p=0,20$), noch der R-Status (R0 vs. R1, $p=0,11$) korrelierten mit dem Jahr des Studieneinschlusses. Studien aktuelleren Datums zeigte vermehrt Lymphknotenmetastasen (N0 vs. N+, $p=0,04$).

Survival

Das mediane Survival verbesserte sich sowohl bei Patienten mit reiner Observation als auch bei Patienten mit adjuvantem Gemcitabine im Lauf der Zeit. Dabei stieg das mediane Überleben bei reiner Observation von 15,8 Monaten 1996 zu 18,4 Monaten im Jahr 2003 ($p=0,01$). Patienten mit adjuvantem Gemcitabine zeigten ein medianes Überleben von 22,8 Monaten 2001 und 35,0 Monate 2015 ($p<0,001$).

Ebenso zeigten sich Verbesserungen des Ein- und Zweijahresüberleben für beide Gruppen. Das Einjahresüberleben verbesserte sich bei den Patienten mit reiner Observation von 65% 1996 zu 75% 2003 ($p=0,01$) und von 72% 2011 zu 87% 2015 bei Patienten mit adjuvantem Gemcitabine ($p<0,001$). Das Zweijahresüberleben stieg von 25% 1996 auf 40% 2003 bei Patienten mit Observation ($p<0,001$) und von 41% 2011 auf 49% 2015 bei Patienten mit adjuvantem Gemcitabine ($p=0,056$).

Keine statistisch signifikanten Veränderungen waren in Bezug auf das Fünfjahresüberleben evident. Dieses war bei Patienten mit Observation 0% 1996 und 11% 2003 ($p=0,32$). Bei Patienten mit adjuvantem Gemcitabine waren dies 20,7% 2011 und 16,3% 2011, wobei keine Fünfjahresdaten für 2015 verfügbar waren ($p=0,77$).

2.5.4. Diskussion

Das Langzeitüberleben von Patienten mit PDAC hängt entscheidend von der chirurgischen Resektion ab. Dabei kann aktuell zusammen mit adjuvanter Chemotherapie ein 5-Jahres-Überleben von 28.8 % erreicht werden [8, 25]. Im Vergleich war dies 0% im Jahr 1975, wo die Chirurgie darüber hinaus noch keinen Überlebensvorteil gegenüber der palliativen Therapie bot [36].

In den vergangenen Jahrzehnten sind Veränderungen der Chemotherapie und ihre Auswirkungen auf das Patientensurvival häufig randomisiert-kontrolliert untersucht worden, während diese Daten für Veränderungen der Chirurgie in der Regel fehlen. Den Einfluss der Chirurgie auf das Patientensurvival zu untersuchen wird dadurch erschwert, dass der Effekt der Chirurgie nicht nur von dem Eingriff selbst, sondern auch von der Qualität der perioperativen Behandlung abhängt. Teilweise konnten Populations-basierte Studien Verbesserungen des postoperativen Survivals von Patienten mit PDAC feststellen [26], Veränderungen der adjuvanten Chemotherapie sind jedoch offensichtliche Störgrößen, die die Interpretation erschweren. Daher war Ziel dieser Studie, diesen Bias durch Untersuchung der unbehandelten Kontrollgruppen und mit Gemcitabine behandelten Patienten in prospektiv-randomisierten Studien zu überwinden.

Interessanterweise verbesserte sich in beiden Gruppen im Lauf der Zeit das Ein- und Zweijahresüberleben, während das Langzeitüberleben in etwa gleich blieb. Dies kann als Indikator dafür interpretiert werden, dass die postoperative Morbidität und Mortalität durch Verbesserungen der Chirurgie reduziert werden konnte.

Es ist daher wichtig, zu erörtern, woher diese Verbesserungen des Survivals stammen könnten. Während der untersuchten Zeiträume wurden dabei mehrere wichtige Veränderungen der Pankreaschirurgie beschrieben. Zum einen eröffnete die Einführung der Somatostatinanaloga in der Pankreaschirurgie die Möglichkeit, die Inzidenz der postoperativen Pankreasfistel zu reduzieren [15]. Weiterhin wurden im Untersuchungszeitraum Bemühungen angestoßen, Patienten vermehrt in Zentren mit hoher Fallzahl und Expertise zu operieren [23]. Dies hat entscheidenden Einfluss auf die postoperative Mortalität [23]. Weiterhin haben in der untersuchten Zeitspanne verbesserte Diathermie-Geräte, Verbesserungen der Resektions- und Anastomosentechniken und Optimierungen der Resektionsstrategie Einzug in der Pankreaschirurgie gehalten [17, 29, 44].

Zwar muss erwähnt werden, dass die eingeschlossenen Studien onkologischer Natur sind und keine Details über die Eingriffe preisgeben, jedoch bleibt insbesondere in der Gruppe der Patienten ohne Chemotherapie die Chirurgie als einziger Einflussfaktor übrig. Daher ist durchaus plausibel, dass Optimierungen der Pankreaseingriffe im Laufe der Jahre das Patientensurvival verbessert haben.

2.5.5. Schlussfolgerung

Das Überleben nach Resektion des PDAC verbesserte sich signifikant in den letzten 20 Jahren, selbst dann, wenn die Patienten keine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Verbesserungen der Resektionen selbst sowie der perioperativen Behandlung erscheinen die einzig plausible Erklärung für dieses Phänomen zu sein. Trotz dieser Bemühungen ist das Langzeitüberleben auch von anderen Faktoren abhängig. Daher sind weiterhin Verbesserungen der prä- und postoperativen Therapie notwendig, um den Patienten eine bessere Prognose zu ermöglichen.

3. Diskussion

Während in onkologischen Studien schrittweise Verbesserungen des Survivals durch unterschiedlicher Substanzen oder Therapiestrategien untersucht werden können, wird der Einfluss chirurgischer Veränderungen auf das Survival nur selten untersucht. Zusätzlich ist die Randomisierung bezüglich unterschiedlicher Resektionsverfahren häufig ethischen Limitationen unterworfen. Dennoch werden jedes Jahr unzählige Arbeiten veröffentlicht, die Verbesserungen der Chirurgie untersuchen.

So konnte verbesserte sich das Survival in den Kontrollgruppen der randomisierten-prospektiven Studien zur adjuvanten Chemotherapie in Abhängigkeit von der Zeit, was als Zeichen einer sich stetig verbessernden Chirurgie interpretiert werden kann. Dies kann, wie bereits zuvor diskutiert, beispielsweise an zunehmenden Anstrengungen zur Zentralisierung von Pankreaschirurgie liegen. Zusätzlich ist es aber möglich, dass Verbesserungen

perioperativer Therapiealgorithmen zu verbesserten Ergebnissen beitragen. So konnte in der hier inkludierten SPEED-Studie randomisiert-prospektiv gezeigt werden, dass die Erwartung eines kürzeren Krankenhausaufenthaltes in messbar schnellerer postoperativer Rekonvaleszenz resultiert. Diese und andere Maßnahmen tragen mutmaßlich in der Summe dazu bei, dass Patienten das Krankenhaus früher verlassen, weniger postoperative Komplikationen erleiden und somit ein verbessertes Gesamtsurvival haben.

Weiterhin zeigten die letzten Jahre einen immer stärker werdenden Trend zur neoadjuvanten Behandlung von Patienten mit Pankreaskarzinom, nicht nur von lokal fortgeschrittenen oder grenzwertig resektablen Befunden, wie in den hier eingeschlossenen Arbeiten untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass FOLFIRINOX als einziges Therapieregime mit einer complete pathological response assoziiert ist. Weiterhin sind diese Therapieschemata auch bei älteren Patienten mit onkologischen Ergebnissen verbunden, die denen jüngerer Patienten ähnlich sind.

Die zunehmende Bedeutung des Mikrobioms reflektieren die hier gezeigten Ergebnisse zu *Klebsiella pneumoniae* in intraoperativen Gallengangsabstrichen. Der Einfluss dieses Bakteriums auf die adjuvante Therapie mit Gemcitabine lässt vermuten, dass noch weitere Interaktionen des Mikrobioms mit onkologischen Therapeutika existieren, was bei zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollte.

4. Literatur

1. Aboderin, I.A.G. and J.R. Beard, *Older people's health in sub-Saharan Africa*. Lancet, 2015. **385**(9968): p. e9-e11.
2. Amanzio, M. and F. Benedetti, *Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems*. J Neurosci, 1999. **19**(1): p. 484-94.
3. Barugola, G., et al., *Time trends in the treatment and prognosis of resectable pancreatic cancer in a large tertiary referral centre*. HPB (Oxford), 2013. **15**(12): p. 958-64.
4. Bassi, C., et al., *The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After*. Surgery, 2017. **161**(3): p. 584-591.
5. Christians, K.K., et al., *Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm?* Oncologist, 2014. **19**(3): p. 266-74.
6. Clavien, P.A., et al., *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg, 2009. **250**(2): p. 187-96.
7. Conroy, T., et al., *FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer*. N Engl J Med, 2011. **364**(19): p. 1817-25.
8. Conroy, T., et al., *FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer*. N Engl J Med, 2018. **379**(25): p. 2395-2406.
9. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
10. Dorman, C.J., *DNA supercoiling and transcription in bacteria: a two-way street*. BMC Mol Cell Biol, 2019. **20**(1): p. 26.
11. Eshmuminov, D., et al., *Systematic review and meta-analysis of postoperative pancreatic fistula rates using the updated 2016 International Study Group Pancreatic Fistula definition in patients undergoing pancreatic resection with soft and hard pancreatic texture*. HPB (Oxford), 2018. **20**(11): p. 992-1003.
12. Geller, L.T., et al., *Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine*. Science, 2017. **357**(6356): p. 1156-1160.
13. Gemenetzi, G., et al., *Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection*. Ann Surg, 2019. **270**(2): p. 340-347.
14. Gillen, S., et al., *Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages*. PLoS Med, 2010. **7**(4): p. e1000267.
15. Gurusamy, K.S., et al., *Somatostatin analogues for pancreatic surgery*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(4): p. CD008370.
16. Hackert, T., et al., *Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients*. Ann Surg, 2016. **264**(3): p. 457-63.
17. Hackert, T., et al., *Uncinate process first--a novel approach for pancreatic head resection*. Langenbecks Arch Surg, 2010. **395**(8): p. 1161-4.
18. He, J., et al., *Is a Pathological Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiation Associated With Prolonged Survival in Patients With Pancreatic Cancer?* Ann Surg, 2018. **268**(1): p. 1-8.
19. Javed, A.A., et al., *Outcome of Patients with Borderline Resectable Pancreatic Cancer in the Contemporary Era of Neoadjuvant Chemotherapy*. J Gastrointest Surg, 2019. **23**(1): p. 112-121.

20. Kuroda, T., et al., *Improvement of long-term outcomes in pancreatic cancer and its associated factors within the gemcitabine era: a collaborative retrospective multicenter clinical review of 1,082 patients*. BMC Gastroenterol, 2013. **13**: p. 134.
21. Marchegiani, G., et al., *Neoadjuvant Therapy Versus Upfront Resection for Pancreatic Cancer: The Actual Spectrum and Clinical Burden of Postoperative Complications*. Ann Surg Oncol, 2018. **25**(3): p. 626-637.
22. Marengoni, A., et al., *Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature*. Ageing Res Rev, 2011. **10**(4): p. 430-9.
23. McPhee, J.T., et al., *Perioperative mortality for pancreatotomy: a national perspective*. Ann Surg, 2007. **246**(2): p. 246-53.
24. Michelakos, T., et al., *Predictors of Resectability and Survival in Patients With Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX*. Ann Surg, 2019. **269**(4): p. 733-740.
25. Neoptolemos, J.P., et al., *Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. Lancet, 2017. **389**(10073): p. 1011-1024.
26. Nienhuijs, S.W., et al., *Nationwide improvement of only short-term survival after resection for pancreatic cancer in the Netherlands*. Pancreas, 2012. **41**(7): p. 1063-6.
27. Oettle, H., et al., *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial*. JAMA, 2013. **310**(14): p. 1473-81.
28. Organization, W.H., *World report on ageing and health*. 2015.
29. Pessaux, P., et al., *Preliminary experience with the hanging maneuver for pancreaticoduodenectomy*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(9): p. 1006-10.
30. Pietrasz, D., et al., *How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort*. Ann Surg Oncol, 2019. **26**(1): p. 109-117.
31. Pushalkar, S., et al., *The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression*. Cancer Discov, 2018. **8**(4): p. 403-416.
32. Riquelme, E., et al., *Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes*. Cell, 2019. **178**(4): p. 795-806 e12.
33. Sandini, M., et al., *Major Complications Independently Increase Long-Term Mortality After Pancreatoduodenectomy for Cancer*. J Gastrointest Surg, 2019. **23**(10): p. 1984-1990.
34. Scheufele, F., et al., *Effect of preoperative biliary drainage on bacterial flora in bile of patients with periampullary cancer*. Br J Surg, 2017. **104**(2): p. e182-e188.
35. Serrano, P.E., et al., *Improved long-term outcomes after resection of pancreatic adenocarcinoma: a comparison between two time periods*. Ann Surg Oncol, 2015. **22**(4): p. 1160-7.
36. Shapiro, T.M., *Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients*. Ann Surg, 1975. **182**(6): p. 715-21.
37. Sinn, M., et al., *Does long-term survival in patients with pancreatic cancer really exist? Results from the CONKO-001 study*. J Surg Oncol, 2013. **108**(6): p. 398-402.
38. Spanjersberg, W.R., et al., *Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(2): p. CD007635.
39. Strobel, O., et al., *Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts*. Ann Surg, 2017. **265**(3): p. 565-573.

40. Tempero, M.A., et al., *Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2017. **15**(8): p. 1028-1061.
41. UK, C.R. *Pancreatic cancer statistics*. 05/31/18]; Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/pancreatic-cancer#heading-Two>.
42. Von Hoff, D.D., et al., *Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine*. N Engl J Med, 2013. **369**(18): p. 1691-703.
43. Wartolowska, K., et al., *Use of placebo controls in the evaluation of surgery: systematic review*. BMJ, 2014. **348**: p. g3253.
44. Wentz, M.N., et al., *Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition*. Surgery, 2007. **142**(1): p. 20-5.
45. Wiltberger, G., et al., *Pancreaticoduodenectomy in the Elderly Patient: Age-Adapted Risk Assessment*. Dig Surg, 2017. **34**(1): p. 43-51.
46. Winter, J.M., et al., *Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: results from a single institution over three decades*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(1): p. 169-75.
47. Yadav, V., et al., *Gatifloxacin induces S and G2-phase cell cycle arrest in pancreatic cancer cells via p21/p27/p53*. PLoS One, 2012. **7**(10): p. e47796.

5. Originalarbeiten der Habilitationsleistung

1. Weniger M, et al. *Respect - A multicenter retrospective study on preoperative chemotherapy in locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer*. *Pancreatology*. 2020;20(6):1131-1138. doi:10.1016/j.pan.2020.06.012
2. Weniger M, et al. *Neoadjuvant therapy in elderly patients receiving FOLFIRINOX or gemcitabine/nab-paclitaxel for borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer is feasible and lead to a similar oncological outcome compared to non-aged patients - Results of the RESPECT-Study*. *Surg Oncol*. 2020;35:285-297. doi:10.1016/j.suronc.2020.08.031
3. Weniger M, et al. *Influence of Klebsiella pneumoniae and quinolone treatment on prognosis in patients with pancreatic cancer*. *Br J Surg*. 2021;108(6):709-716. doi:10.1002/bjs.12003
4. Börner N, Weniger M, et al. *Patient expectations shape convalescence after major liver surgery - A prospective, randomized study*. *Int J Surg*. 2021;94:106128. doi:10.1016/j.ijsu.2021.106128
5. Weniger M, et al. *Improvement of survival after surgical resection of pancreatic cancer independent of adjuvant chemotherapy in the past two decades - A meta-regression*. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(8):1516-1523. doi:10.1016/j.ejso.2020.02.016