

Marius Mauch

Dr. med.

Effekt gängiger Dauermedikationen auf Komplikationen und Überleben nach Pankreaskarzinomoperationen

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Markus Diener

Pankreaskarzinome zählen zu den Tumoren mit einer der höchsten Mortalitätsraten weltweit. Dies spiegelt sich in der 5-Jahres-Überlebensrate erkrankter Patienten wider, welche weniger als 10% beträgt. Die überwiegende Mehrheit dieser Karzinome setzt sich aus duktalem Adenokarzinomen des Pankreas (PDAC) zusammen. Die radikale Resektion des Tumors, in der Regel zusammen mit einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie, ist die bislang einzig kurative Therapieoption, jedoch nur in 20-30% aller Patienten durchführbar. Selbst mit Operation, steigt das 5-Jahres-Überleben nur auf etwa 30-40% an. Entscheidend für das postoperative Überleben von Patienten ist die Ausbildung von Rezidiven und Metastasen. Der perioperativen Phase, mehrere Tage bis Wochen vor und nach Operation, wird eine Schlüsselrolle bei diesen beiden Prozessen zugeschrieben. In diesem Zeitraum scheint die Wirkung von Katecholaminen und durch die Cyclooxygenase-2 (COX-2) produzierten Prostaglandinen eine entscheidende Rolle zu spielen. Sie vermitteln Prozesse, welche das Wachstum und die Invasionsfähigkeit residueller Tumorzellen erhöhen sollen. *Drug repurposing* bezeichnet ein Verfahren, welches für bereits bekannte Wirkstoffe und Medikamente neue Verwendungszwecke findet. Im Hinblick auf die Prozesse der perioperativen Phase könnten Betablocker und COX-Inhibitoren für ein solches *drug repurposing* infrage kommen, da sie die Effekte der perioperativ erhöhten Katecholamin- und Prostaglandinspiegel reduzieren. Dies könnte sich positiv auf das postoperative Überleben auswirken. Auch andere Medikamente wie Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren (ACE-Hemmer), Angiotensin-II-Subtyp-I-Rezeptor-Antagonisten (AT₁-Antagonisten), Statine oder Calcium-Antagonisten (Ca-Antagonisten) kommen als potentielle Kandidaten für ein *drug repurposing* im Rahmen der perioperativen Phase in Betracht.

Anhand der prospektiv geführten Pankreasdatenbank der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Heidelberg, sowie den aus digitalisierten Behandlungsdokumenten entnommenen Informationen zur Patientenmedikation, wurde eine retrospektive Studie durchgeführt, welche den Effekt der oben genannten Dauermedikationen auf das Überleben und die Morbidität nach Pankreaskarzinomresektionen untersuchte. Hierbei wurden Informationen von 914 Patienten verwendet, welche zwischen dem 01.01.2012 und dem 31.12.2016 eine Pankreas(teil)resektion aufgrund eines duktales Adenokarzinoms erhalten hatten.

Die Studie kam zu dem Ergebniss, dass weder die perioperative Gabe von Betablockern, noch von ASS, einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach einer Pankreaskarzinomresektion hat. Obwohl beide Medikationen in der unangepassten Analyse zunächst einen negativen Effekt auf das Überleben auszuüben schienen, verschwand dieser Effekt im angepassten Modell. Auch das *Propensity-Score-Matching* konnte keinen Einfluss der beiden Medikamente belegen. Der ursprünglich detektierte negative Einfluss der Medikamente kam am ehesten durch eine nicht-ausgeglichene Verteilung der Komorbiditäten und des Alters zwischen Medikations- und Kontrollgruppe zustande.

Die anderen Medikamente hatten weder im unangepassten, noch im angepassten Modell einen signifikanten Einfluss auf das Überleben, mit Ausnahme der Statine. Diese wiesen im adjustierten Modell einen leicht positiven Einfluss auf das Überleben auf.

Ein Einfluss der Medikation auf das Auftreten postoperativer Komplikationen konnte nicht beobachtet werden.

Der fehlende Einfluss der Medikation auf die Komplikationsrate und das Überleben spricht dafür, dass die Medikation nicht im Rahmen der perioperativen Phase und zum Zeitpunkt der Operation pausiert werden muss, sofern keine klare Indikation hierfür vorliegt. Aufgrund des potentiell protektiven Effekts von Statinen auf das Überleben und die Mortalitätsrate, sind weitere, im Idealfall prospektive, Studien zu dieser Fragestellung zu empfehlen.