

Einladung



Falk
gastro
forum

Zertifiziert
mit
6
Punkten

Aktuelle Gastroenterologie und Hepatologie

Symptome – Notfälle – Tumore

Bremen

Samstag, 11. November 2006
9.00 – 16.00 Uhr

Veranstaltungsort:
Weltkulturerbe
Altes Rathaus zu Bremen

Wissenschaftliche
Organisation:
Prof. Dr. R. Porschen, Bremen
Prof. Dr. W. Arnold, Bremen



Programm

Begrüßung

Prof. Dr. med. R. Porschen, Bremen

9.00–10.30 Uhr Vom Symptom zur Diagnose

Vorsitz: Prof. Dr. med. A. Lohse, Hamburg
Dr. med. B. Drees, Bremen

9.10– 9.25 Uhr Differentialdiagnostisches Vorgehen bei erhöhten Leberwerten

Priv. Doz. Dr. med. K. H. W. Böker, Hannover

9.30– 9.55 Uhr Was tun bei Diarrhoe?

Prof. Dr. med. J. M. Stein, Frankfurt

10.00–10.25 Uhr Obstipation: Wie diagnostizieren? Wie therapieren?

Prof. Dr. med. B. Lembcke, Gladbeck

10.30–11.00 Uhr Kaffeepause

11.00–13.00 Uhr Notfälle in der Gastroenterologie

Vorsitz: Prof. Dr. med. W. Arnold, Bremen
Prof. Dr. med. I. Baca, Bremen

11.00–11.25 Uhr Diagnostik und Therapie der Cholezystitis

Prof. Dr. med. H. Becker, Göttingen

11.30–11.55 Uhr Divertikulitis: Wann konservativ therapieren? Wann operieren?

Prof. Dr. med. M. Reinshagen, Braunschweig

12.00–12.25 Uhr Medikamentöse und interventionelle Therapie der Varizenblutung

Prof. Dr. med. T. Sauerbruch, Bonn

12.30–12.55 Uhr Akutes Abdomen: Zielgerichtetes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen

Prof. Dr. med. D. Ludwig, Lübeck

13.00–14.00 Uhr Mittagspause

Programm

14.00–16.00 Uhr Gastrointestinale Onkologie

Vorsitz: Prof. Dr. med. R. Porschen, Bremen
Prof. Dr. med. T. Lehnert, Bremen

14.00–14.25 Uhr Oesophaguskarzinom: Wann operieren? – Wann radiochemotherapieren?

Priv. Doz. Dr. med. M. Stahl, Essen

14.30–14.55 Uhr Pankreaskarzinom: Vom therapeutischen Nihilismus zum studienbasierten Einsatz der Chemotherapie

Prof. Dr. med. H. Riess, Berlin

15.00–15.25 Uhr Therapeutischer Algorithmus der palliativen Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Prof. Dr. med. S. Kubicka, Hannover

15.30–15.55 Uhr Adenomkarzinom des Rektums: Welche Rolle spielt die Radiochemotherapie im Zeitalter der totalen mesorektalen Exzision (TME)?

Priv. Doz. Dr. med. C. Rödel, Erlangen

Schlusswort

Prof. Dr. med. W. Arnold, Bremen

Vorwort

Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,

zu dem Falk-Gastro-Forum „Aktuelle Gastroenterologie und Hepatologie“ möchten wir Sie herzlich einladen.

Um über die faszinierenden Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie von Verdauungs- und Lebererkrankungen informieren zu können, haben sich die gastroenterologischen Kliniken des Klinikums Bremen-Ost und des Klinikums Bremen-Mitte dazu entschieden, das Falk-Gastro-Forum am 11. November 2006 gemeinsam zu veranstalten. Wir werden Ihnen eine Auswahl wichtiger und für die tägliche Praxis relevanter Themen aus der Gastroenterologie, Hepatologie und Onkologie vorstellen, die in gleicher Weise den niedergelassenen wie den klinisch tätigen Kollegen berühren.

Das Programm behandelt demzufolge die drei Schwerpunkte „Symptome – Notfälle – Tumore“. Ausgewiesene Referenten lassen eine kompetente, aktuelle und umfassende Information über den derzeitigen Kenntnisstand der Themen erwarten. Ihnen und der Firma Falk gilt unser besonderer Dank für die Unterstützung und Realisierung dieses Fortbildungssymposiums.

Wir würden uns deshalb sehr freuen, wenn wir Sie beim Falk-Gastro-Forum in der „Guten Stube“ Bremens, dem Weltkulturerbe Altes Rathaus zu Bremen begrüßen dürften.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. R. Porschen

Prof. Dr. med. W. Arnold

Referenten und Vorsitzende

Prof. Dr. med. W. Arnold
Klinik für Innere Medizin II
Klinikum Bremen-Mitte gGmbH
St. Jürgen Str. 1
28205 Bremen

Prof. Dr. med. I. Baca
Klinik für Allgemein- und
Unfallchirurgie
Klinikum Bremen-Ost gGmbH
Züricher Str. 40
28325 Bremen

Prof. Dr. med. H. Becker
Klinik und Poliklinik für
Allgemeinchirurgie
Universitätsklinikum Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Prof. K. H. W. Böker
Hepatologische Schwerpunktpraxis
Vahrenwalder Str. 268A
30179 Hannover

Dr. med. B. Drees
Osterholzer Heerstr. 162a
28325 Bremen

Prof. Dr. med. S. Kubicka
Zentrum Innere Medizin –
Schwerpunkt Gastroenterologie
und Hepatologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30623 Hannover

Prof. Dr. med. B. Lembcke
Medizinische Klinik
St.-Barbara-Hospital
Barbarastr. 1
45964 Gladbeck

Prof. Dr. med. T. Lehnert
Klinik für Allgemein- und
Viszeralchirurgie
Klinikum Bremen-Mitte gGmbH
St. Jürgen Str. 1
28205 Bremen

Prof. Dr. med. A. Lohse
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20251 Hamburg

Prof. Dr. med. D. Ludwig
Medizinische Klinik
Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Prof. Dr. med. R. Porschen
Medizinische Klinik
Klinikum Bremen-Ost gGmbH
Züricher Str. 40
28325 Bremen

Prof. Dr. med. M. Reinshagen
Medizinische Klinik 1
Städt. Klinikum Braunschweig gGmbH
Salzdahlumer Str. 90
38126 Braunschweig

Prof. Dr. med. H. Riess
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Hämatologie und Onkologie
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Priv. Doz. Dr. med. C. Rödel
Klinik und Poliklinik
für Strahlentherapie
Klinikum der Universität
Erlangen-Nürnberg
Universitätsstr. 27
91054 Erlangen

Prof. Dr. med. T. Sauerbruch
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

Priv. Doz. Dr. med. M. Stahl
Klinik für Innere Medizin und
internistische Onkologie/Hämatologie
Klinikum Essen-Mitte
Henricistr. 92
45136 Essen

Prof. Dr. med. J. M. Stein
Medizinische Klinik II
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt

Allgemeine Hinweise

**Wissenschaftliche
Organisation:**

**Prof. Dr. R. Porschen, Bremen
Prof. Dr. W. Arnold, Bremen**

**Information und
Anmeldung:**

Prof. Dr. R. Porschen
Sekretariat Fr. D. Sengstacke
Medizinische Klinik
Klinikum Bremen-Ost gGmbH
Züricher Str. 40
28325 Bremen
Telefon: 04 21 / 4 08 - 12 21
Telefax: 04 21 / 4 08 - 22 35
E-Mail: [doris.sengstacke@
klinikum-bremen-ost.de](mailto:doris.sengstacke@klinikum-bremen-ost.de)

Veranstaltungsort:

Altes Rathaus zu Bremen
Am Markt 21
28195 Bremen
(siehe Lageplan)

Tagungsgebühr:

Eintritt frei

**Teilnahme-
bestätigung:**

Das Symposium ist von der
Ärztammer Bremen anerkannt und
wird mit 6 Punkten bewertet.



Das Falk Gastro Forum wird von der
Falk Foundation e.V., Freiburg i. Br.
veranstaltet und unterstützt.

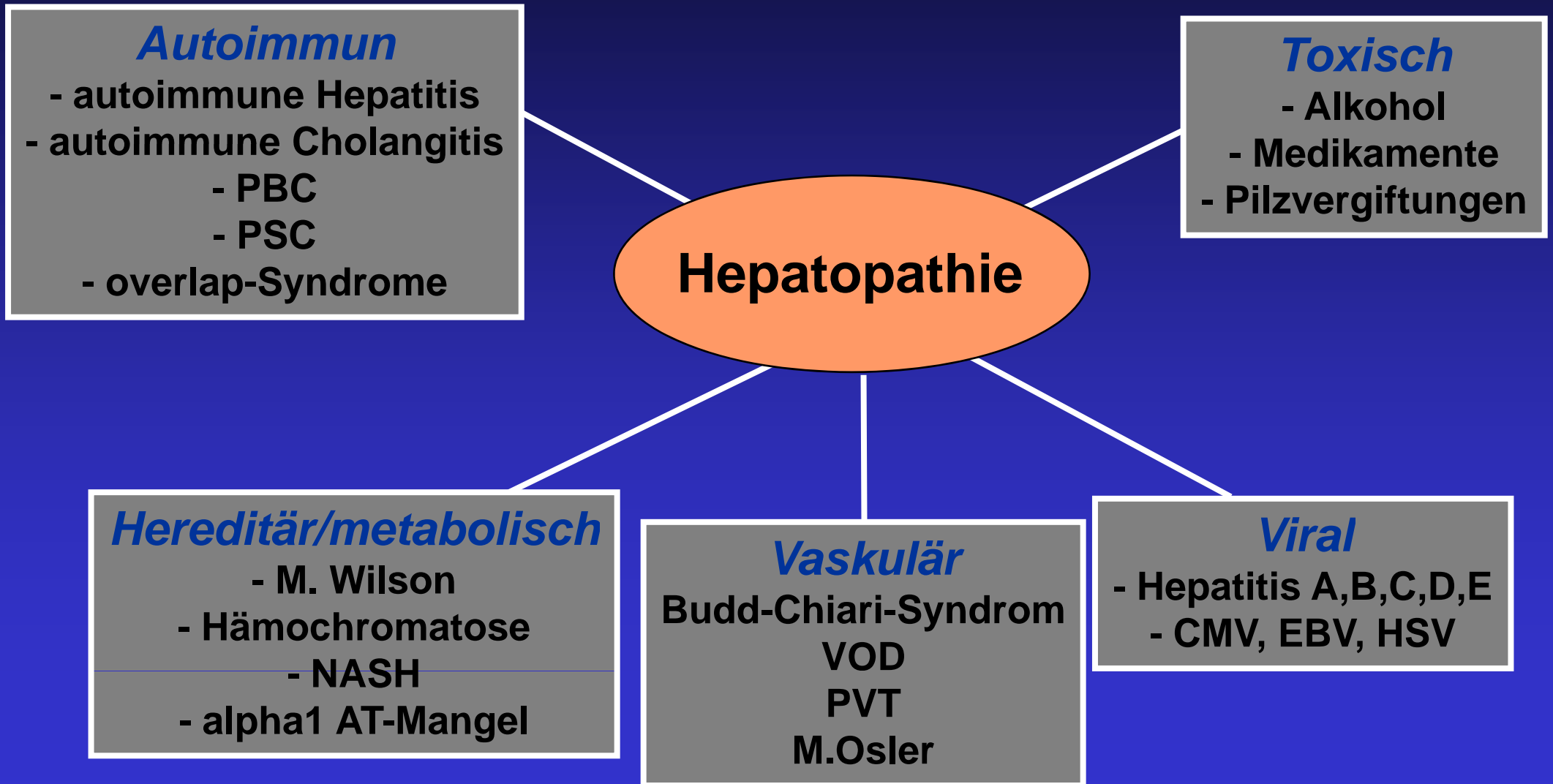
Differentialdiagnostisches Vorgehen bei erhöhten Leberwerten

Klaus H.W.Böker

Hepatologische Schwerpunktpraxis
Hannover

Bremen am 11.November 2006

Lebererkrankungen - Ursachen:



Das Ziel: die komplette Diagnose

- **Ätiologie** (Ursache) **Anamnese und Labor**
 - KH-Dauer; Symptome; Familienanamnese; Sonstige Krankheiten
 - Serologie; Antikörperanalytik; molekulargenetische Verfahren
- **„Grading“** (Aktivität); **Klinik und Labor**
 - Allgemeinsymptome; Lebergröße; Hautzeichen;
 - Transaminasenhöhe, Verlauf
- **„Staging“** (Stadium); **Histologie** **(und Labor)**
 - Nekrosen, Apoptosen und Fibrose
 - Leber-Funktionsteste

Welche Werte soll man initial bestimmen ?

- Bilirubin
- Alkalische Phosphatase
- gammaGT
 - GOT
 - GPT

= 1,25 Euro

Welche Muster kann man erkennen ?

- Hepatitis
 - GOT und GPT > AP und gGT
 - DeRitis Quotient GOT/GPT
 - akut vs chronisch
- Cholestase
 - AP und gGT > GOT und GPT
 - ikterische vs anikterische Cholestase
 - Cholangitis vs Toxizität
- Toxisch
 - gGT > GPT > GOT
 - Fettleber-Syndrome

Laborparameter - Transaminasen -

	Lokalisation	Organspezifität (Leber)	HWZ
AST (GOT)	Zytoplasma Mitochondrial	gering	17 ± 5 h
ALT (GPT)	Zytoplasma	hoch	47 ± 10 h

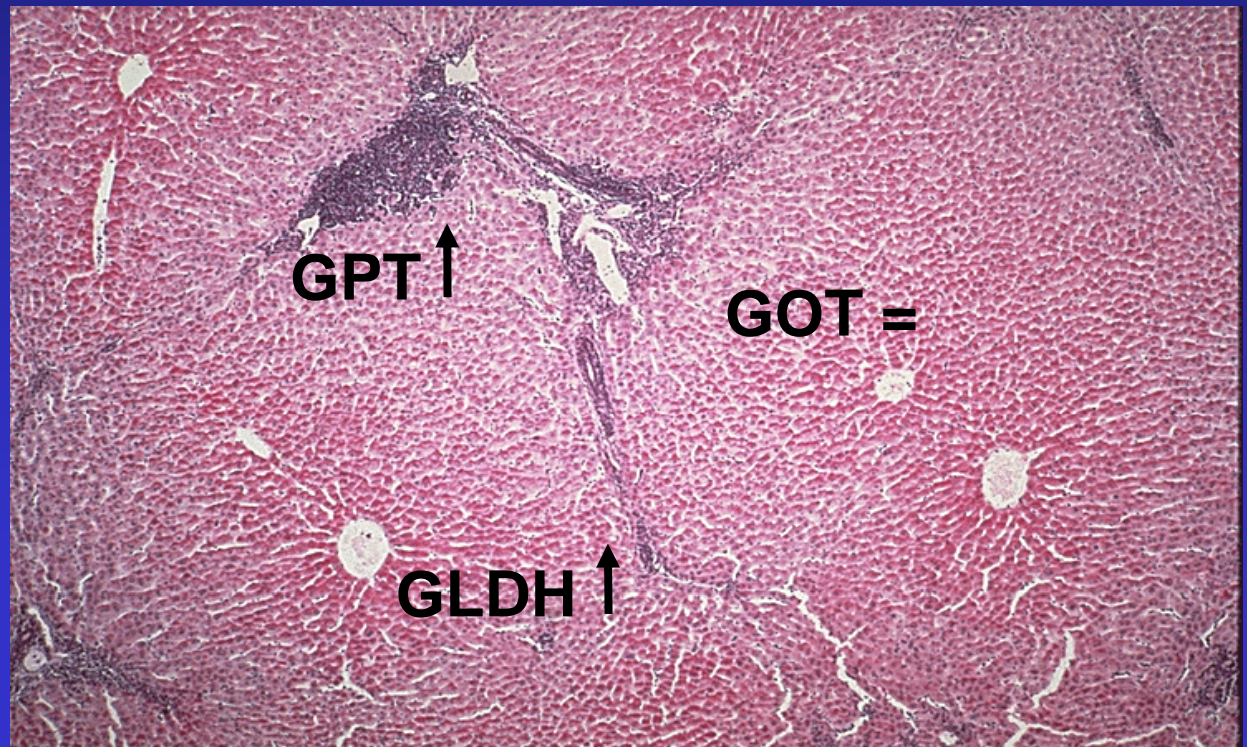
Einflußfaktoren:

Myopathien

Körperliches Training

Tagesschwankungen

Ethnische Unterschiede



Erhöhte Transaminasen - Ursachen -

„mild“
< 5 x N

Hepatische Ursachen

GPT- dominant:

Akute Hepatitis A-E
chronische Hepatitis B,C
EBV, CMV - Hepatitis
Haemochromatose
M. Wilson
Alpha1-AT-Mangel
Medikamente / Toxine
Autoimmune Hepatitis
NASH
Sprue

de Ritis Quotient GOT / GPT

< 1 chronische Hepatitis
> 1 Nekrose
> 2 Alkohol

Hepatische Ursachen

GOT-dominant:

Alkohol
Steatohepatitis + Fibrose
Zirrhose

nicht-hepatisch:

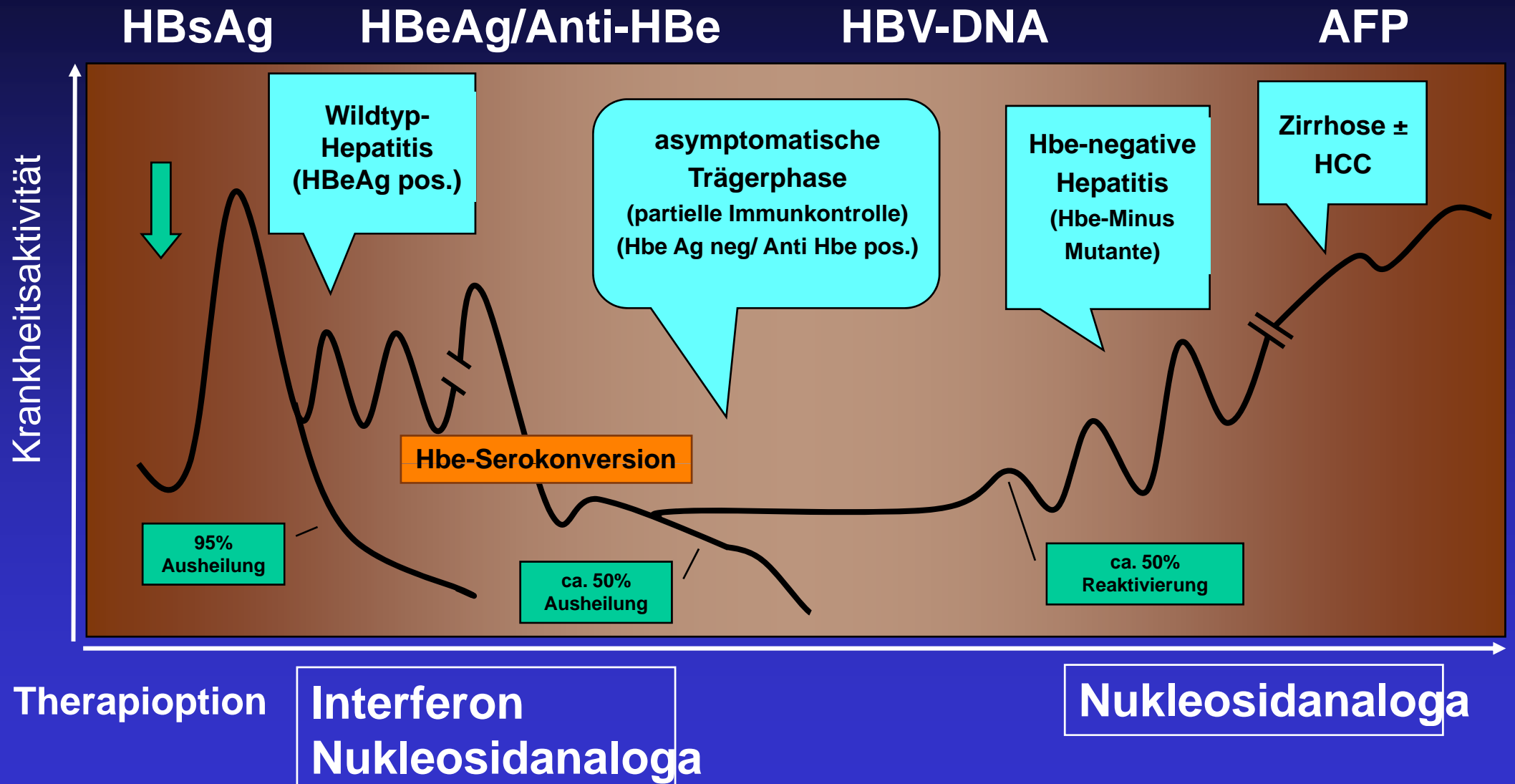
Hämolyse
Myopathie
Thyreopathie
Exzessive körp. Belastung
Makro-GOT

Hepatitis "Screening"

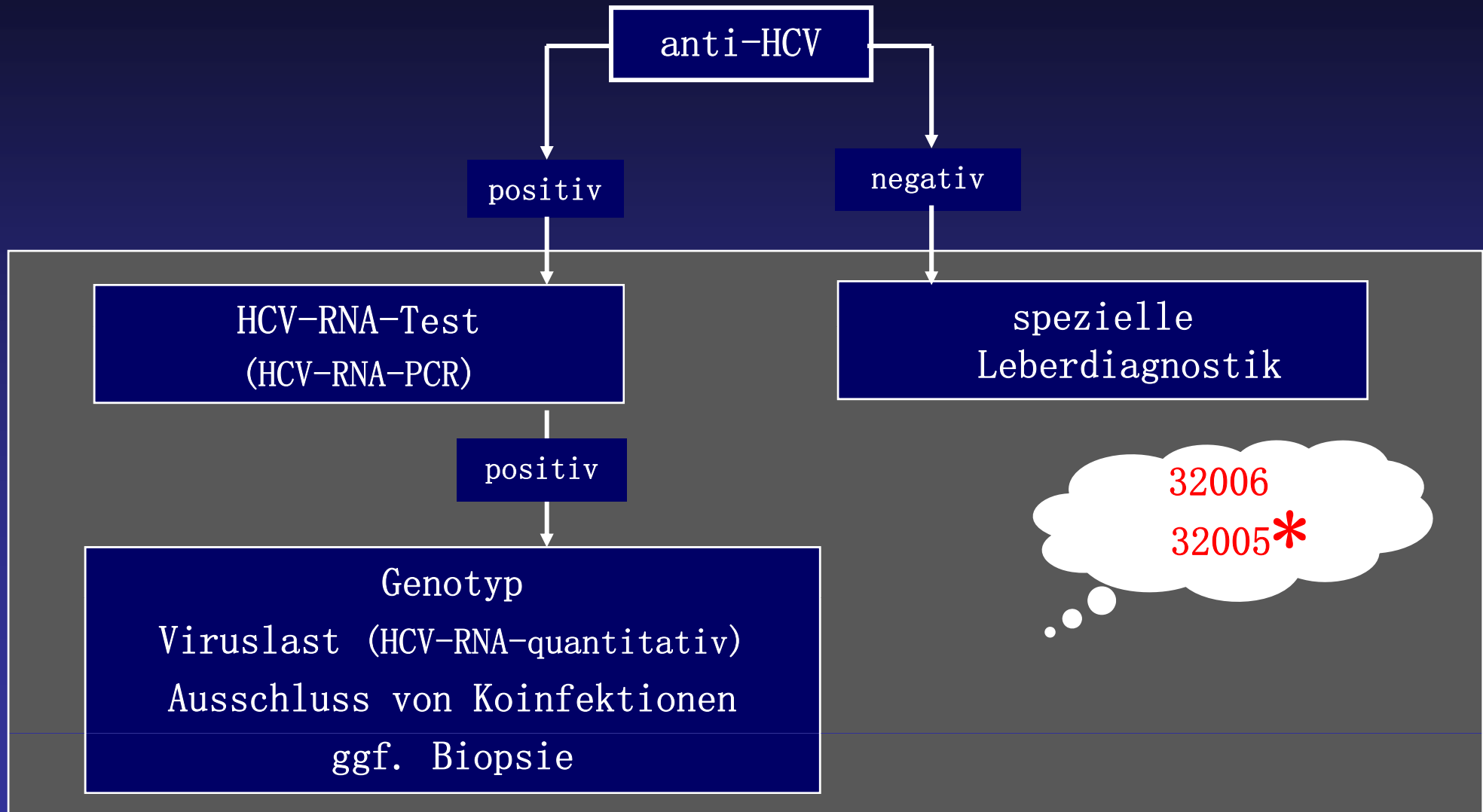
Virushepatitis

- | | |
|----------------------|--|
| – Hepatitis A | Anti-HAV IgM |
| – Hepatitis B (+ D?) | HBsAg; Anti-Hbc;
(Anti-Hbs; Anti-HDV) |
| – Hepatitis C | Anti-HCV (HCV-RNA) |
| <hr/> | |
| – (Hepatitis E) | Anti-HEV |
| – (CMV, EBV) | IgM-Antikörper, early AG |

Phasen der chronischen Hepatitis B Infektion



Diagnostisches Vorgehen bei HCV



*unabhängig vom Ergebnis keine Belastung des Laborbudgets

Standardtherapie der chronischen Hepatitis C mit PEG-Interferon und Ribavirin

Genotyp 1 (4, 5, 6)

Pegasys 180 ug/W
(PegIntron 150ug/kg)
+ 1000/1200 mg Ribavirin



nach 12 Wochen
HCV-RNA-Abfall > 99%



48 Wochen

Genotyp 2/3

Pegasys 180 ug/W
(PegIntron 150
ug/kg)
+ 800 mg Ribavirin



24 Wochen

Hepatitis "Screening" 2

- **Autoimmune-Hepatitis**

Frauen > Männer

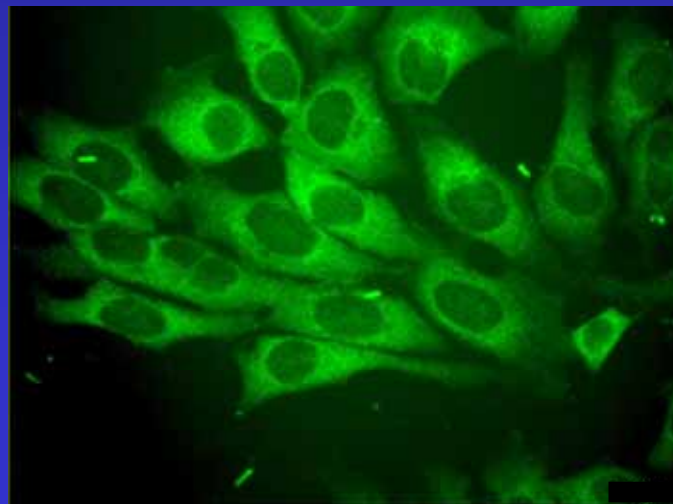
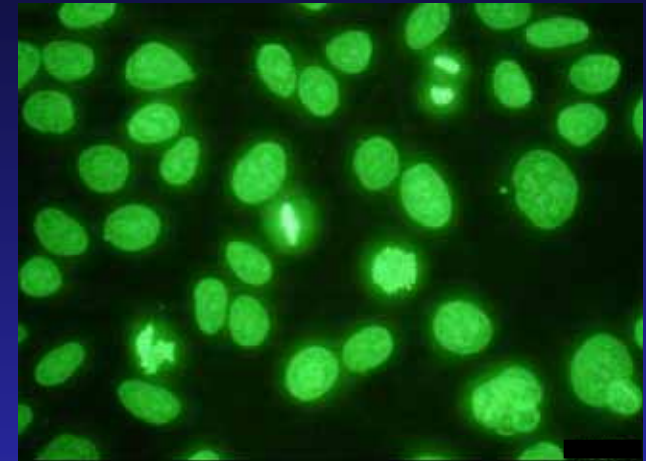
Immunglobuline erhöht (Elektrophorese)

leberrelevante Autoantikörper

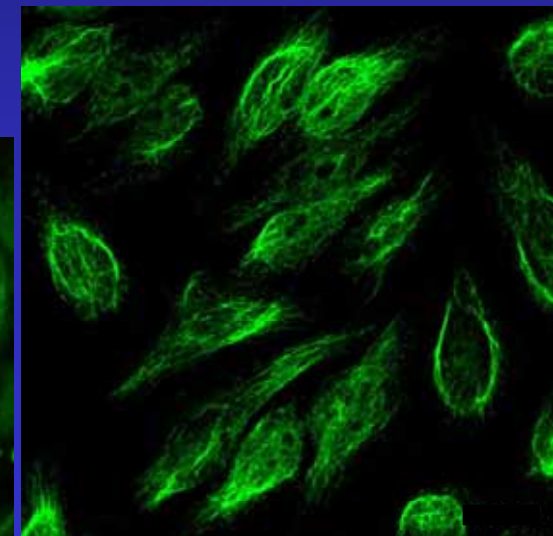
extrahepatische Immunsyndrome

- Typ I ANA $\geq 1:160$, SMA $\geq 1:80$
- TYP II LKM 1
- TYP III SLA,(+ SMA)

ANA



SIA



SMA

Hepatitis "Screening" 3

- **Speicherkrankheiten**

- M. Wilson

- Urin-Kupferausscheidung / 24h

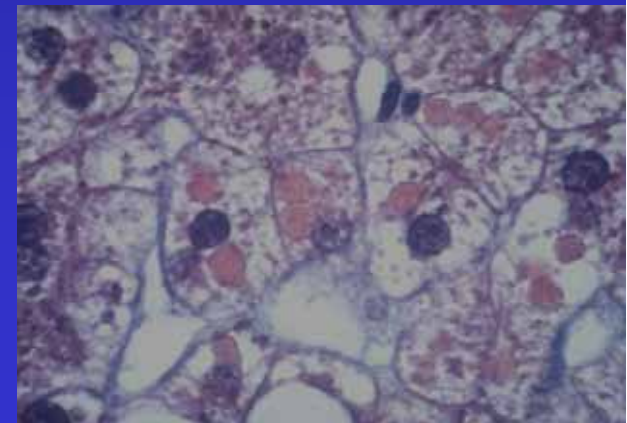
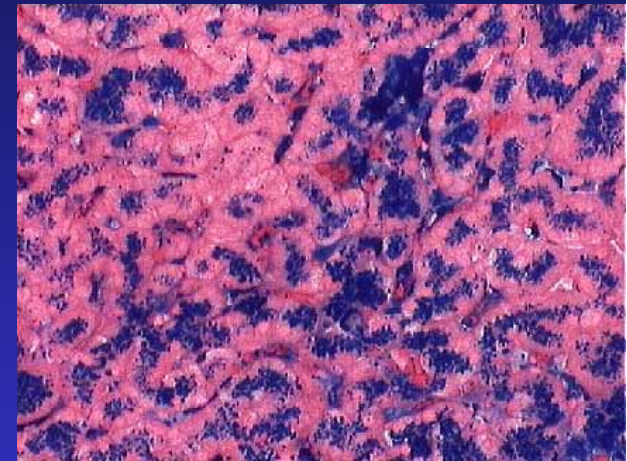
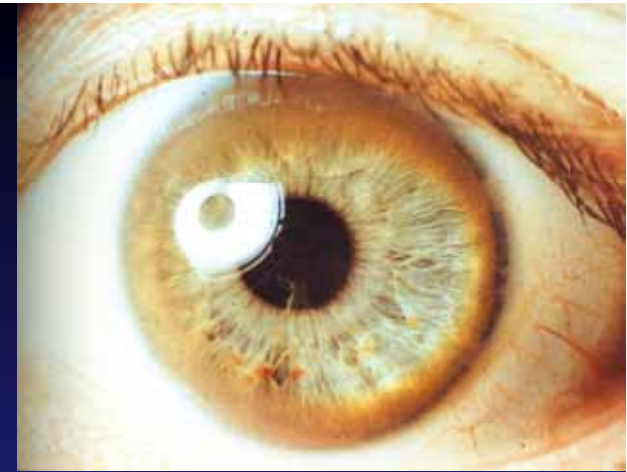
- Kupfer im Lebergewebe
(Kayser-Fleischer-Ring)
(Coeruloplasmin)

- Hämochromatose

- Ferritin; Transferrin-Sättigung; Eisen
Eisenfärbung im Lebergewebe

- Antitrypsin-Mangel

- Antitrypsin quantitativ
A1AT-Phäno- / Geno-typisierung (PiZ)
Antitrypsin-Färbung im Lebergewebe



Abklärung Cholestasesyndrom

- ikterisch / anikterisch ?
-

- **Sonographie:**

- Gallenwege gestaut
- Gallenwege wandverdickt
- Gallenwege unauffällig

Stein ? Tumor ?
PSC ?
bakt.Cholangitis ?;
maligner Prozess ?

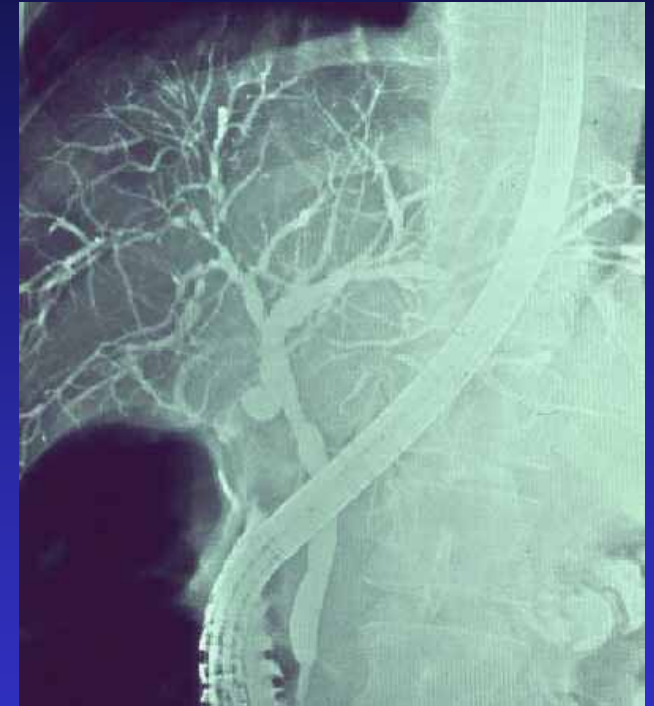
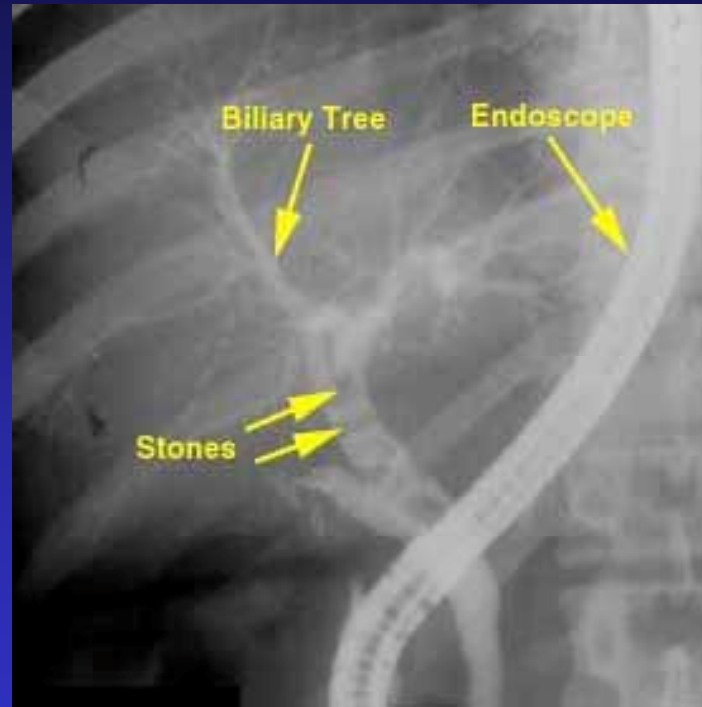
PBC ?
toxisch ?

ERCP

ERCP, ANCA

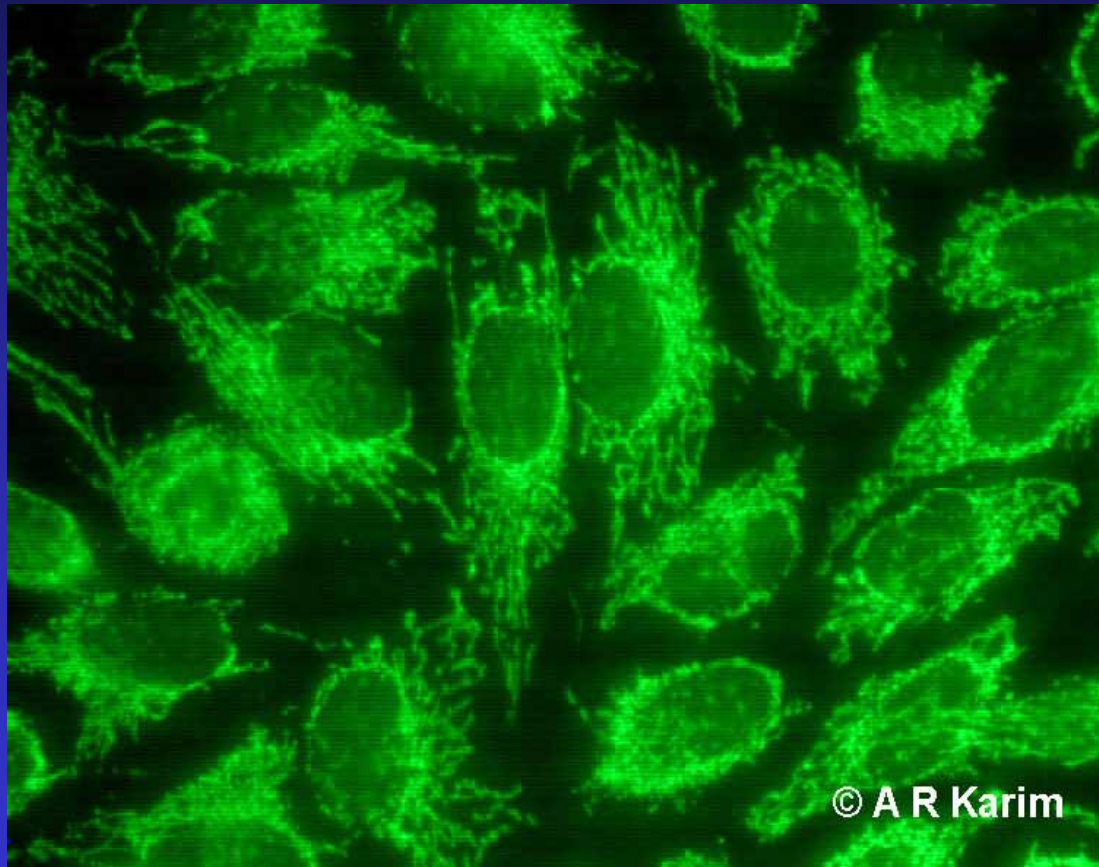
AMA, Leber-PE

ERCP



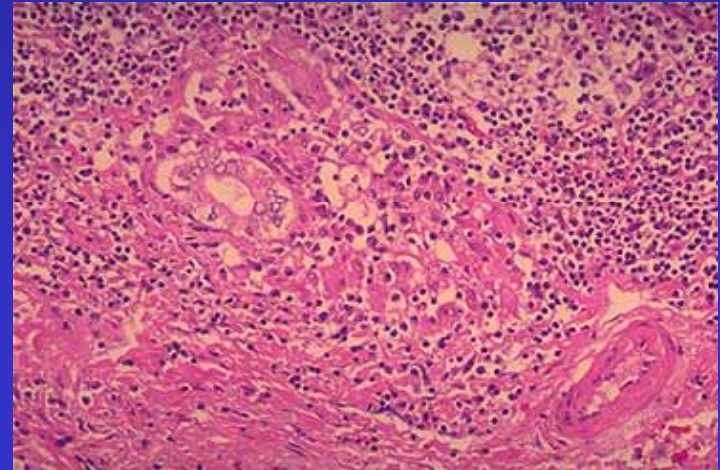
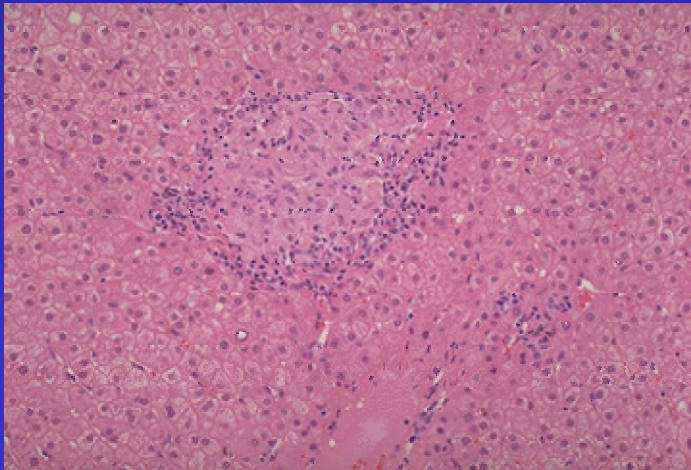
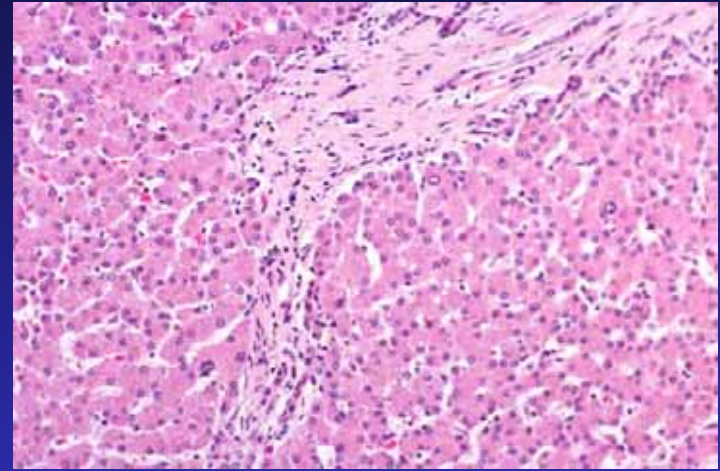
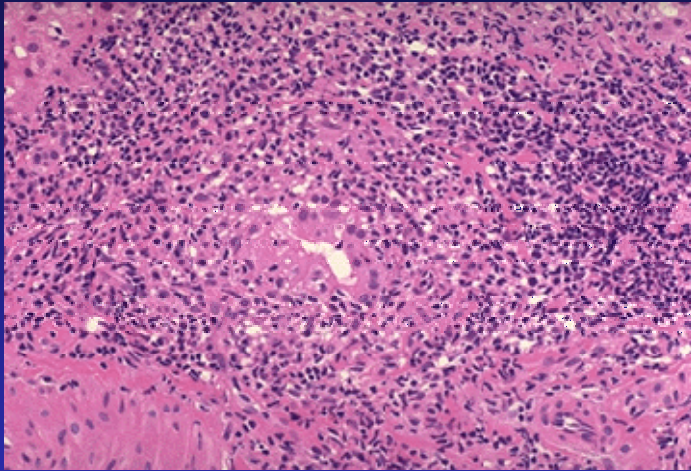
Cave Pankreatitis: 8-10%; Vorwässerung, Antibiose
Immer: spezielle Indikationsstellung und Begründung

AMA bei PBC



- >90% der Pat entwickeln AMA im Verlauf
- Spezifität 98%
- Zielantigen: Innere Mitochondrienmembran
- Spezifität gegen E2-Untereinheit des Keto-Säure-Dehydrogenase-Komplexes
- AMA sind T-Zell-Antigene

PBC-Histologie

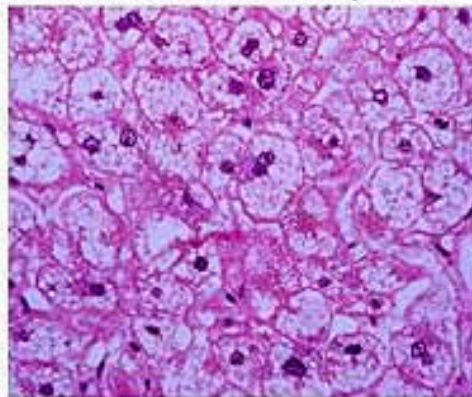


Toxische Leberschädigung

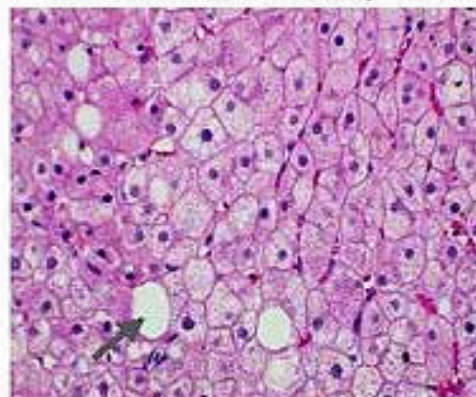
- $\text{gGT} > \text{GPT} > \text{GOT}$
 - ASH / NASH
 - Toxische Medikamente
 - SS-Fettleber
 - Heilkräuter und pflanzliche Medikamente
 - Chinesische Kräutermedizin (jin bu huan),
 - jamaikanischer Buschtee, Vitamin A,
 - Schöllkraut
 - Kava-Kava
- makrovesikuläre FL
mikrovesikuläre FL



Microvesicular fatty liver



Macrovesicular fatty liver



Einige "eherne" Gesetze

- Jede GPT Erhöhung muß auf Hep.B und Hep.C getestet werden
- Isolierte gGT - 2 Ursachen: Tumor oder "Chemie"
- Jeder Stauungsikterus muß ins Krankenhaus
- Leberbiopsie nur, wenn man weiß, was man vom Pathologen wissen will
- Wenn der Quick-Wert fällt und gleichzeitig das Bilirubin steigt droht ein Leberversagen!

Konsequenzen der Differentialdiagnostik Hepatitis

- **Hepatitis B** Interferon (Hbe-Serokonversion) 35 %
Nukleosid/Nukleotidanaloga Remission 100 %
- **Hepatitis C** PegIFN + Ribavirin Heilung 45 - 85 %
- **AIH** Prednisolon (+ Azathioprin) Remission > 80 %
- **Hämochromatose** Aderlass Remission 100 %
- **M.Wilson** D-Penicillamin / Trientine Remission >75 %

Was tun bei Diarrhö ?



**J. Stein
Frankfurt**

Diarrhö

Definition, Verlauf

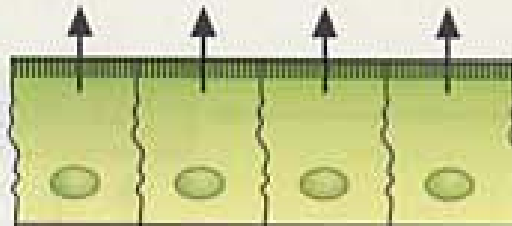
- = eine zu schnelle und häufige Entleerung flüssigen Stuhls
 - > 3 dünnflüssige Stühle/Tag
 - > 200 g/Tag
- **akute** Diarrhö
 - ≤ 3 Wochen
 - selbst limitierend
- **chronische** Diarrhö
 - > 3 Wochen
 - Therapienotwendigkeit
- **Steatorrhö**
 - Stuhlfett > 7 g/Tag
 - Wassergehalt vermindert
- **Pseudodiarrhö/
Inkontinenz**



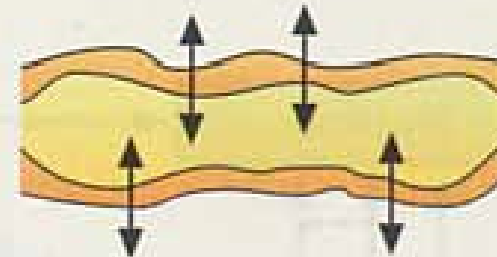
Diarrhö

Pathogenese

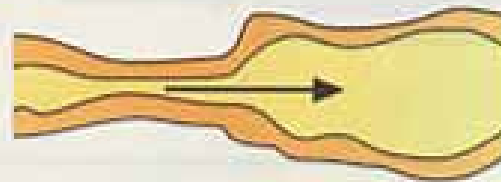
1. Stimulation der Netto-Sekretion von Wasser und Elektrolyten



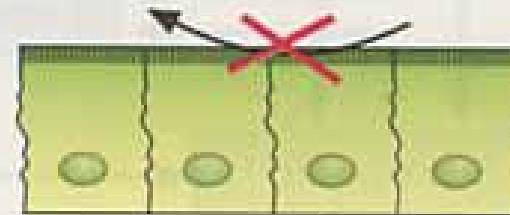
3. Destruktion der Mukosa und gesteigerte Permeabilität



2. Gesteigerte propulsive Muskelkontraktionen



4. Malabsorption von Nahrungsprodukten (z.B. Kohlenhydrate)



Akute Diarrhö

Differenzialdiagnostisches Vorgehen

- **Blutige Durchfälle**

- Mikrobiologische Stuhluntersuchung
- Ultraschall des Darmes
- ggf. Koloskopie

- **Fieberhafte Diarrhö**

- Mikrobiologische Stuhluntersuchung
- Ultraschall des Darmes
- Blutkulturen
- ggf. Koloskopie

- **Diarrhö unter/nach Antibiotika**

- Antibiotika absetzen
- Stuhl auf *Chlostridium difficile*/ -toxin
- ggf. Koloskopie



Diarrhö

Sekretorische vs. Osmotische Diarrhö

→ 24h-Fastentest

Besserung

→ osmotische Diarrhö

- Steatorrhö
- Nahrungsmittelallergie
- Laktosemalabsorption
- Zöliakie
- Gallensäurenverlustsyndrom (dekomp.)
- Bakterielle Fehlbesiedlung

Persistenz

→ sekretorische Diarrhö

- Neuroendokrine Diarrhö
- Laxanzieninduzierte Diarrhö
- Bakterielle/virale Infektionen
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

→ Osmotic gap = $(Na + K) \times 2$ (Anionen) < 50 mosm/L



Sekretorische Diarrhö

⇒ **Gesteigerte Sekretion**



- **Bakterielle Infektionen**
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
- chologene Diarrhoe
- Drogen und Medikamentenmissbrauch
→ z.B. Laxanzienmissbrauch, NSARs
- Neuroendokrine Tumoren
→ Vipom, Karzinoid...



Sekretorische Diarrhö

⇒ **Gesteigerte Sekretion**

- Bakterielle Infektionen
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen



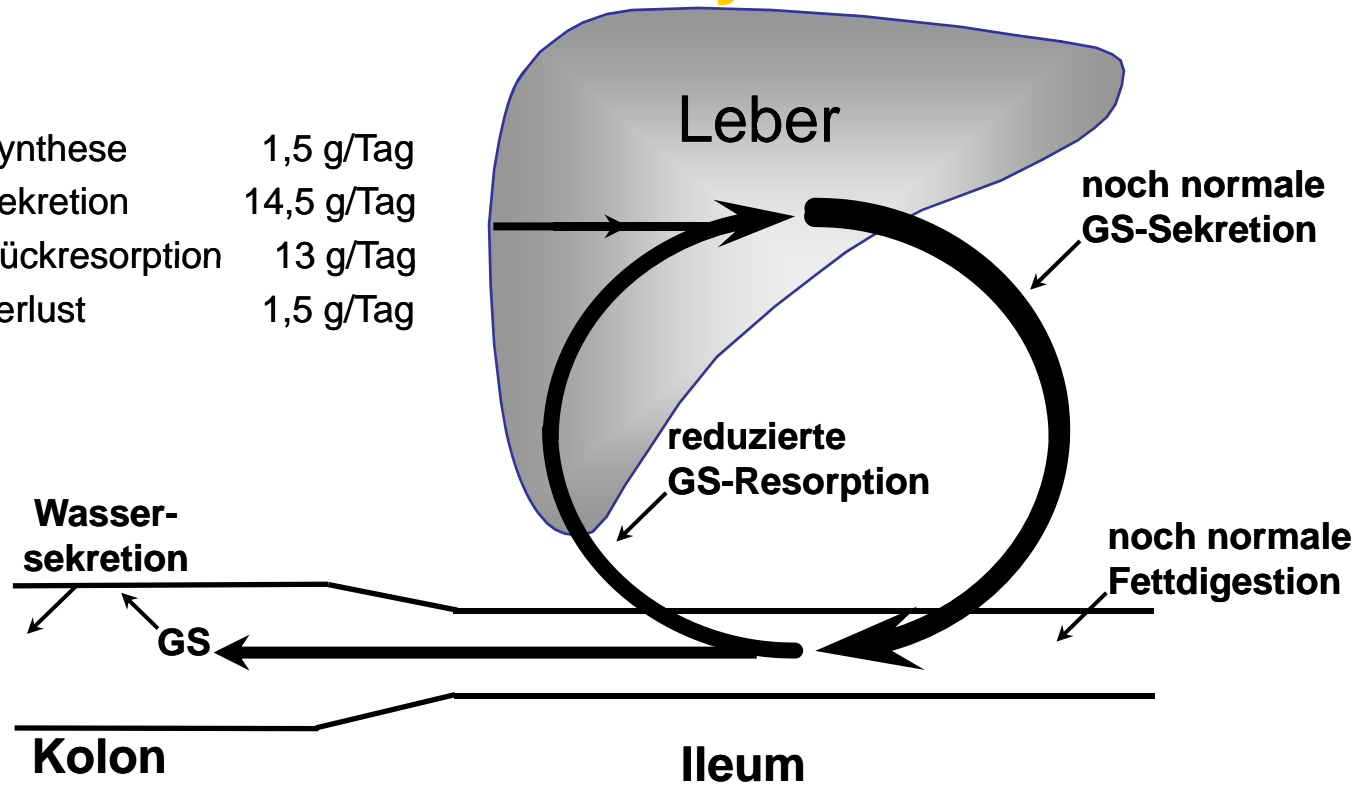
▪ **chologene Diarrhoe**

- Drogen und Medikamentenmissbrauch
→ z.B. Laxantienmissbrauch, NSARs
- Neuroendokrine Tumoren
→ Vipom, Karzinoid...

Chologene Diarrhö

Gallensäurenverlustsyndrom

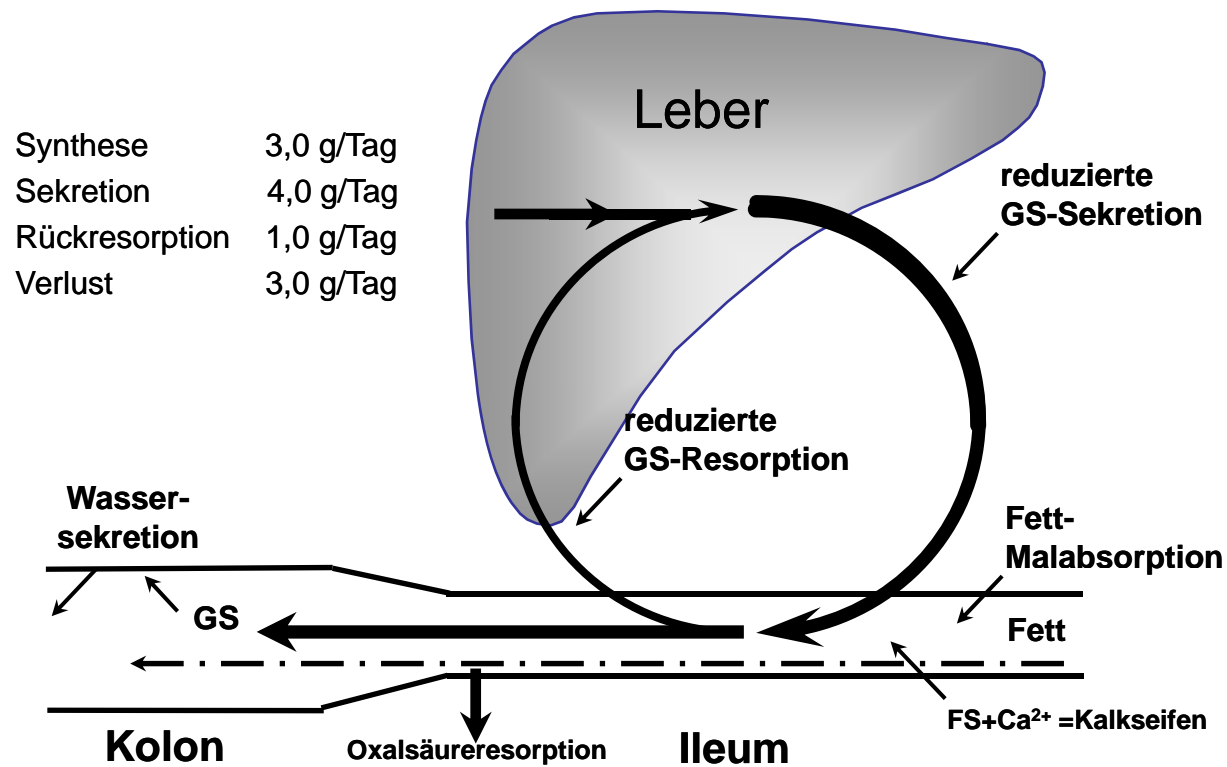
Synthese	1,5 g/Tag
Sekretion	14,5 g/Tag
Rückresorption	13 g/Tag
Verlust	1,5 g/Tag



Kompensierter Gallensäurenverlust => Sekretorische Diarrhö

Chologene Diarrhö

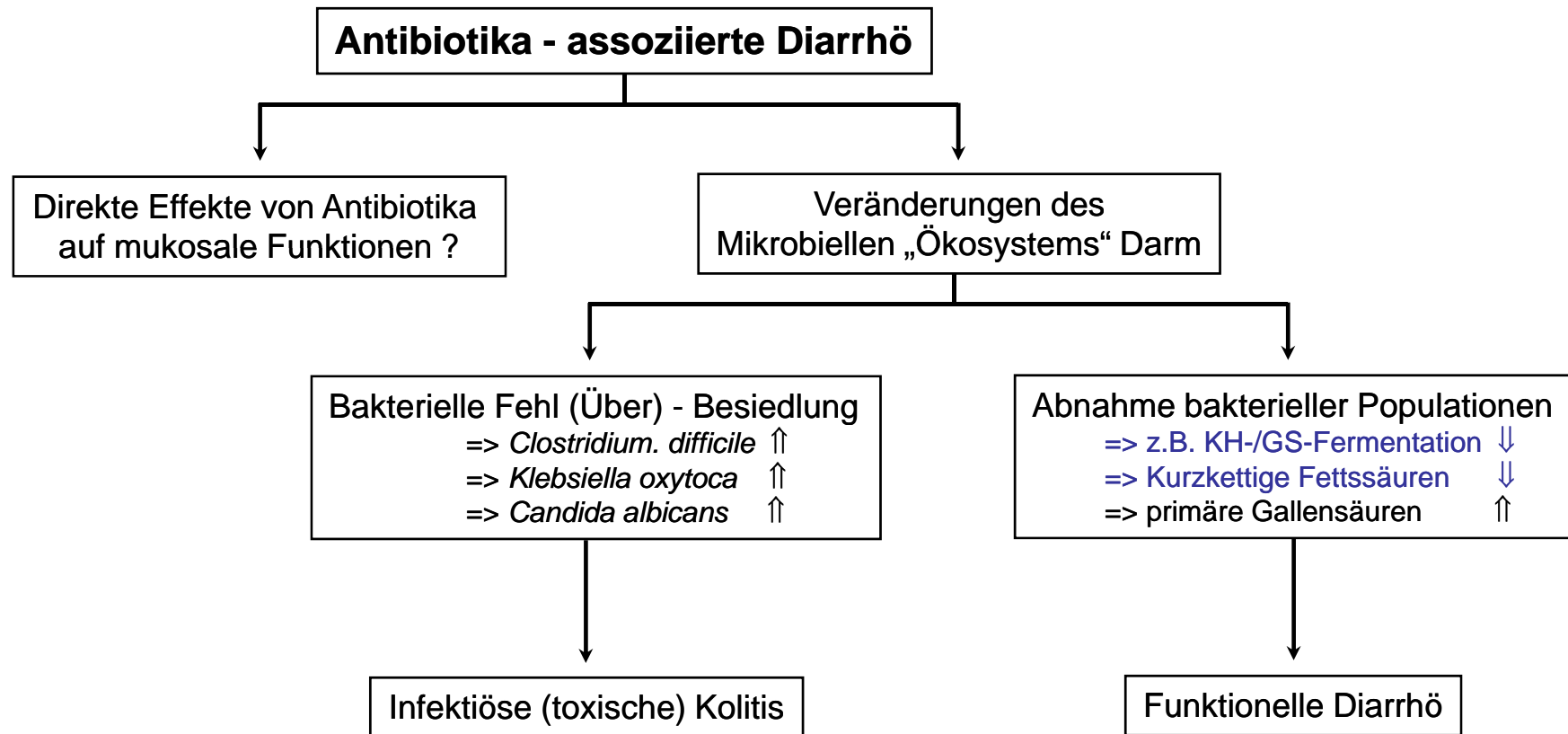
Gallensäurenverlustsyndrom



Dekompensierter Gallensäurenverlust => Steatorrhö

Antibiotika-assoziierte Diarrhö

Einteilung



Antibiotika-assoziierte Diarrhö

Epidemiologie I

=> Risikofaktoren

Antibiotics	total	AAD	AAC (colitis)	
Cephalosporines	4.2			relatively high risk
Aminoglycosides				increased risk
Clindamycin	2.7			lower risk
Fluorquinolones	1.7			
Macrolides	1.5			
Penicillins	1.0			
Tetracyclines	1.0			
Co-trimoxazol				

Antibiotika-assoziierte Diarrhö

Klinik

JOHANN WOLFGANG GOETHE
UNIVERSITÄT
FRANKFURT AM MAIN



Ident. Nr. : ■
Sex : Alter :
Geburtsdatum :

06/01/2004
13:56:20

CVP :
D. F :
Et : 1 Gr : N

Doktor :
Kommentar :

Name :



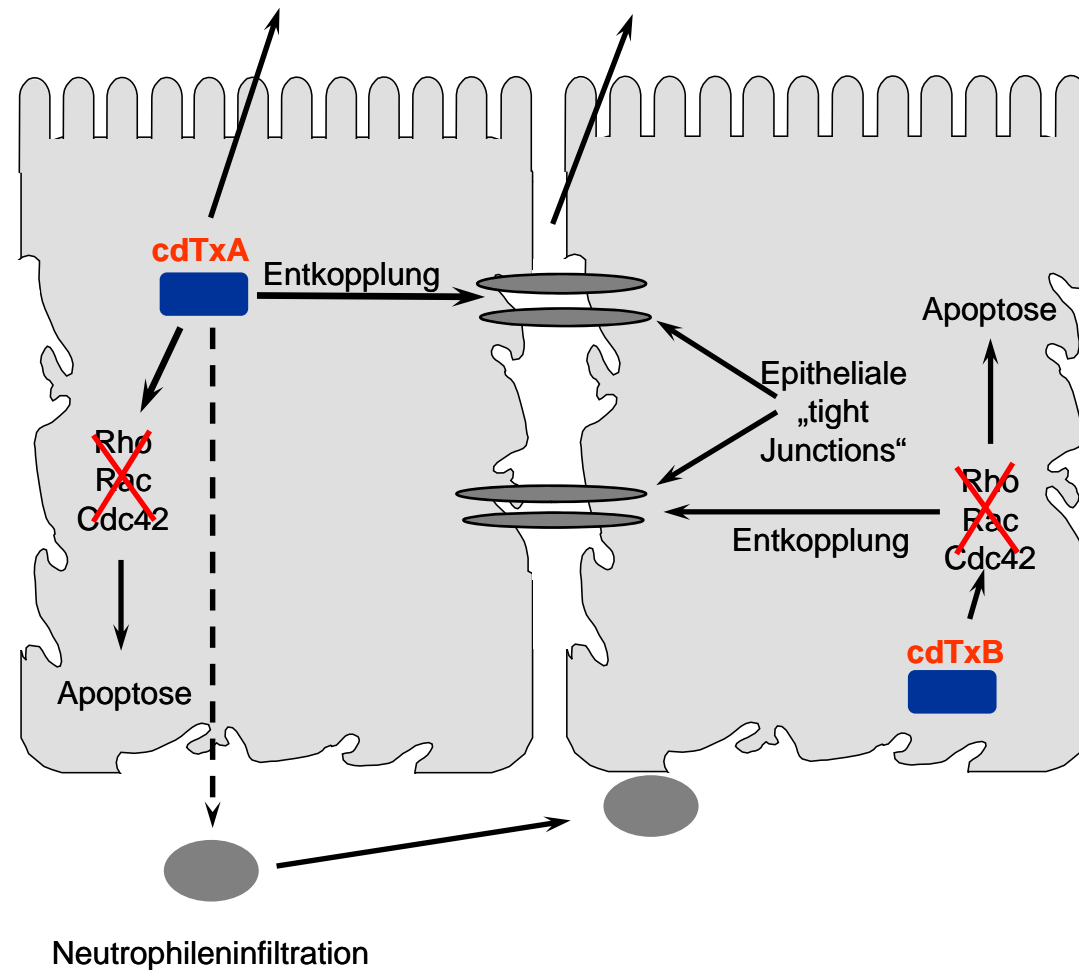
Name :



C. difficile-assoziierte Diarrhö

Pathomechanismus

- Weitere cdTxA Wirkungen**
- Immunzellen**
- Zytokine -
 - Chemokine -
 - ROXs -
- Neuronale Zellen**
- Substanz P -



Antibiotika-assoziierte Diarrhö

Diagnostik

- **Dran denken:** wenn in den zurückliegenden 2 Monaten Antibiotika eingenommen wurden und/oder wenn die Diarrhö innerhalb der letzten 72 h nach stationärer Aufnahme auftrat
- Stuhlprobe auf *Cl. difficile* **und** Toxin A/B- Nachweis einsenden
- Bei negativem Testresultat und persistierender Diarrhö wiederholtes Einsenden von Stuhlproben
- Endoskopische Abklärung bei weiterer Verschlechterung bzw. weiterhin negativen Stuhlresultaten zur weiteren Differentialdiagnostik

Antibiotika-assoziierte Diarrhö

Diagnostik

Test

Zytotoxin-Assay

Immunoassay:
=>Toxin A und B

Stuhlkultur mit nachfolgendem Zytotoxinassay

Vorteile

Ausgezeichnete **Spezifität** (99-100%)

Gute **Spezifität** (95%-100%), Testergebnis innerhalb von **4 Std**, **einfache** Durchführbarkeit

Ausgezeichnete **Sensitivität (> 90%)** und **Spezifität (> 98%)**, ermöglicht **Resistenzbestimmung** und Subtypisierung bei Ausbrüchen

Nachteile

Schlechtere Sensitivität (80%-90%), Testergebnis erst nach **48 Std.**, erfordert Zell-/ **Gewebekulturlabora**ausstattung, nur Toxin B-Bestimmung

Unzureichende **Sensitivität** (65% - 85%) im Vergleich zum Zytotoxinassay

Testergebnis frühestens erst nach **72- 96 Std.**, hoher Zeit- und **Laboraufwand**, erfordert Zell-/ **Gewebekulturausstattung**

Antibiotika-assoziierte Diarrhö

Therapie I

=> Spezifische Maßnahmen

- wenn die **Diagnose gesichert** ist, **orale Gabe von Metronidazol** (3 x 400 mg/Tag oral oder ggf. 3 x 500 mg/Tag i.v.) als Therapie der **1. Wahl**
- wenn die Diagnose wahrscheinlich ist, der Patient ernstlich krank ist, frühzeitige Gabe von Metronidazol
- **Vancomycin (2. Wahl)** erst,
 - wenn **Metronidazolunverträglichkeit** vorliegt
 - wenn der Patient **nicht** auf Metronidazol **anspricht**
 - eine **Schwangerschaft** vorliegt
 - der Patient jünger als 10 Jahre ist
 - es sich um eine **fulminante Verlaufsform** handelt
 - es Hinweise gibt, daß es um *St. aureus* als Erreger handelt

Antibiotika-assoziierte Diarrhö

Therapie II

Ersterkrankung: **Ansprechraten-Rezidivraten**

Medikament	Ansprechraten (%)	Rezidivrate (%)	Kosten (€/Tag)
Teicoplanin (Targocid®) 2 mal 100 mg/Tag	98	< 7	ca. 50
Metronidazol (Clont®) 3 mal 400 mg/Tag	98	7-16	ca. 3
Vancomycin (V. Enterocaps®) 4 mal 125 mg/Tag	96	16 -18	ca. 25
Fusidinsäure (Fucidine®) 2 mal 50mg/Tag	93	24	k. A.

Antibiotika-assoziierte Diarrhö

Rezidivtherapie

- Überprüfung und Bestätigung der Diagnose,
- Absetzen jeglicher Therapie, die eine Diarrhö verursachen könnte
- Vorgehen wie unter 2,
- nach erfolgreicher Behandlung 2 Monate keine Antibiotika
- bei erneutem **Rezidiv** oder **Persistenz**,
 - Sacchomyces boulardii* (2 x 250 mg/Tag) **plus** Metronidazol oder Vancomycin (wie unter 2)
 - Vancomycin** oder **Metronidazol** (wie unter 2) über 10 - 14 Tage,
 - gefolgt von Cholestyramin (3 x 4g) plus Lactobacillus (4 x 1 g) über 3 bis 4 Wochen
 - Vancomycin plus Rifampicin für 7 bis 14 Tage,
 - Immunglobulingabe (400 mg/kg KG I.v. alle 3 Wochen)

Antibiotika-assoziierte Diarrhö

Rezidivtherapie

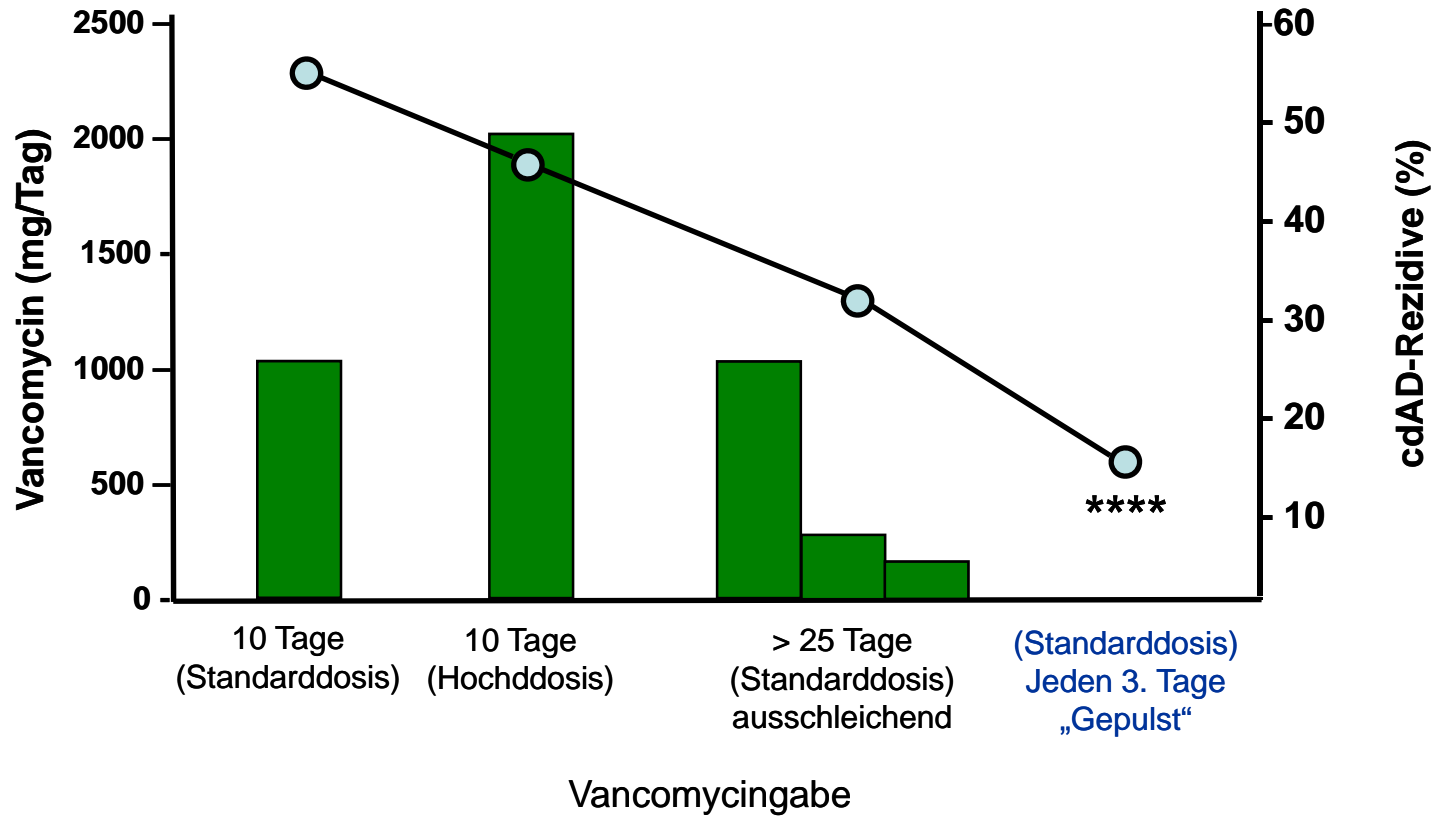
Häufigkeit von Rezidiven einer Clostridium-difficile Kolitis nach Therapie der Ersterkrankung oder eines Rezidivs

	A + P (%)	A + S.b. (%)
1. Kolitis	24,2 % (8/33)	19,3 % (6/31)
beim Rezidiv	64,7 % (22/34)	34,6 % (9/26)
Gesamt	44,8 % (30/67)	26,3 % (15/37)

A = antibiotische Behandlung (Vanco/Metro)
P = Placebo; S.b. = Saccharomyces boulardii

Antibiotika-assoziierte Diarrhö

Rezidivtherapie



Antibiotika-assoziierte Diarrhö

Prophylaxe

- Behandlung asymptomatischer Träger in Risikobereichen

=> **Keine Reduktion !!**

- Hygienemaßnahmen => Händehygiene => Kontaktaktisolierung
konsequente Händedesinfektion, Tragen von Handschuhen

- Restriktiver Einsatz von Antibiotika

=> Clindamycin

=> Cephalosporine

=> **Reduktion um ca. 50 %**

McFarland, 1989,
Shim, 1998

Gerding et al., 1995,
Guerrant, 2001 et al.,
Mayfield et al. 2000,
Thomas et al. 2002,
Wilcox et al. 2003

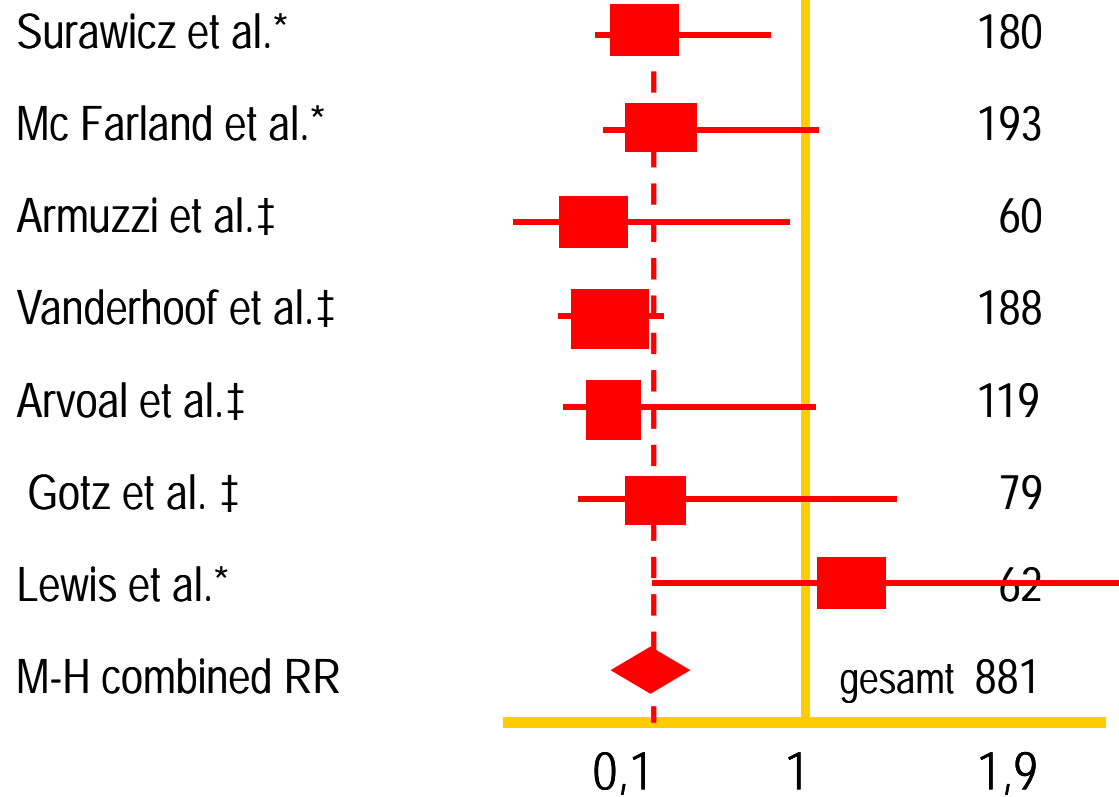
Pear et al. 1994,
Climo et al. 1998,
McNulty et al. 1997
Ludlam et al. 1999,
Khan und Cheesbrough 2003
Wolcox et al. 2004

Antibiotika-assoziierte Diarrhö

Rezidivprophylaxe/-prävention

Probiotika

Anzahl der Patienten



Favorisiert Probiotika

favorisiert Plazebo

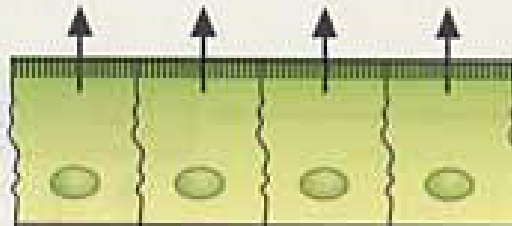
*S. Boulardii

‡Lactobacillus spp.

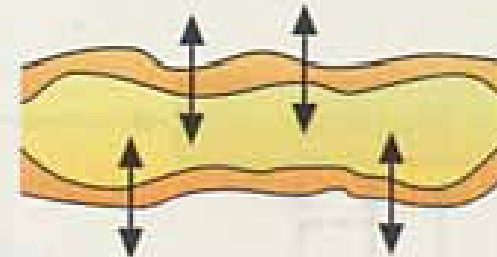
Diarrhö

Pathogenese

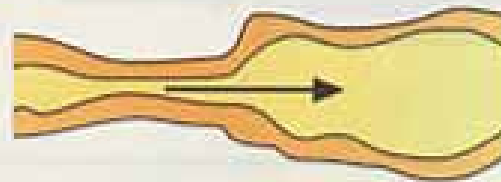
1. Stimulation der Netto-Sekretion von Wasser und Elektrolyten



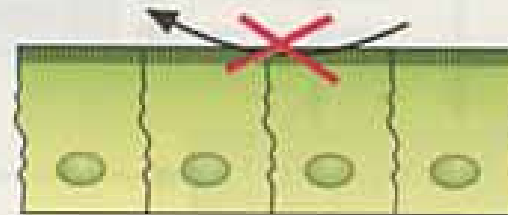
3. Destruktion der Mukosa und gesteigerte Permeabilität



2. Gesteigerte propulsive Muskelkontraktionen



4. Malabsorption von Nahrungsprodukten (z.B. Kohlenhydrate)

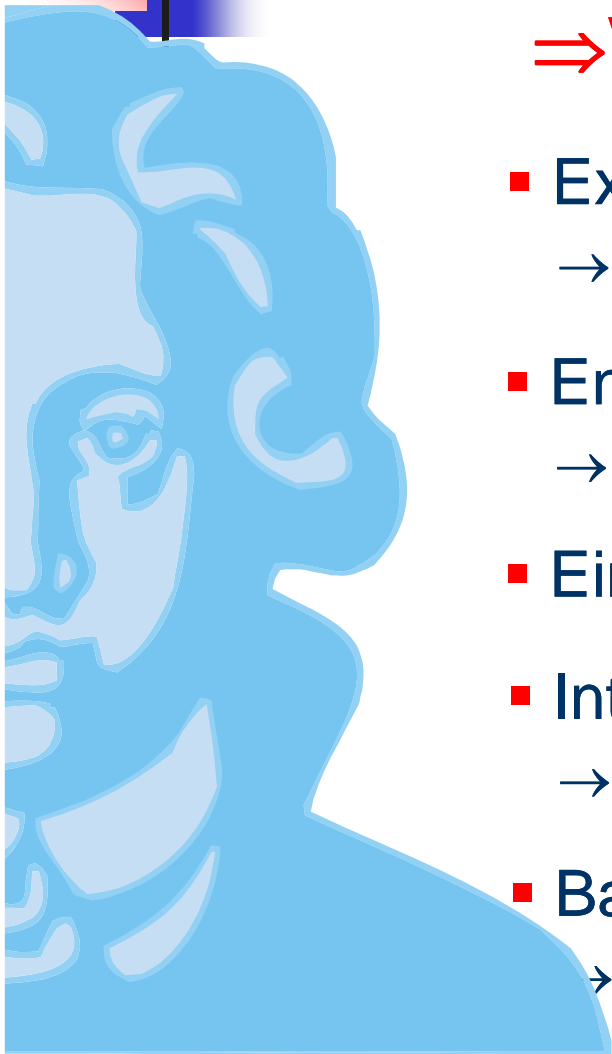




Osmotische Diarrhö

⇒ Verminderte Resorption

- Exokrine Pankreasinsuffizienz
→ messbarer Mangel an Pankreasenzymen (Elastase..)
- Enzymdefekte
→ Laktasemangel
- Einheimische Sprue
- Intestinale Resorptionsstörungen
→ Kurzdarmsyndrom
- Bakterielle Fehl-/Überbesiedlung
→ z.B. Blindloop-Syndrom

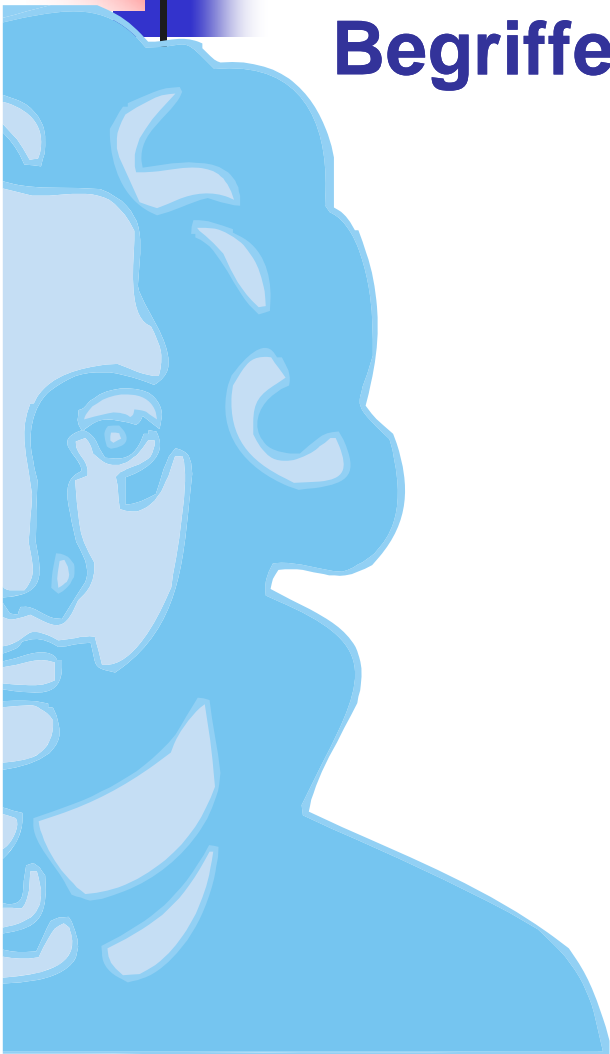




Bakterielle Fehlbesiedlung

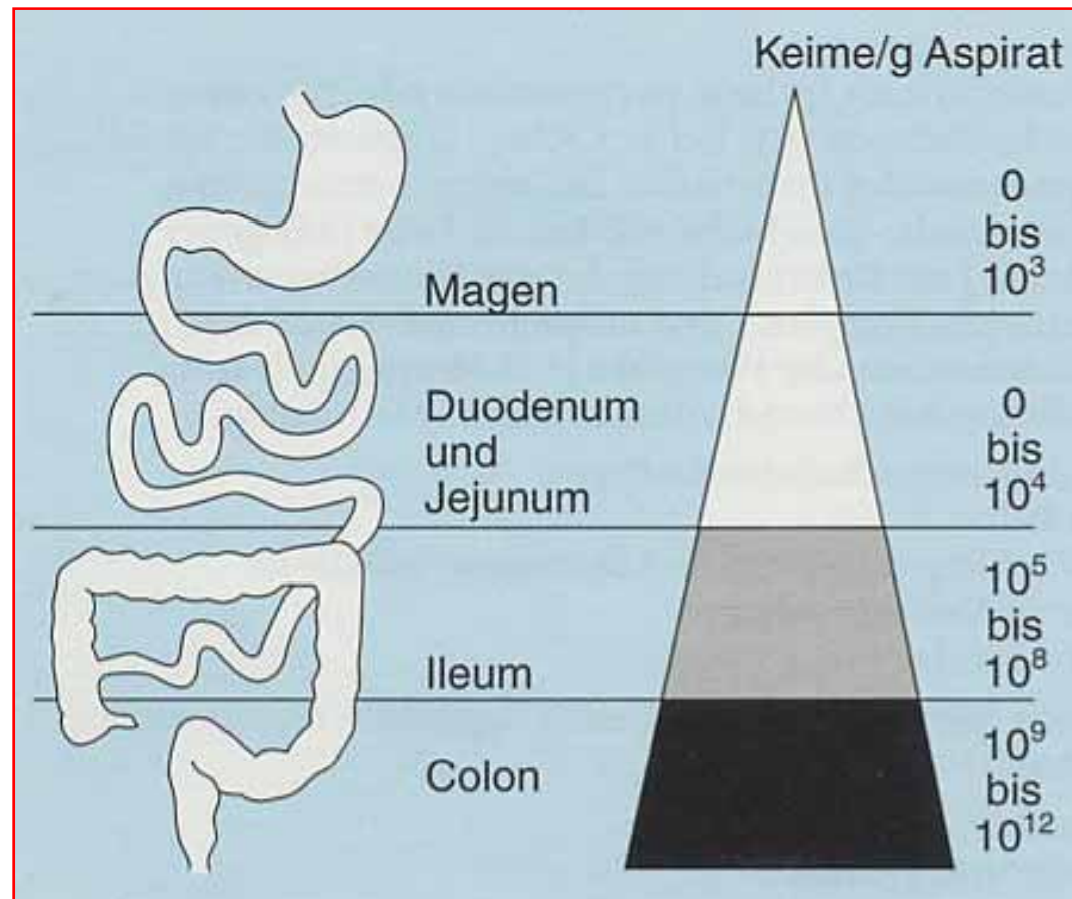
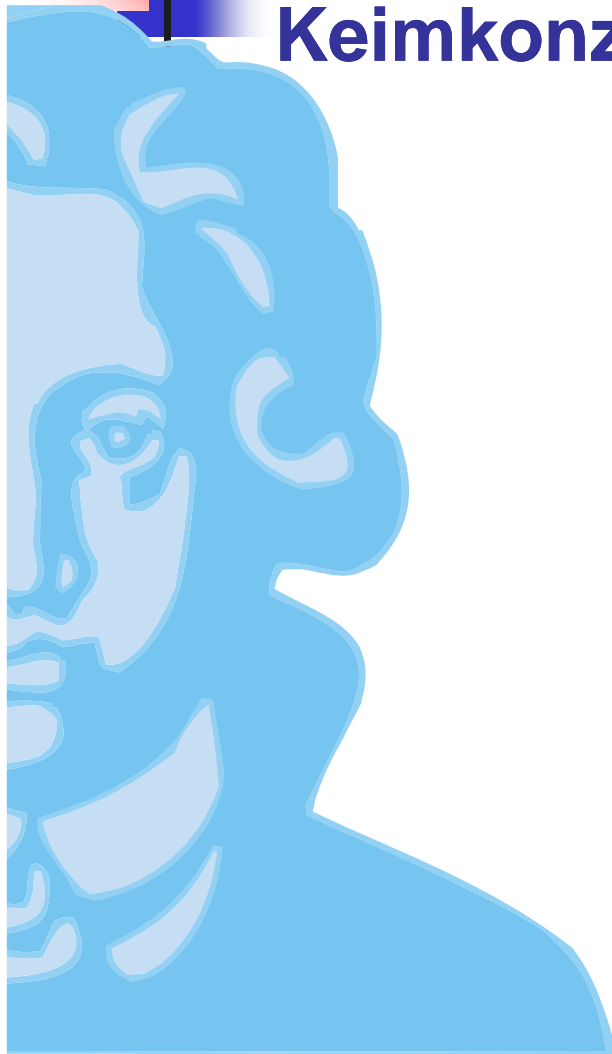
Begriffe-Definitionen

- Bakterielle Überbesiedlung
- "bacterial overgrowth syndrome"
- Blindsacksyndrom
- „blind loop syndrome"
- „contaminated small bowel syndrome“



Bakterielle Fehlbesiedlung

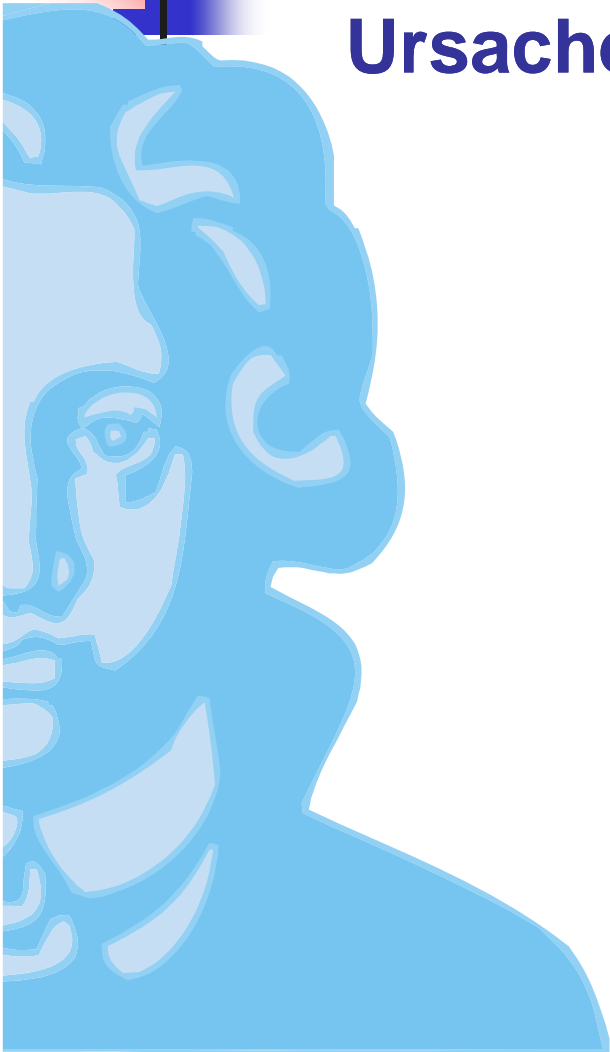
Keimkonzentrationen





Bakterielle Fehlbesiedlung

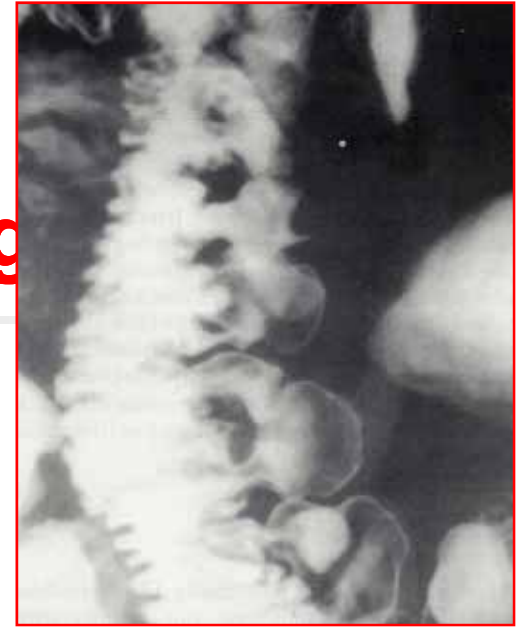
Ursachen



- Intestinale Stase
- Operative Zustände
- Hypo- bzw. Anazidiät
- „Wahr aber unklar“

Die Fehlbildung

ase



○ anatomische Ursachen

- Divertikulose
- Dünn-/Magenfisteln mit Mündung in Dünndarm
- Darmstrikturen (MC, Radiatio) → MC: PPV > 97% (Mishkin 2002)

○ Störungen der Motorik


- Diabetes mellitus → Typ 1/2 34% pos. (Zietz et al. 2000)
- Sklerodermie
- Intestinale Pseudoobstruktion (CIPO)
- Störungen des interdigestiven Motorkomplexes)



Bakterielle Fehlbesiedlung

Postoperative Zustände

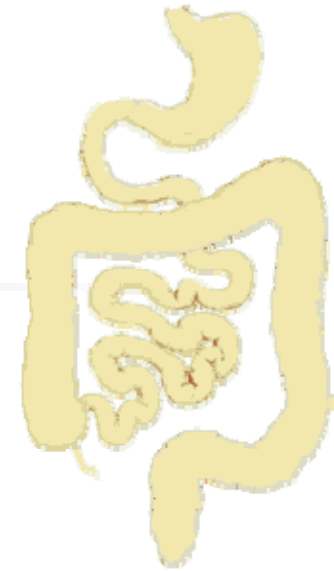


- 
- Zustand nach BII-OP
 - Seit-zu-End- oder Seit- zu Seit-Darmanastomosen
 - Pouchanlage
 - Resektion der Ileozökalklappe
 - Darmadhäsionen



Bakterielle Fehlbesiedlung

Malassimilationssyndrom

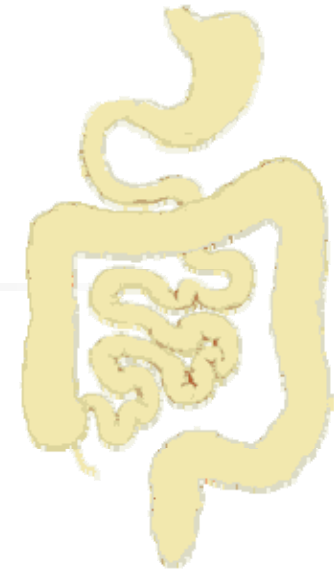


- Dekonjugation konjugierter Gallensäuren
 - Unterschreiten der kritischen mizellaren Konzentration → Steatorrhö →
- Fermentation ungesättigter Fettsäuren zu Hydroxyfettsäuren
 - *wäßrige Durchfälle* (sekretagoge Laxanzienwirkung)
- Abnahme der Disaccharidasenaktivitäten
 - dekonjugierte Gallensäuren
 - bakterielle Proteasen
 - Fermentation von Kohlenhydraten
- bakterielle Degradation/Resorptionshemmung von Aminosäuren
- Verminderung der Vitamin B₁₂-Resorption

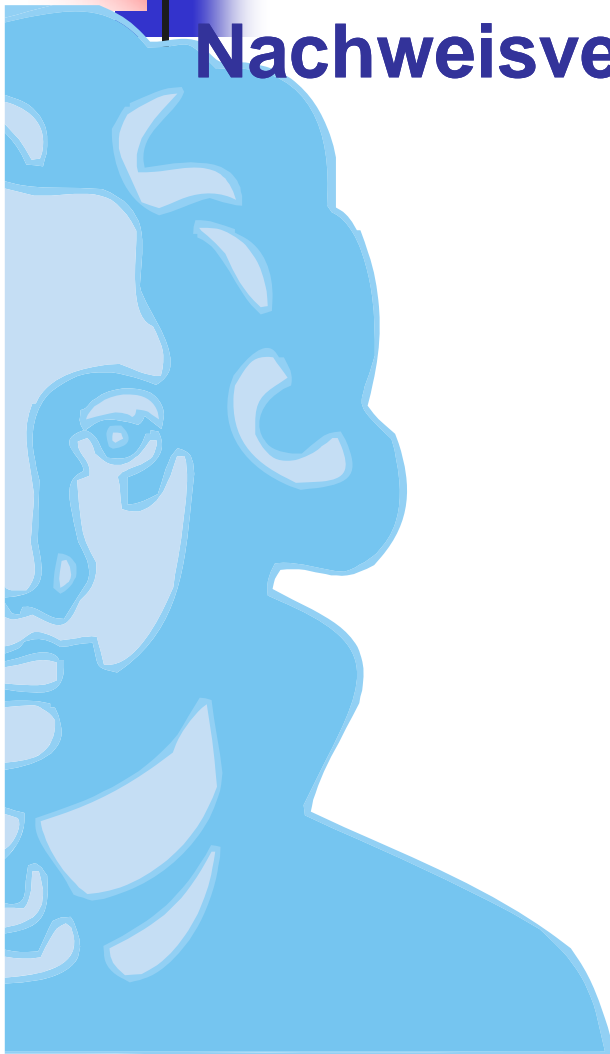


Bakterielle Fehlbesiedlung

Nachweisverfahren



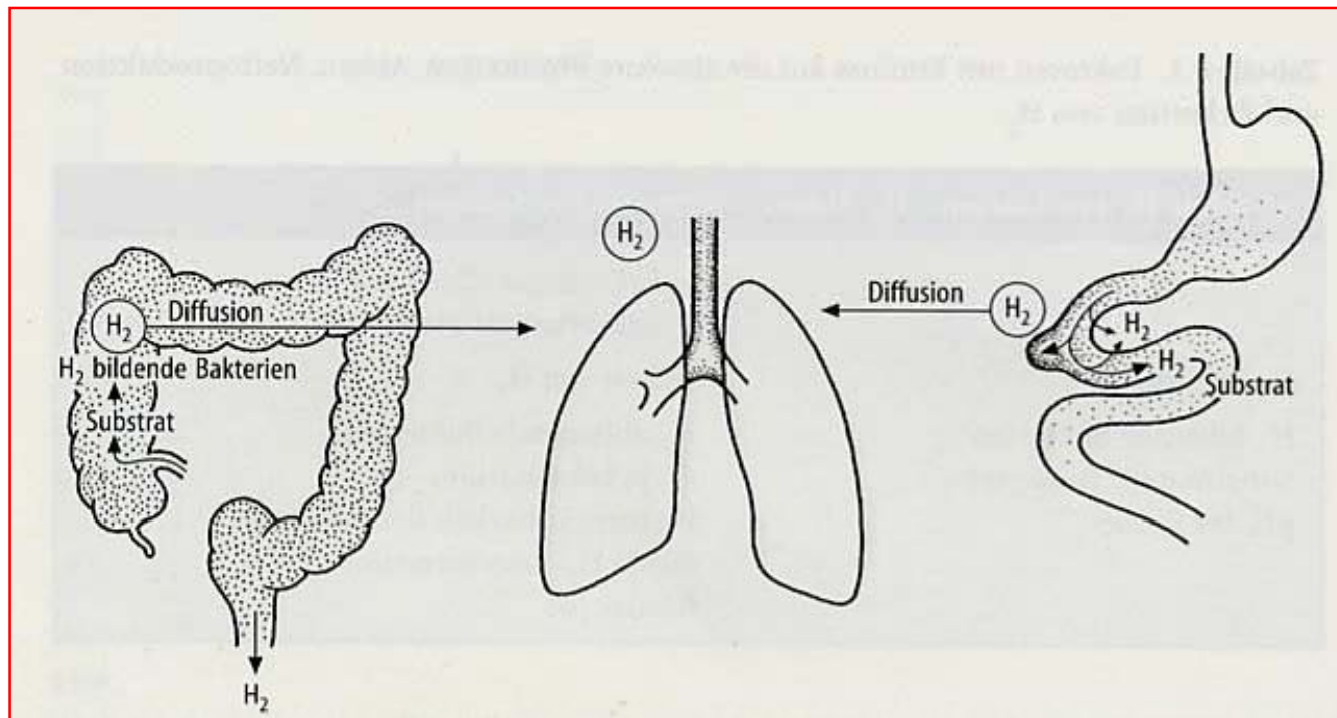
- H₂-Atemtest nach Glukose
- H₂-Atemtest nach Laktulose
- Bestimmung kurzkettiger Fettsäuren
- Bestimmung unkonjugierter Gallensäuren
- ¹³CO₂-D-Xyloseatemtest
- ¹⁴CO₂-bzw. ¹³CO₂-Glykocholatatemtest



Gastrointestinale Funktionsdiagnostik

H₂-Atemtests

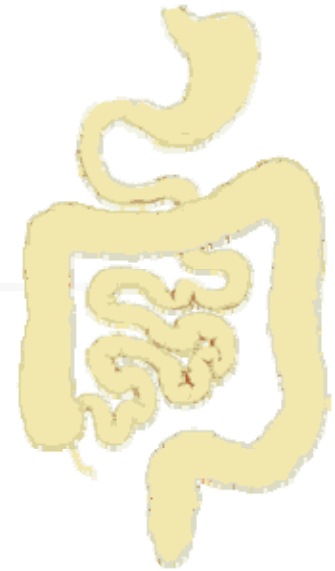
~ 10% der Bevölkerung sind sog. *Non-H₂-producer*



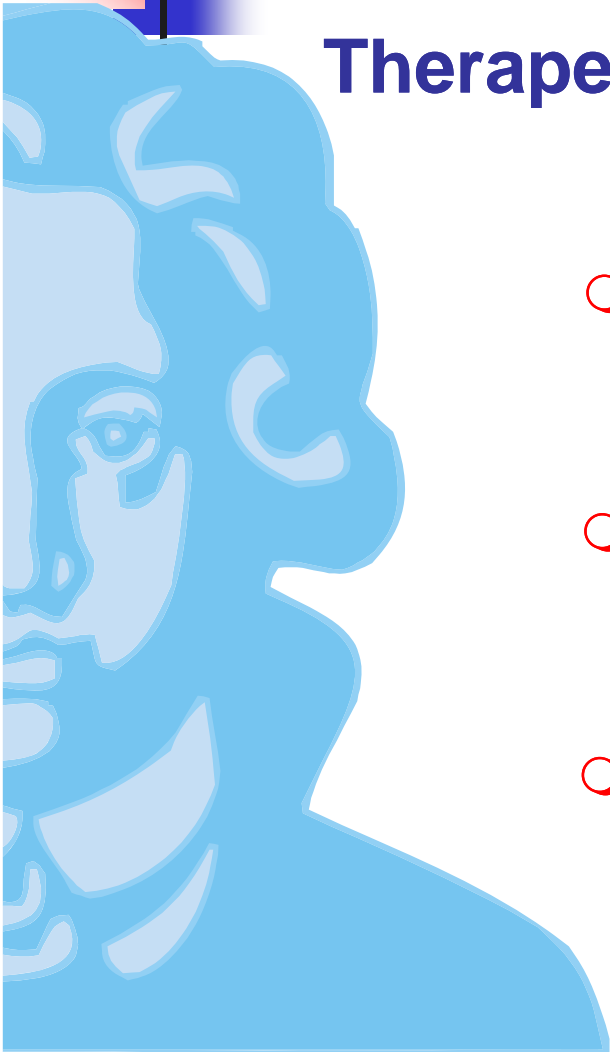


Bakterielle Fehlbesiedlung

Therapeutische Ziele



- die ursächliche Behandlung oder Korrektur der auslösenden Erkrankung
- kausale, symptomatische Behandlung des Malassimilationssyndroms
- ggf. rechtzeitige chirurgische Maßnahmen





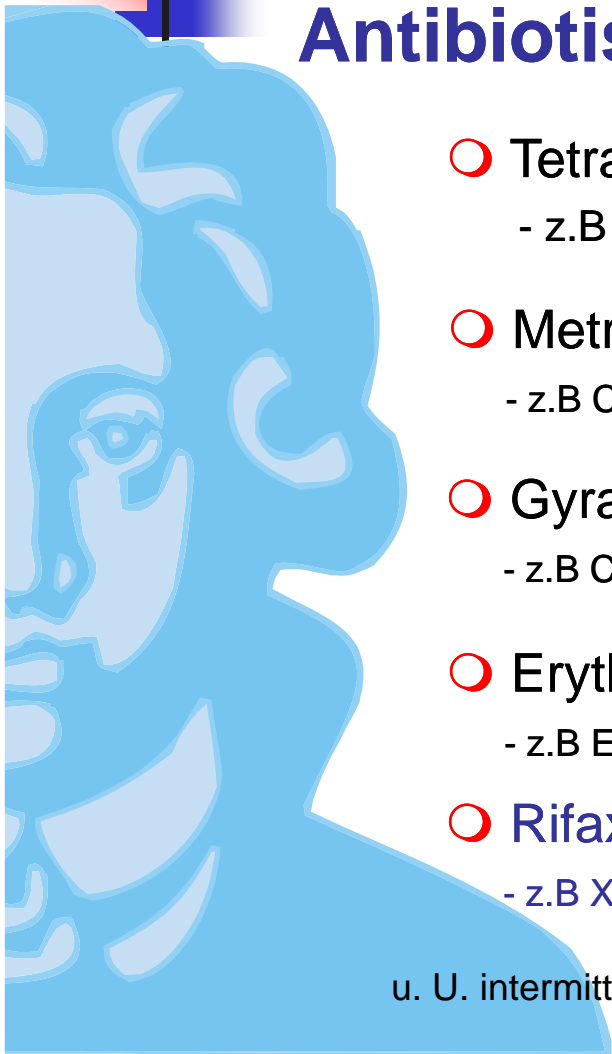
Bakterielle Fehlbesiedlung

Antibiotische Behandlung

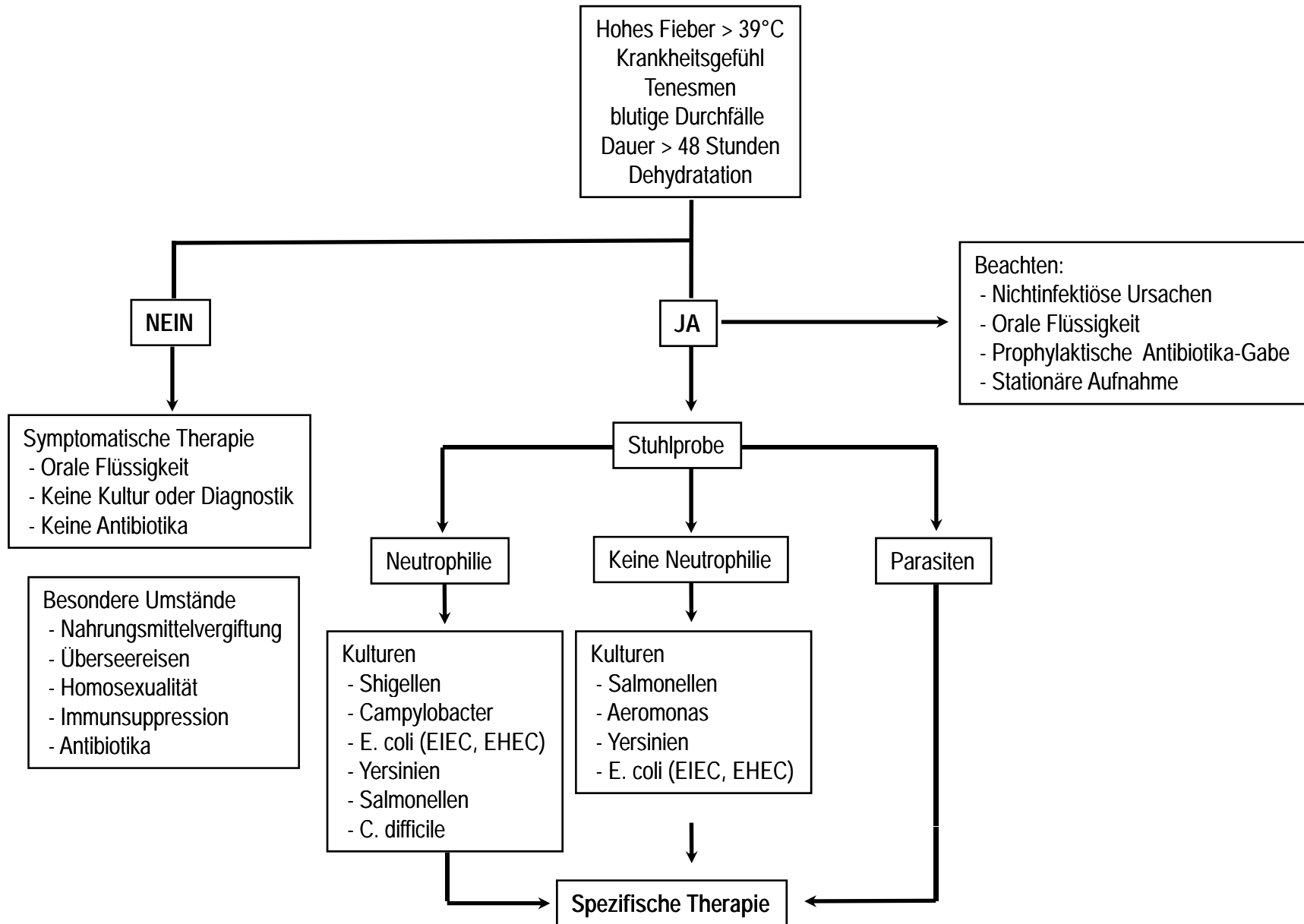
- Tetracycline (Reduktion der aeroben Flora)
 - z.B. Vibramycin 100 mg p.o. /Tag über 7-10 Tage
- Metronidazol
 - z.B. Clont 2 mal 400 mg p.o. /Tag über 7-10 Tage
- Gyrasehemmer
 - z.B. Ciprofloxacin 500 mg p.o. /Tag über 7-10 Tage
- Erythromycin
 - z.B. Erythrocin 4 mal 125 mg/Tag über 7-10 Tage
- Rifaximin
 - z.B. Xifaxan 3 mal 400 mg p.o. /Tag über 7-10 Tage (Di Stefano et al. 2000)

Probiotika ???

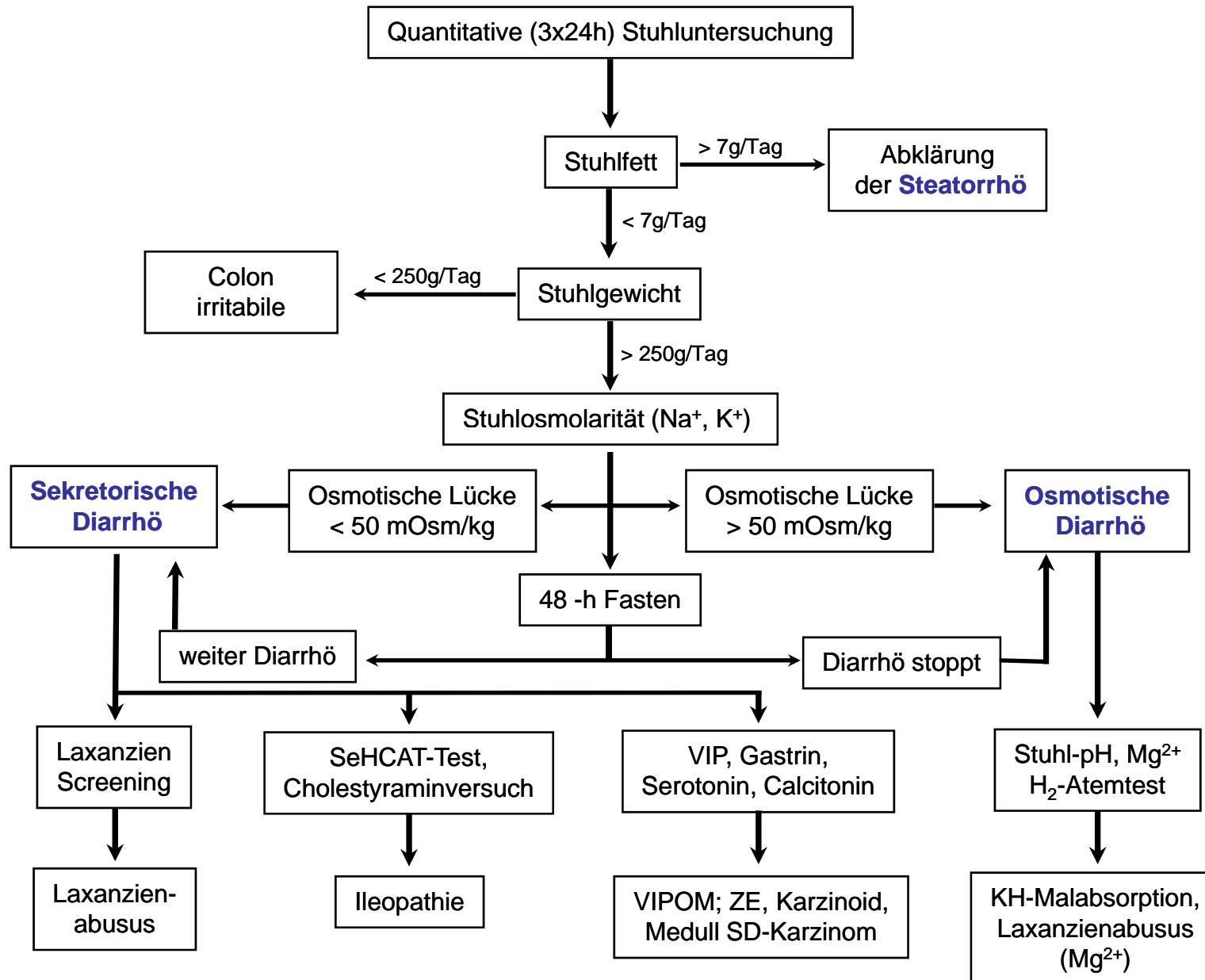
u. U. intermittierende Behandlung : 1 Wo alle 6 Wo



Fazit: Akute Diarrhö



Fazit: Chronische Diarrhö

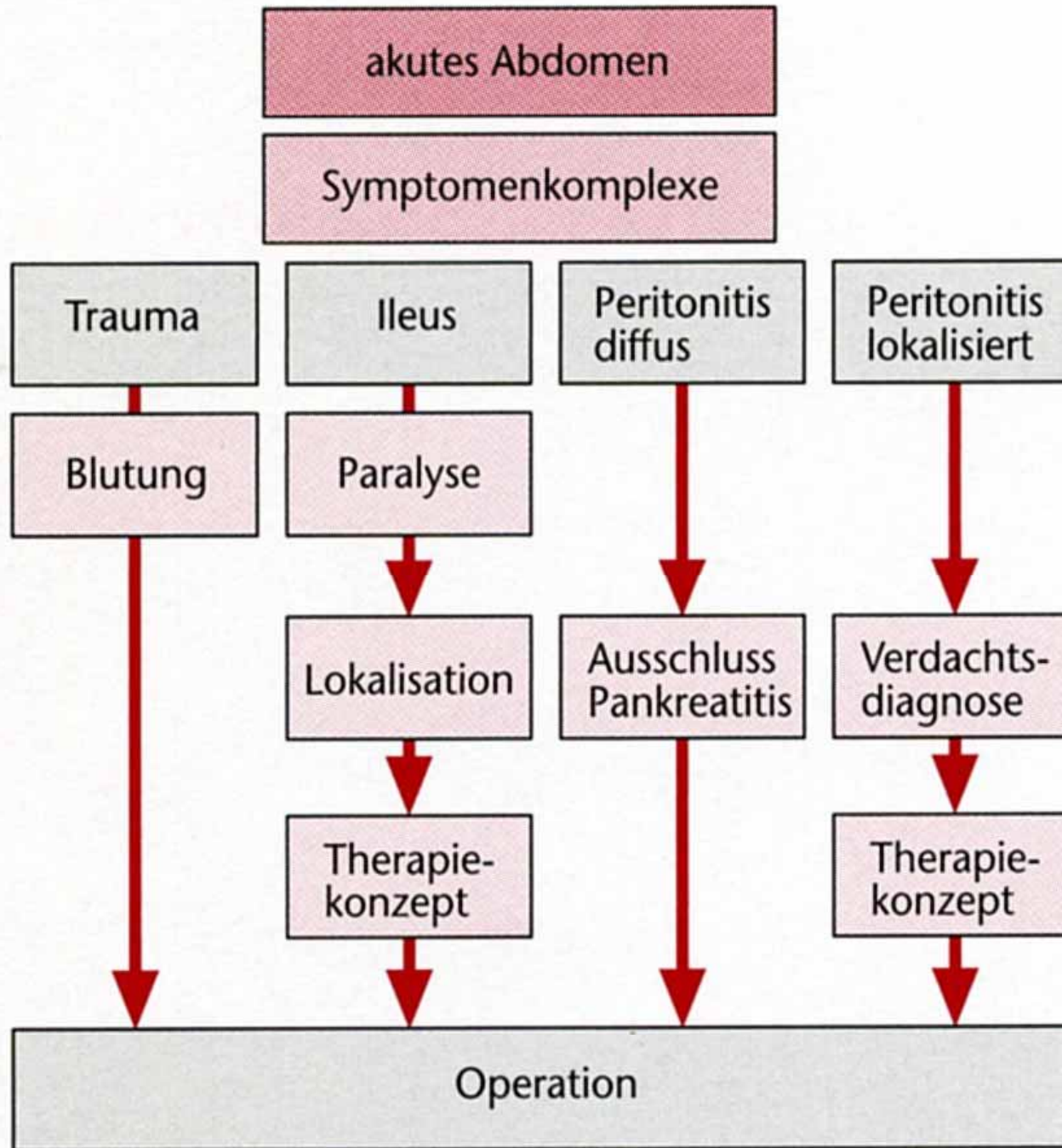


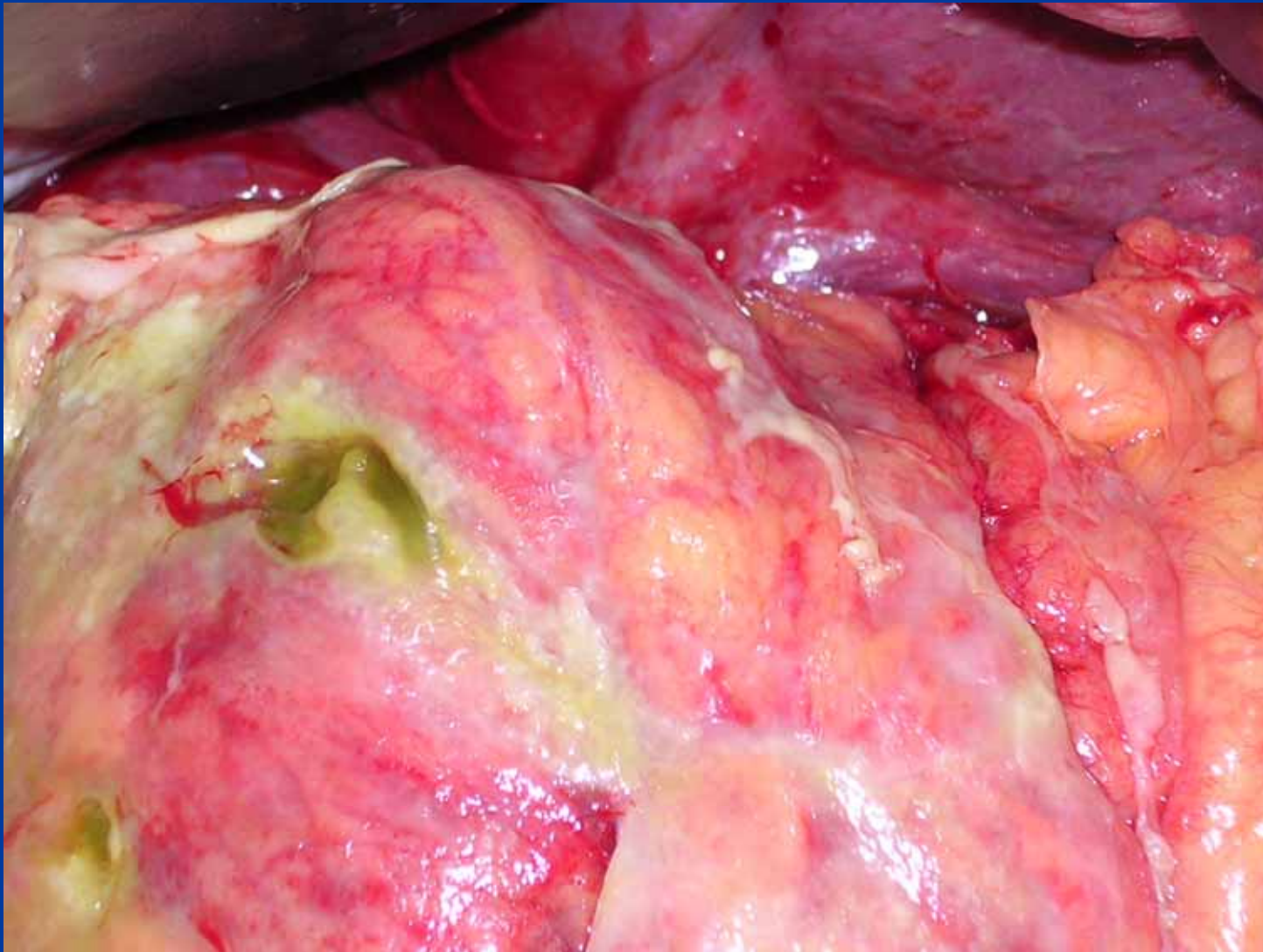
Diarrhö



Zusammenfassung

- Einfache Diagnostik !
 - Zuerst Frage: was liegt wohl vor?
 - akut vs chronisch; Hepatitis vs Cholestase
- Ätiologie, Grading und Staging
 - Domäne der Leber-PE ist das Staging
- Therapie auch konsequent umsetzen
 - Differentialdiagnostik ohne Differentialtherapie ist sinnlos
- Evtl in spezielle hepatologische Praxis/Ambulanz überweisen
 - und: Budgetbefreiung konsequent nutzen





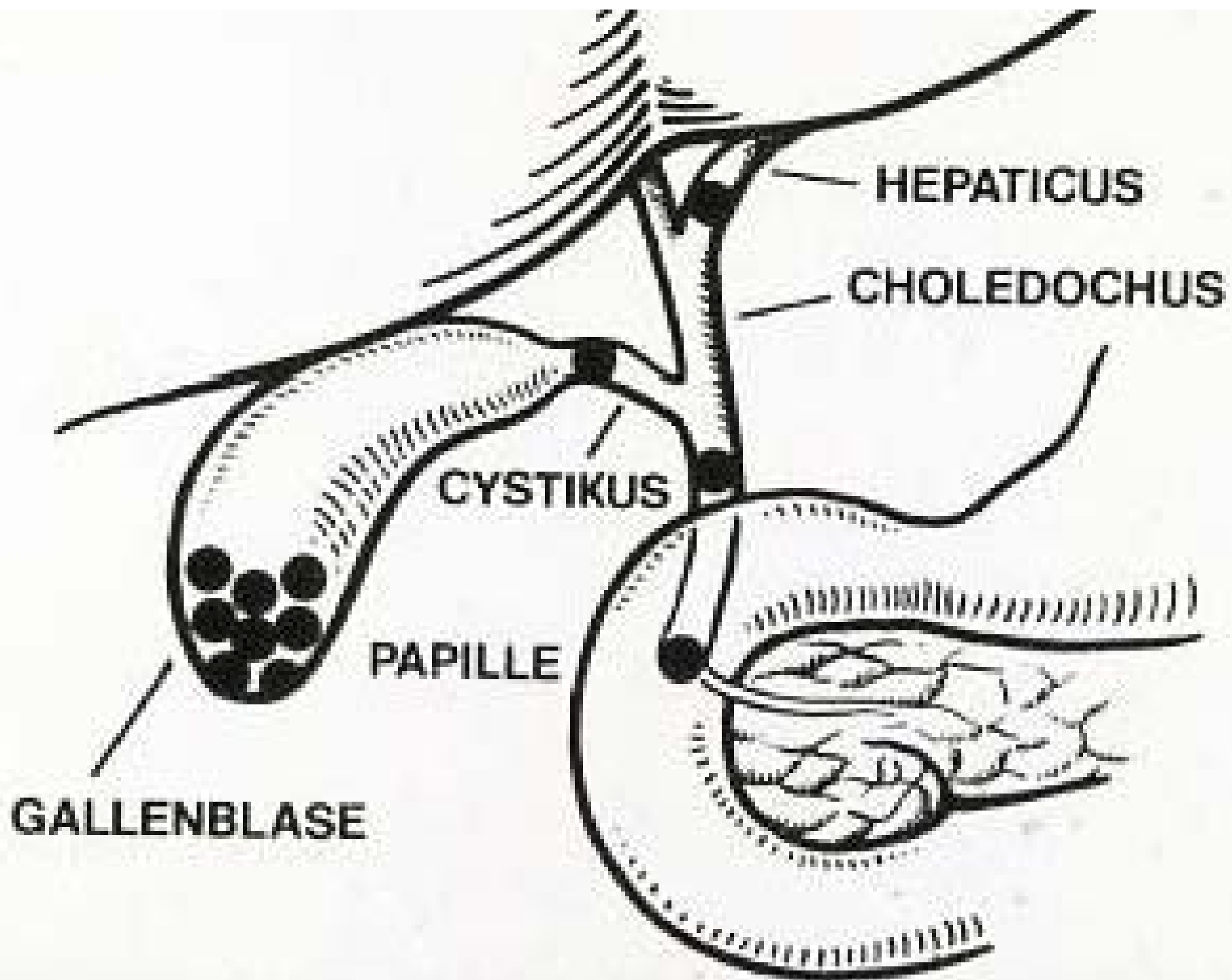





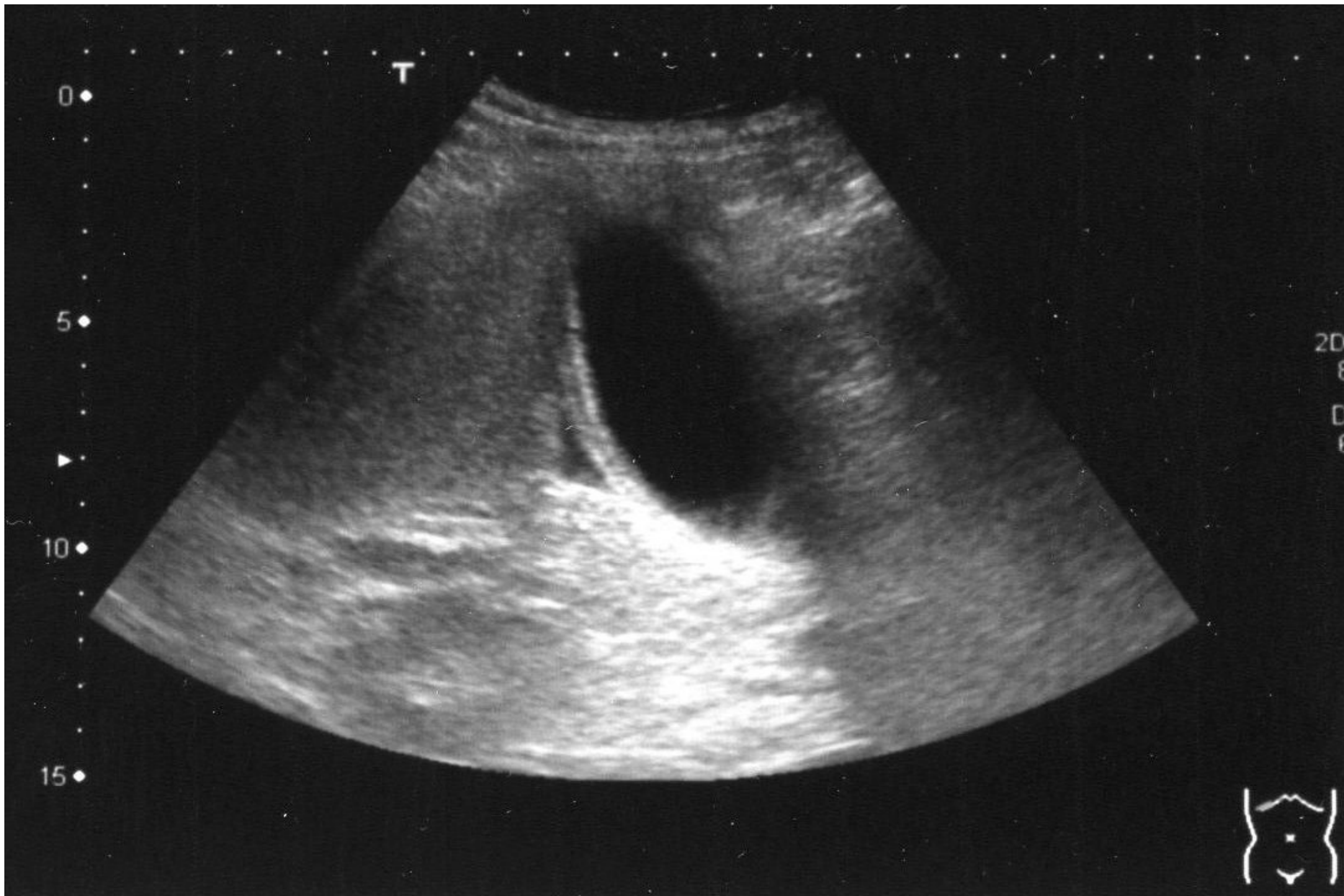
BILD DER „AKUTEN GALLE“

1. Spontanschmerz,
 2. Druckschmerz im rechten Abdomen
 3. Abwehrspannung 
 - lokal
 - diffus
 4. Leukozytose
-

Akute Cholecystitis – Diagnose

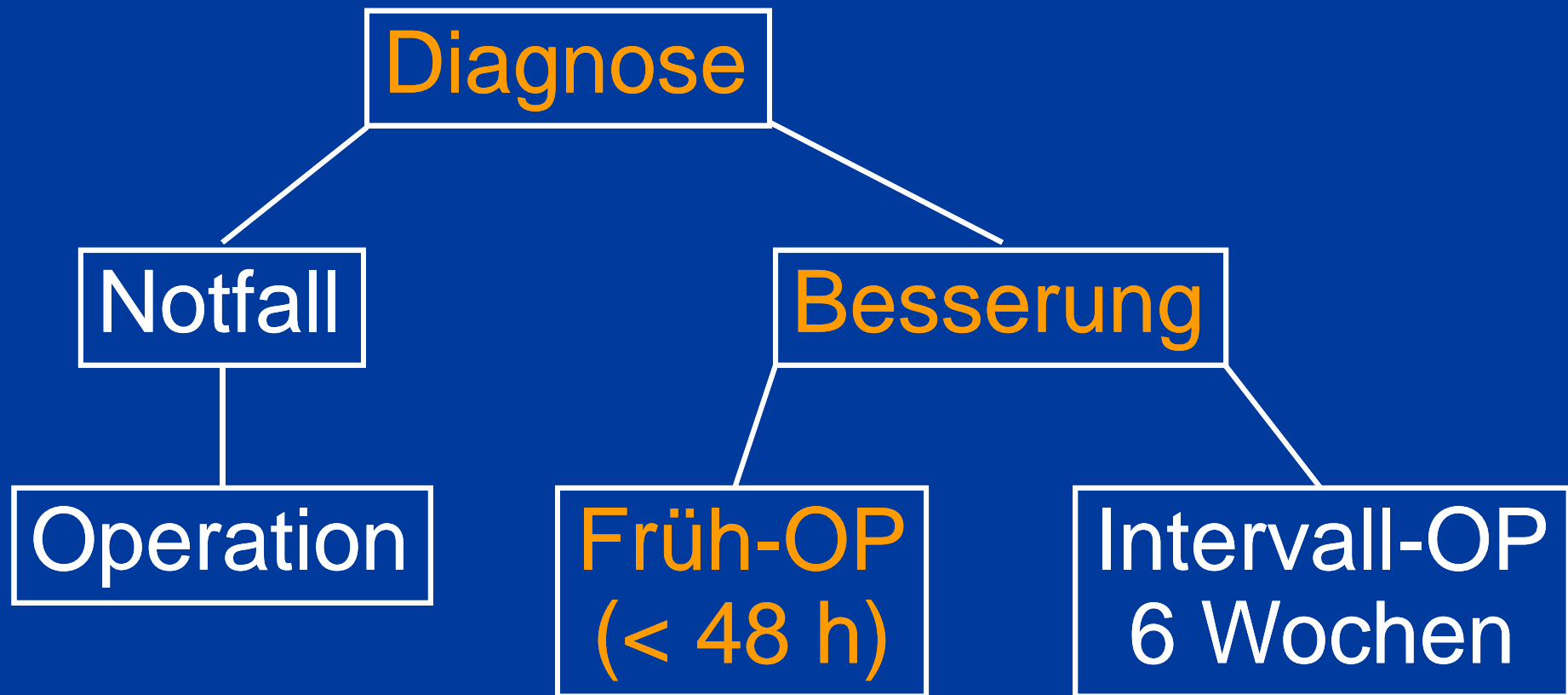
- akutes Abdomen -

- Untersuchungsbefund
- Sonografie
- Labor (Leukos, CRP)



Akute Cholecystitis – Therapiekonzept

- Ausgangssituation -





Akute Cholecystitis – laparoskopische CHE

- Entscheidungsparameter -

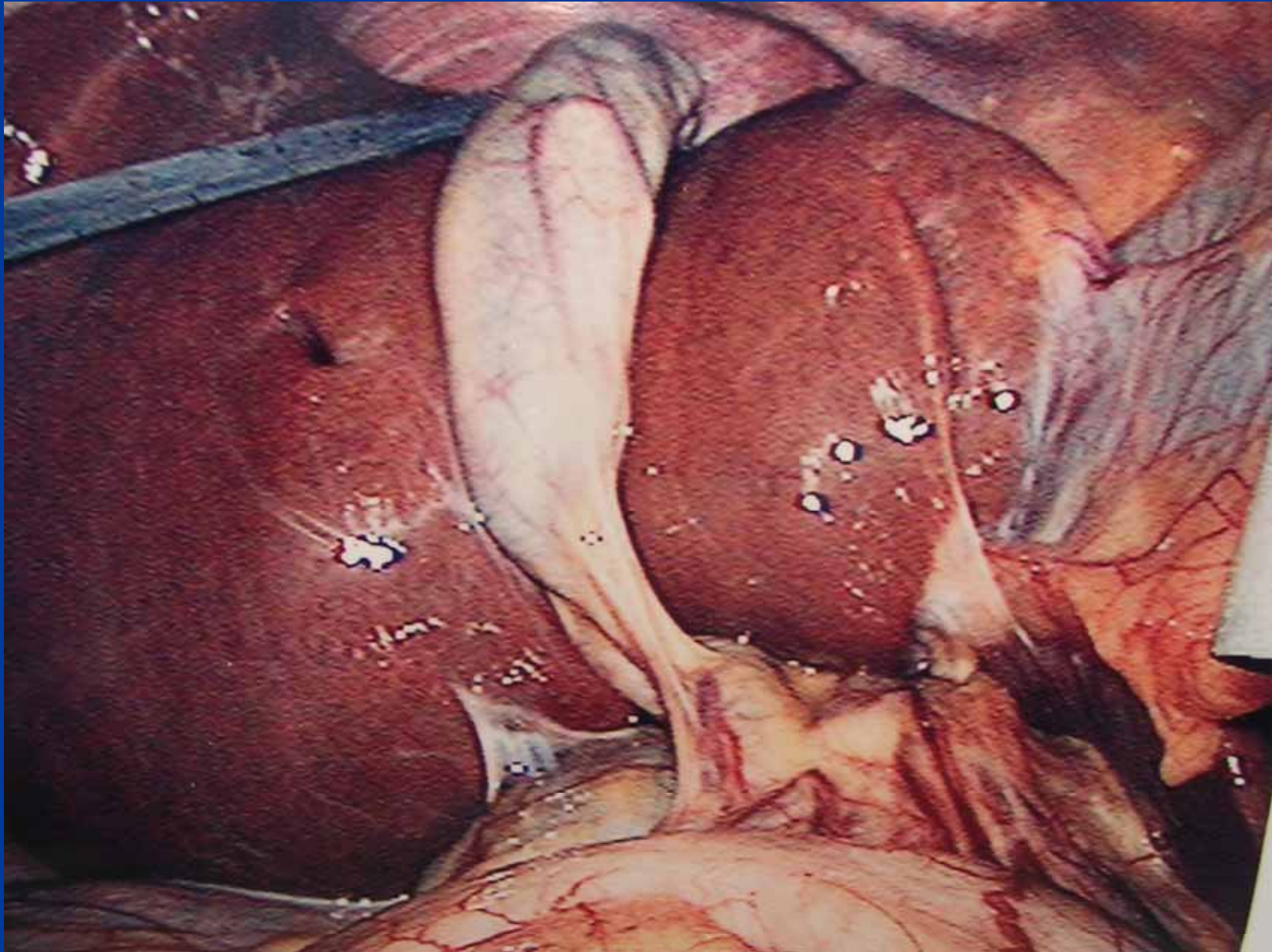
- laparoskopische CHE vs. offene CHE
 - Frühoperation vs. Intervalloperation
 - Operationszeitpunkt
 - Kriterien zur Konversion
-

Laparoskopische Cholezystektomie

- Meta-Analyse -

Operation	Patienten	Letalität	CBD-Schaden	Umstieg
lap. CHE	n = 30.052	0,15 %	0,41 %	5,0 %
lap. CHE	n = 48.795	0,09 %	0,46 %	5,5 %
kons. CHE	n = 12.973	0,70 %	0,23 %	—

Shea et al., Ann. Surg. 224:5, 603-620 (1996)



Akute Cholecystitis – OP-Verfahren

- laparoskopisch v.s. offen -

	laparoskop. (n = 32)	offen (n = 31)	
Letalität	0	0	
Komplikation (major)	0	7 (23 %)	p < 0.005
(minor)	1 (3 %)	6 (19 %)	p < 0.05
OP-Zeit	108 min	100 min	p < 0.5
Konversion	5 (16 %)		
Krkh.-Aufenthalt	4 (2-5 Tg)	6 (5-8 Tg)	p < 0.006

Akute Cholecystitis – Therapiekonzept

- 8/94 – 12/01 -

Cholecystektomie	n = 1021	(n = 41 Intervall-OP)
akute Cholecystitis	n = 134	

OP-Zeitpunkt	< 24 h	51,6 %
	< 48 h	28,0 %
	< 72 h	13,9 %
	> 72 h	6,5 %

laparoskop. CHE	n = 73 (54,4 %)	– Konversion	17,0 %
offene CHE	n = 61 (45,6 %)	– Letalität	6,5 %

Akute Cholecystitis – laparoskopische CHE

- Früh-OP v.s. Intervall-OP -

	Früh-OP (n = 53)	Intervall-OP (n = 51)	
Konversion	21 %	24 %	u.s.
OP-Zeit	122 min	106 min	p < 0.04
Komplikationen	9 %	8 %	u.s.
Krkh.-Aufenthalt	7,6 Tage	11,6 Tage	p < 0.001

Akute Cholecystitis – laparoskopische CHE

- Früh-OP v.s. Intervall-OP -

	Früh-OP (n = 27)	Intervall-OP (n = 25)	
schwere Adhäsion	26 %	44 %	u.s.
Konversion	7,4 %	20 %	u.s.
OP-Zeit	137 min	98 min	p < 0.05
Komplikationen	22 %	20 %	
Krkh.-Aufenthalt	6,7 Tage	15,1 Tage	p < 0.001

Akute Cholecystitis – laparoskopische CHE

- OP- Zeitpunkt – Konversionsrate -

Autor	Früh-OP	Spät-OP
Eldar (1997) < 96 h > Konversion	n = 100 23 %	n = 30 47 % p < 0.02
Pessaux (2000) < 72 h > Konversion	n = 85 27 %	n = 47 59 % p < 0.0002
Madan (2002) < 48 h > Konversion	n = 14 0 %	n = 31 29 % p < 0.04

Akute Cholecystitis – offene CHE

- präoperative Entscheidung -

multivariate Analyse

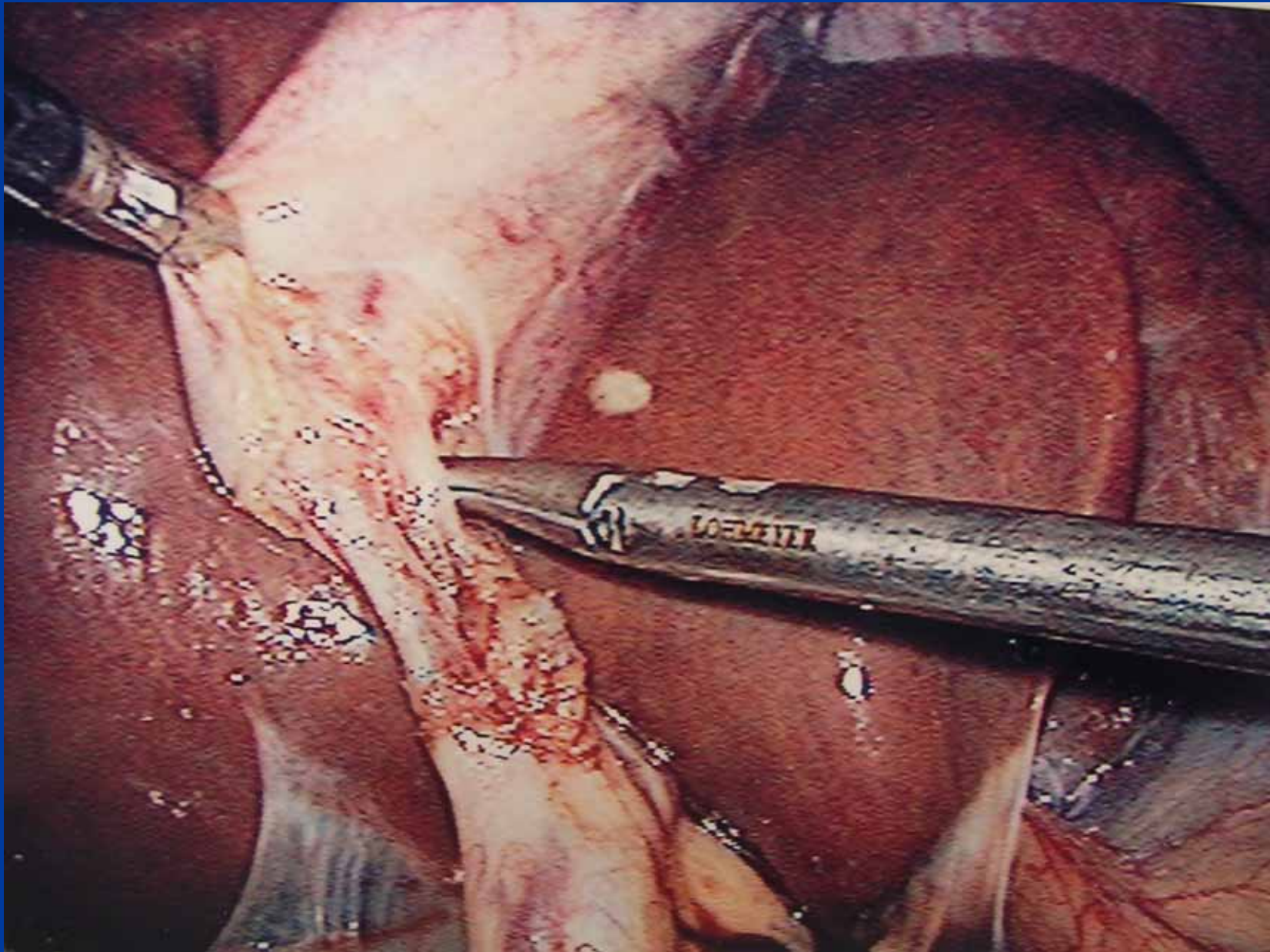
- Adipositas (BMI > 30)
- Alter (> 65 Jahre)
- männlich
- Symptombdauer (> 48 h)
- CRP (> 200)

Schäfer, M., Am J Surg 2001, 182: 291 - 97
Rosen, M., Am J Surg 2002, 184: 254 - 58



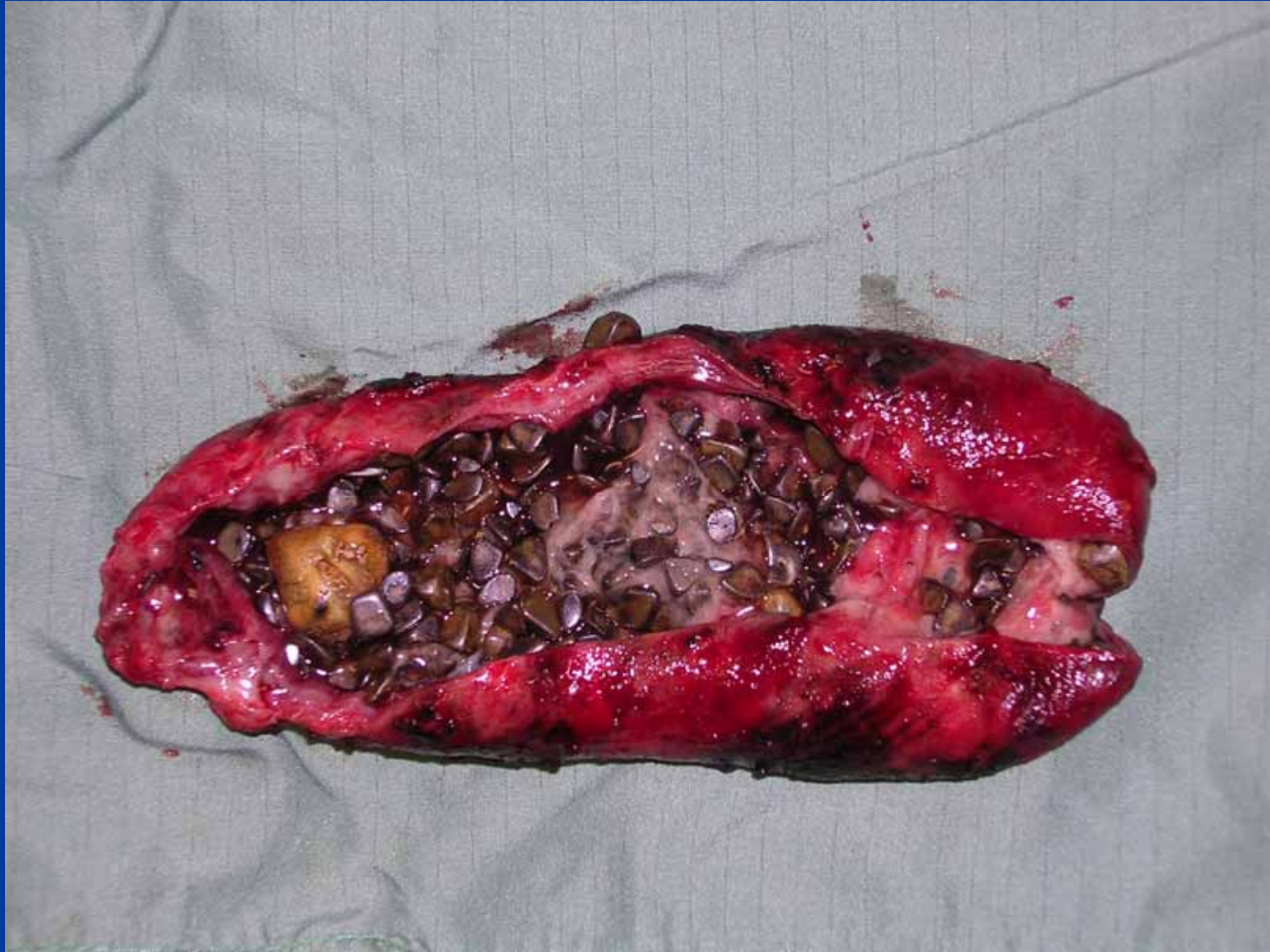
Akute Cholecystitis – Konversion - intraoperative Entscheidung -

- unklare anatomische Situation
- Verwachsungen
- ausgeprägte Entzündung
- gangränöse Gallenblase
- große Steine



Akute Cholecystitis – laparoskopische OP - Konversion -

- gefährliche Anatomie
- gefährliche Pathologie
- gefährliche Chirurgie



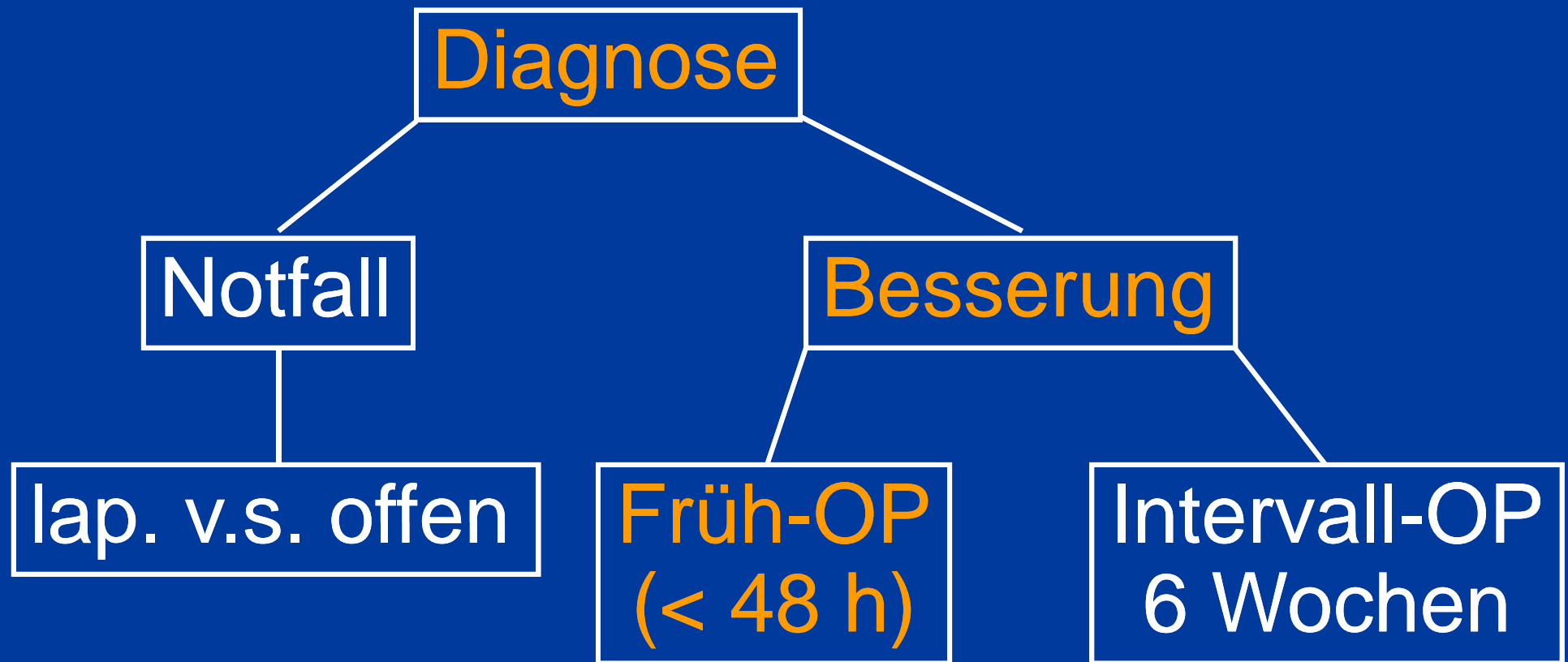
Therapie der akuten Cholecystitis - Operationszeitpunkt (2001 – 2005) -

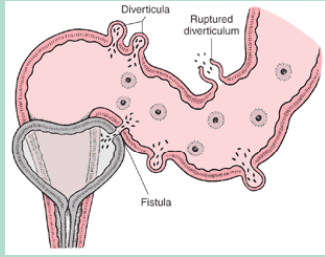
akute Cholecystitis	n = 209
- Operation < 48 h	n = 100 (48 %)
- Operation > 48 h	n = 73 (35 %)
- konservativ – Intervall	n = 36 (17 %)



Akute Cholecystitis – Therapiekonzept

- laparoskopische CHE 2002 -



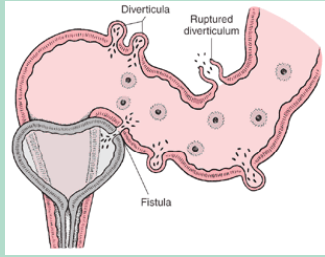


Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?

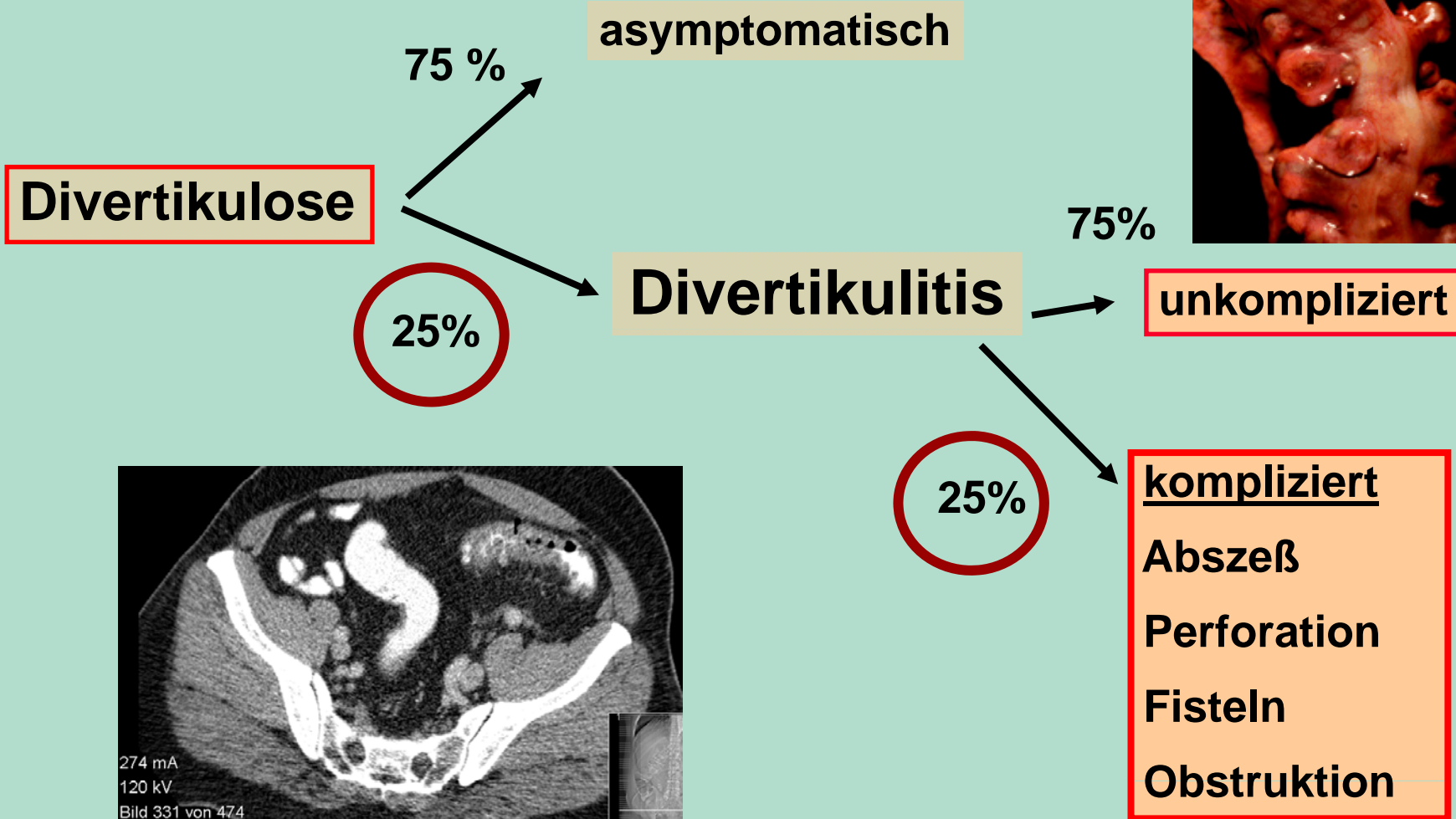


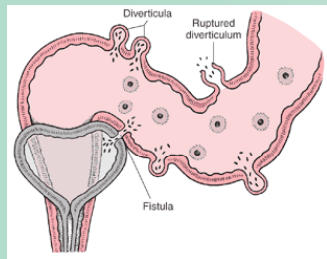
Divertikulitis: Wann konservativ therapieren ? Wann operieren?

**Prof. Dr. Max Reinshagen
Medizinische Klinik I
Klinikum Braunschweig**

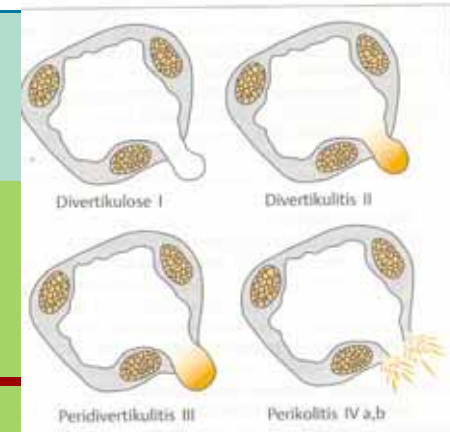


Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?





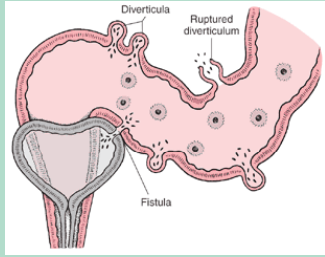
Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?



Stadieneinteilung der Divertikelkrankheit

Therapie

Stadium I	DivertikULOse	Ballaststoffe, Stuhlregulierung
Stadium II	akute DivertikulITIS akut, rezidivierende DivertikulITIS	Antibiose, Nahrungskarenz
Stadium III	PeridivertikulITIS	Antibiose, parenterale Ernährung
Stadium IVa	PerikolITIS mit gedeckter Perforation	ev. Abszeßdrainage Zeitpunkt OP festlegen
Stadium IVb	PerikolITIS mit freier Perforation	Notfall-OP



Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?



Divertikulose

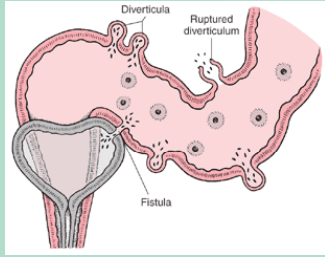
asymptomatisch

Therapie: Ballaststoffe, Stuhlregulierung

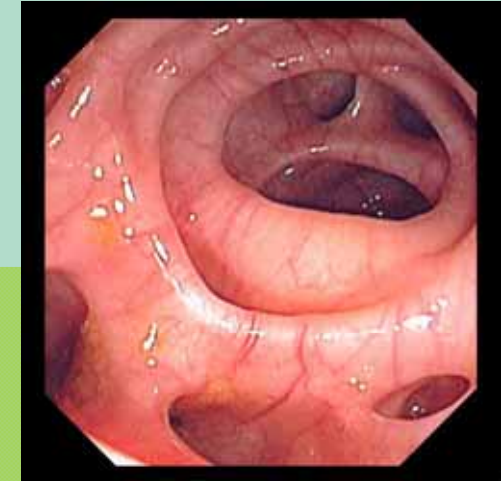
symptomatisch (Diverticular Disease DD)

Unwohlsein, Blähungen, Obstipation, Schmerzen



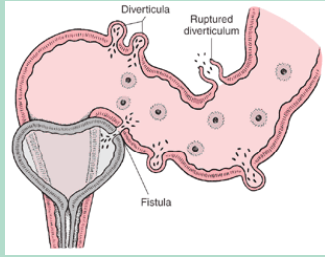


Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?

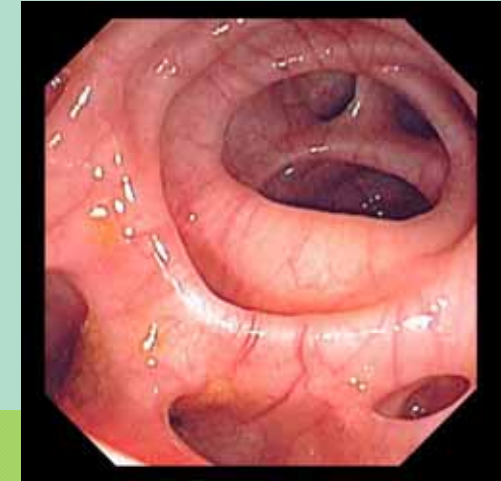


Symptomatische Divertikulose

- Endoskopisch negative, niedrig- gradige, chronische mukosale Entzündung ?
- IBS ?
- neurogene Erkrankung, intestinale neuronale Dysplasie ?
- bakterielle Fehlbesiedelung der Divertikel führt zu niedrig-gradiger mukosaler Entzündung und zu visceraler Hypersensitivität ?



Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?



Symptomatische Divertikulose

Therapie:

5-ASA

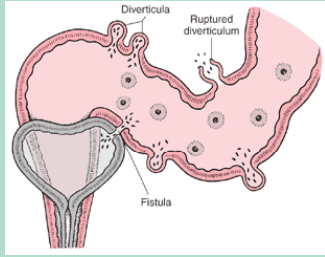
Wirkungsmechanismus ?

**Antibiotika
(Rifaximin)**

Wirkungsmechanismus ?

Probiotika

Wirkungsmechanismus ?

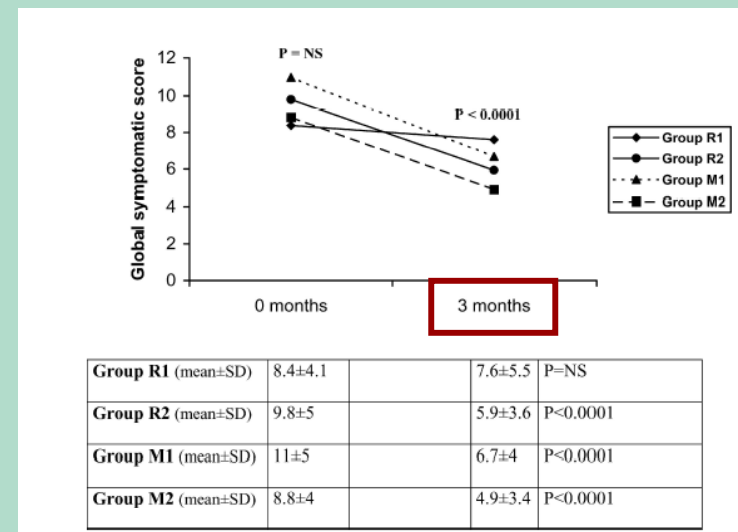
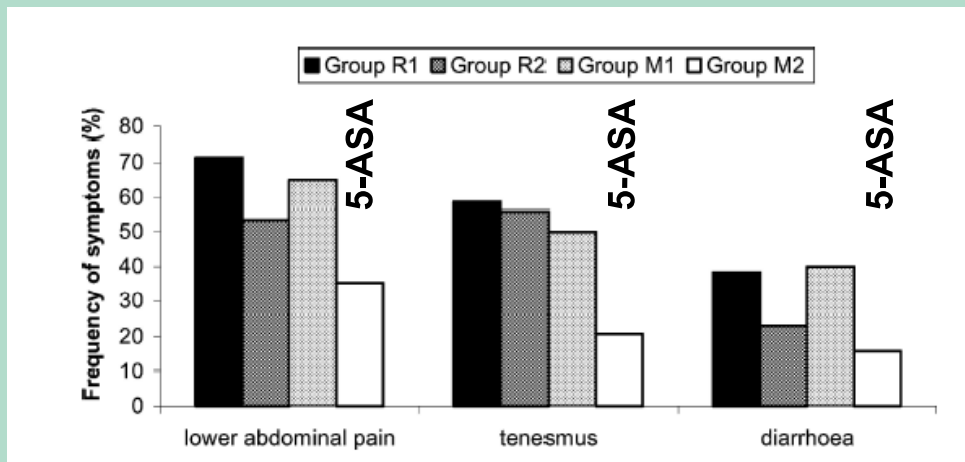


Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?

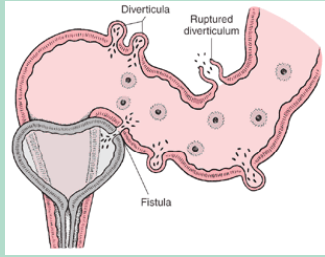


Randomisierte, offene Studie

R1 Rifaximin 2 x 200mg/die n= 39 M1 Mesalazin 2 x 400mg n= 40
 R2 Rifaximin 2 x 400mg/die n= 43 M2 Mesalazin 2 x 800mg n= 48



**Symptome: UB-Schmerz, Tenesmen und Diarrhoe werden besser
 Therapie der okkulten Entzündung ?**



Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?

Therapie von 75 Patienten mit symptomatischer DD

(randomisierte, offene Studie)

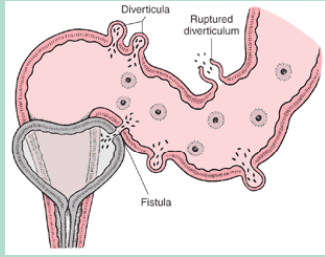
Gruppe 1	5-ASA 1,6 g/die
Gruppe 2	Lactobacillus casei DG16 15d / Monat
Gruppe 3	Kombination

Beschwerdefreiheit nach 12 Monaten

Gruppe 1	23/27	76%
Gruppe 2	23/29	75%
Gruppe 3	29/29	



Tursi et al. J. clin. Gastroenterol. 40, 312-316, 2006



Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?

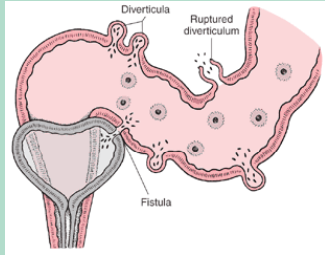


Diverticulitis (Stadium II/III)

Therapie Nahrungskarenz, Antibiose oral / i.v.

Persistierende Entzündung trotz endoskopischer Abheilung ?

Therapie mit 5-ASA / Rifaximin reduziert klinische Rezidive ?

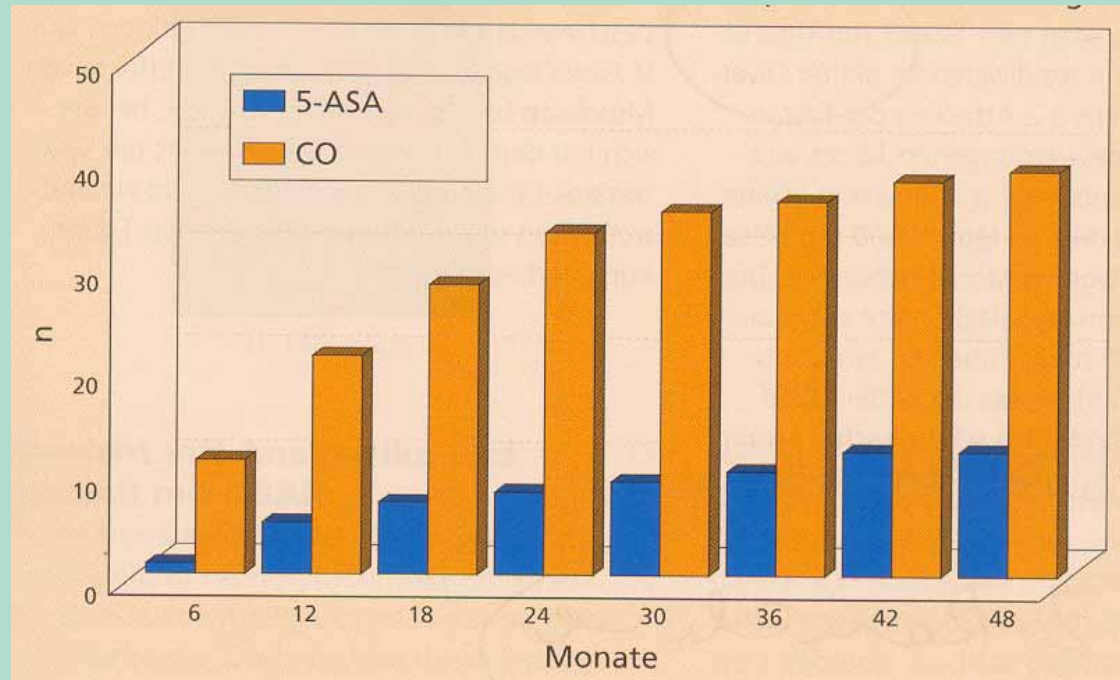


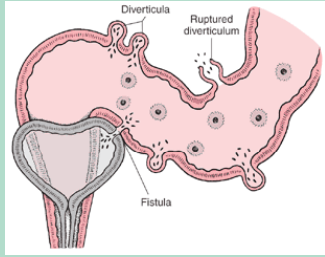
Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?

166 Patienten mit unkomplizierter Divertikulitis
8-wöchige Therapie mit 5-ASA (2 x 400mg) nach
Standard – Antibiotikatherapie des Schubs
(randomisierte, offene Studie)



Entzündliche Rezidive
über 4 Jahre in %





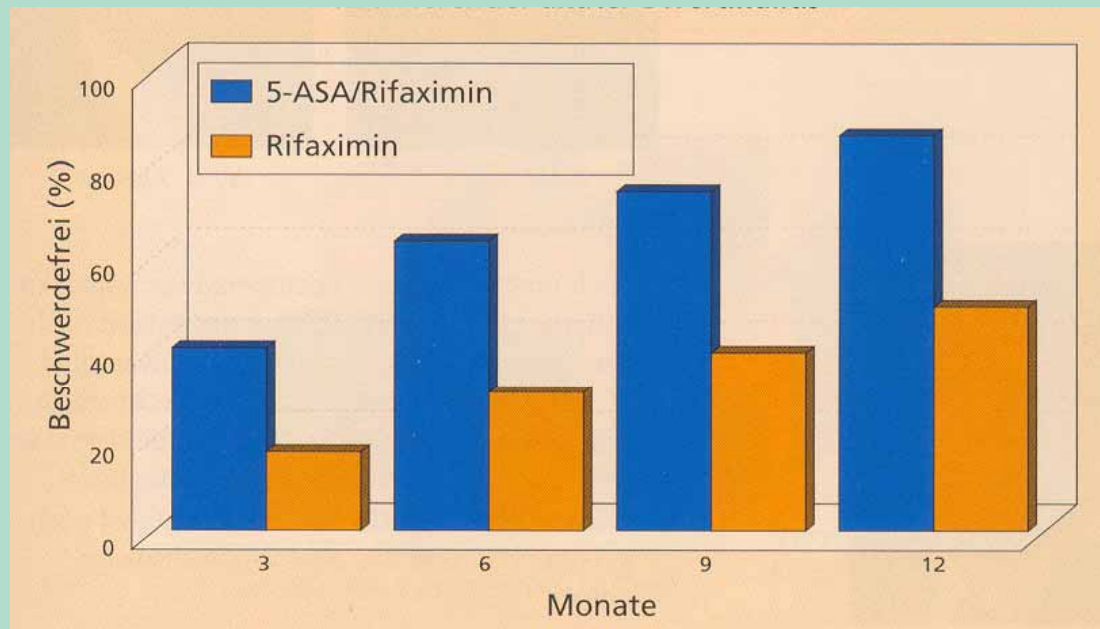
Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?

218 Patienten mit rezidivierender Diverticulitis

≥2 Schübe einer Diverticulitis

**Therapie 1 Jahr mit 3 x 800 mg 5-ASA und /oder Rifaximin 2x 400 mg
(jeweils 1 Woche/Monat)**

(Randomisierte, offene Studie)

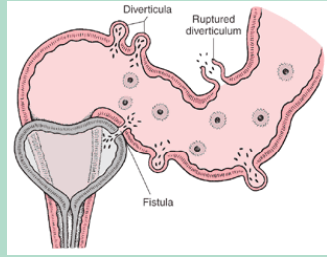


Rezidiv Gruppe A

3 Patienten

Rezidiv Gruppe B

13 Patienten

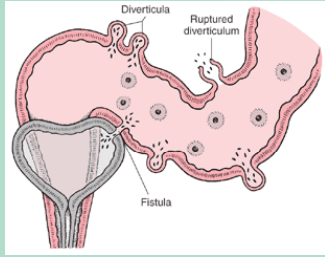


Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?

Zwischenfazit

Symptome der unkomplizierten Divertikelkrankheit lassen sich wahrscheinlich durch antibiotische /probiotische /antientzündliche Therapien dauerhaft bessern.

Rezidive einer unkomplizierten Divertikulitis lassen sich wahrscheinlich durch antibiotische / antientzündliche Therapieprinzipien signifikant reduzieren.



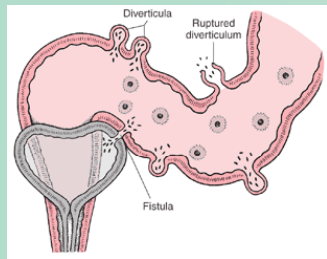
Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?

Diverticulitis: A Progressive Disease?

Do Multiple Recurrences Predict Less Favorable Outcomes?

Jennifer R. Chapman, MD, Eric J. Dozois, MD,* Bruce G. Wolff, MD,* Rachel E. Gullerud, BS,†
and Dirk R. Larson, MS†*

bisherige Empfehlung: nach 2 Schüben einer unkomplizierten Divertikulitis (Stadium II/III) sollte eine elektive Sigmaresektion durchgeführt werden, um schwere Komplikationen zu vermeiden.



Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?

Vergleich der beiden Studiengruppen Komplikationen sowie Morbidität & Mortalität

TABLE 2. Presentation of Diverticular Complication and Operative Management

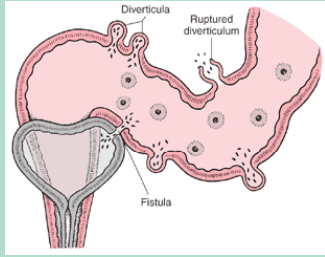
	Group A (1 or 2 Episodes) [No. (%)]	Group B (>2 Episodes) [No. (%)]	<i>P</i>
Abscess	48 (41)	13 (41)	0.97
Phlegmon	33 (28)	12 (38)	0.31
Obstruction	27 (23)	11 (34)	0.18
Fistula	24 (21)	3 (9)	0.15
Bleed	4 (3)	1 (3)	>0.99
Perforation	20 (17)	0 (0)	<0.001*
Diversion/ostomy rate	43 (37)	1 (3)	<0.001*
Resection and 1° anastomosis rate	74 (63)	31 (97)	<0.001*

Group A (1 or 2 prior episodes of diverticulitis) had significantly more patients that presented with perforated diverticulitis compared with patients with >2 prior episodes. More patients in group A underwent diversion as operative management compared with group B. Note: 1 patient in group A did not undergo any surgical intervention.

TABLE 3. Morbidity and Mortality

Postoperative Complication	Group A (1 or 2 Prior Episodes) [No. (%)]	Group B (>2 Prior Episodes) [No. (%)]	<i>P</i>
Mortality rate	2 (2)	2 (6)*	0.20
OR return (ie, fascial dehiscence)	12 (10)	4 (13)	0.75
Ileus/PSBO	18 (15)	6 (19)	0.63
Pulmonary	10 (8)	2 (6)	>0.99
Cardiac	15 (13)	2 (6)	0.53
Infection	12 (10)	3 (9)	>0.99

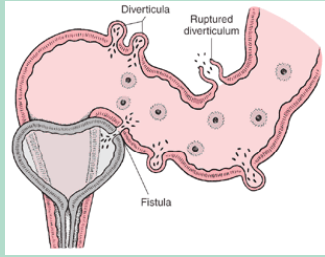
*Mortality in group B due to anastomotic leak rate, which also increases OR return rate.



Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?

Patienten mit multiplen Episoden einer Diverticulitis haben kein erhöhtes Risiko bezüglich Morbidität bzw. Mortalität !

„Reevaluation of the practice of elective resection as a strategy for reducing the mortality and morbidity from complicated diverticulitis is needed“



Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?

**252 Patienten mit Divertikulitis aus dem Krankengut von
2 chirurgischen Universitätskliniken (München-Großhadern & Tübingen)
wurden über 13 Jahre nachverfolgt.**

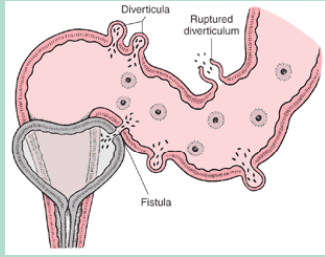
34% der Patienten hatten ein Rezidiv der Diverticulitis.

10% wurden im Verlauf operiert.

Keine tödlichen Komplikationen.

Keine Prädiktoren für schweren Verlauf.

**Chirurgie sollte für die Therapie von symptomatischen Patienten
eingesetzt werden. Prävention von Komplikationen durch elektive Chirurgie
erscheint aufgrund der Daten für nicht gerechtfertigt.**



Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?

Wer sollte nun operiert werden ?

Komplizierte Divertikulitis

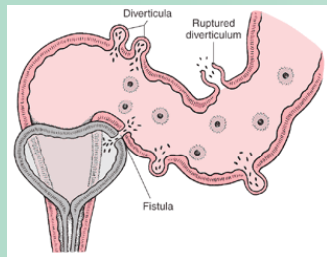
Nachweis von Fisteln

Nachweis von Stenosen / Verwachsungen

Z.n. Abszeß und interventioneller Drainage

**Immunsupprimierte Patienten nach erstem Schub
einer komplizierten Divertikulitis**

**Patienten mit Z.n. rechtsseitiger Divertikulitis ?
Junge Patienten (< 40 Jahre) nach erstem Schub
einer komplizierten Divertikulitis ?**



Divertikulitis: wann konservativ- wann operativ ?



Offene Fragen:

Kann durch antibiotisch/ probiotisch / antientzündliche Therapie der natürliche Verlauf und die Rezidivhäufigkeit der Divertikelkrankheit / Divertikulitis signifikant geändert werden ?

Notwendigkeit von gut konzipierten, placebo-kontrollierten, randomisierten Studien !

Akutes Abdomen

- Zielgerichtetes diagnostisches und
therapeutisches Vorgehen -

Prof. Dr. Diether Ludwig
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck



Akutes Abdomen - Definition

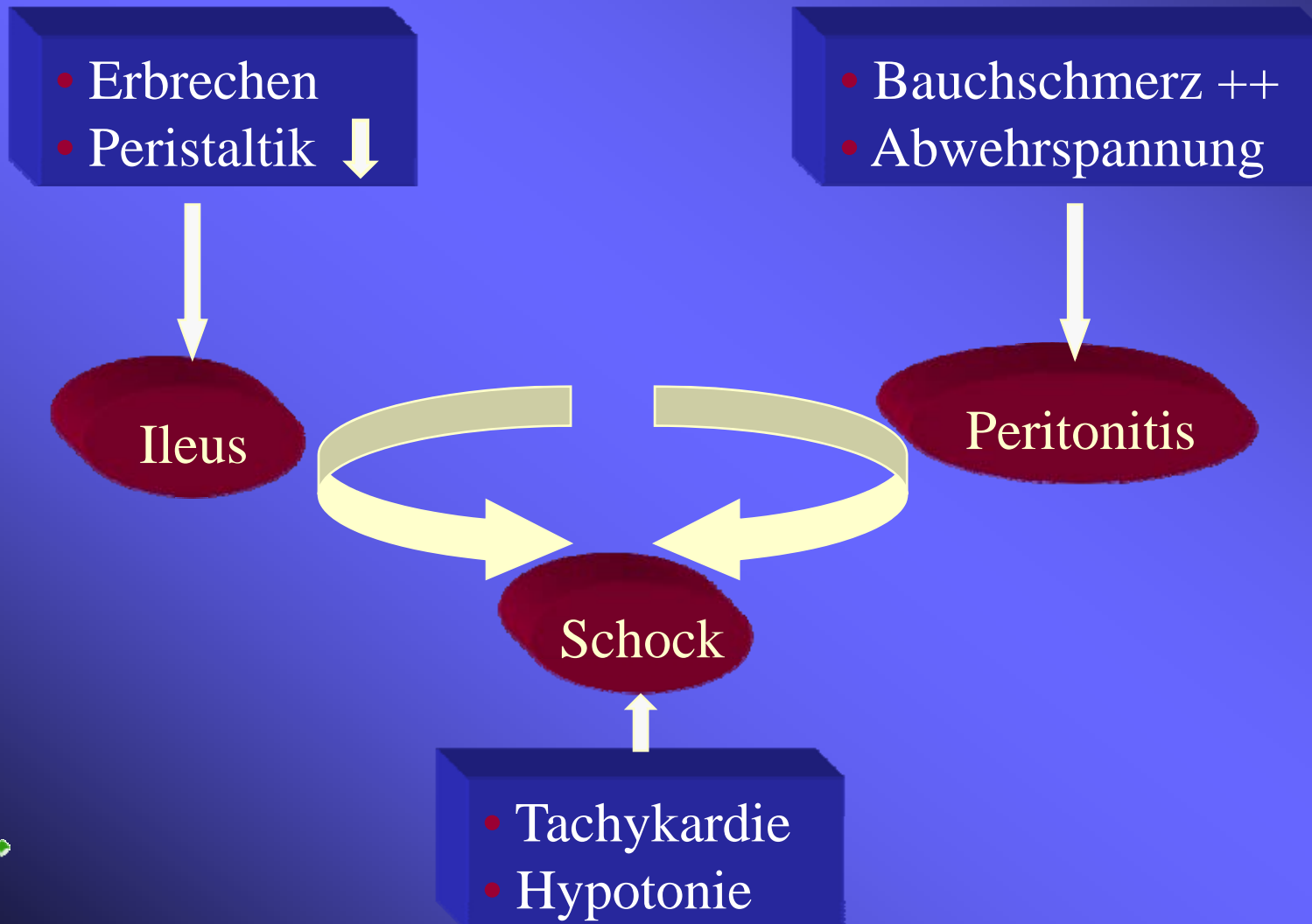
Akute, oft lebensbedrohliche Erkrankung der (Extra-) Abdominalorgane mit den **Leitsymptomen**

- Ileus
- Peritonitis

Evtl. charakteristische **Komplikationen**

- Metabolische Entgleisung
- Schock
- Sepsis
- ARDS
- ANV

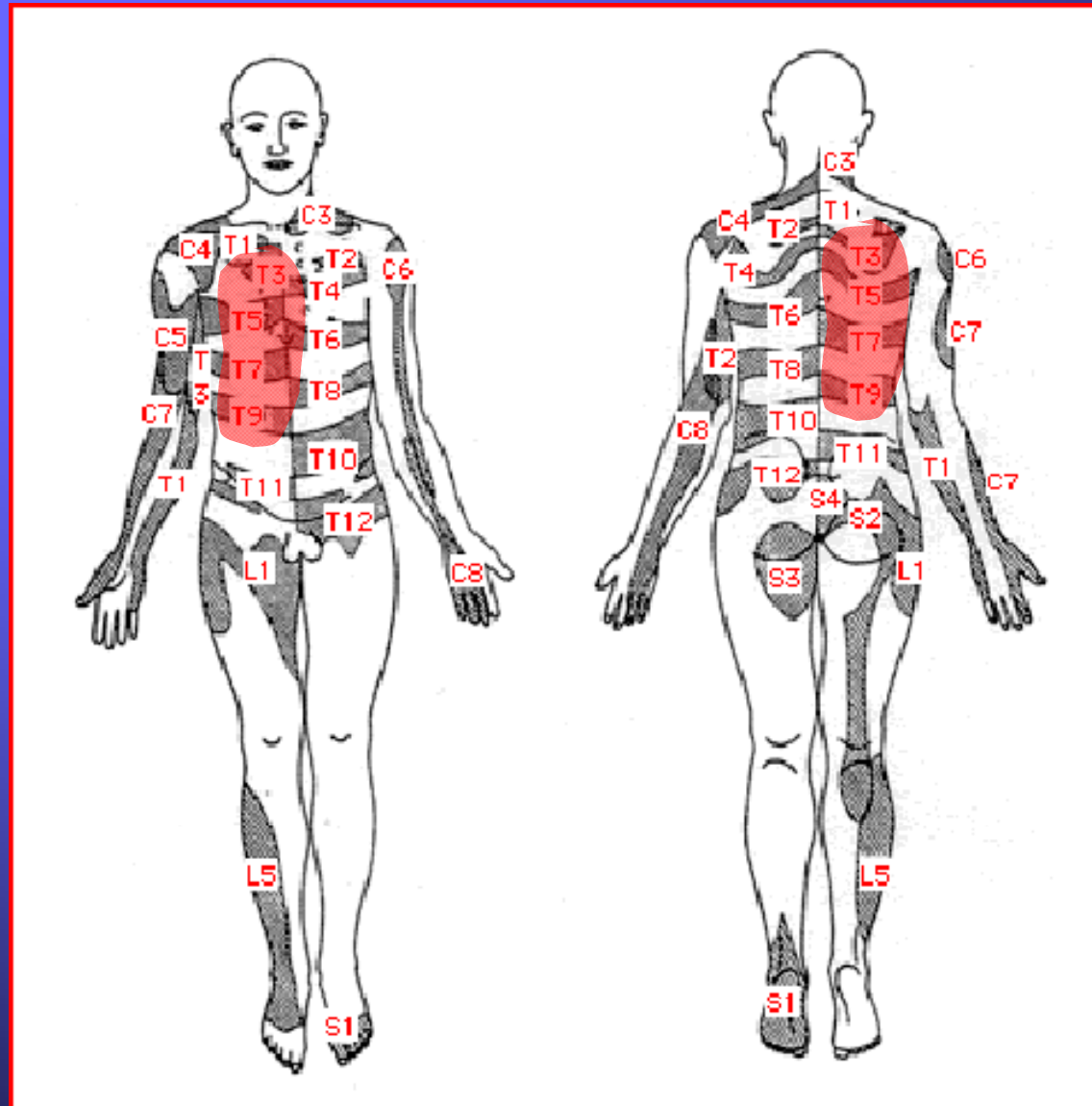
Akutes Abdomen - Klinik



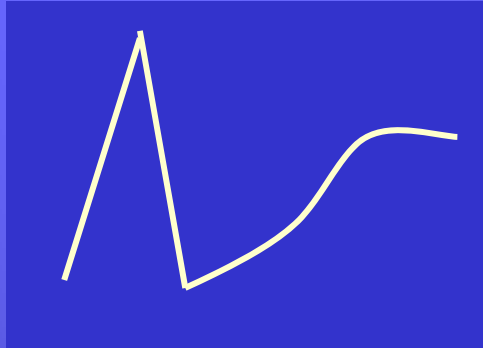
Leitsymptom Schmerz

Charakteristik	Visceralschmerz	Somatischer Schmerz
Innervation	Ganglion coeliacum	Spinalnerven
Ausgangsort	Peritoneum viscerale	Peritoneum parietale
Zeitpunkt	Anfangsschmerz	Folgeschmerz
Intensität	gleichbleibend	zunehmend
Empfindung	diffus, dumpf, kolikartig	lokalisiert, scharf
Verschlimmerung	in Ruhe	bei Bewegung, Husten
Ausstrahlung	Head-Hautzonen	-

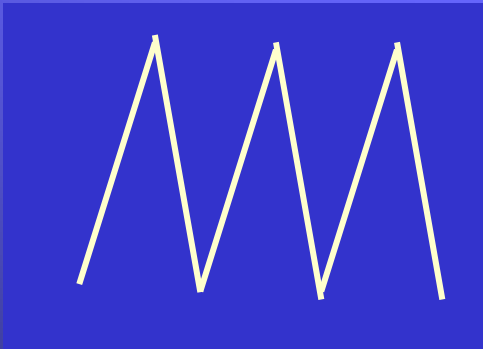
Abdomineller Schmerz - Headsche Zonen



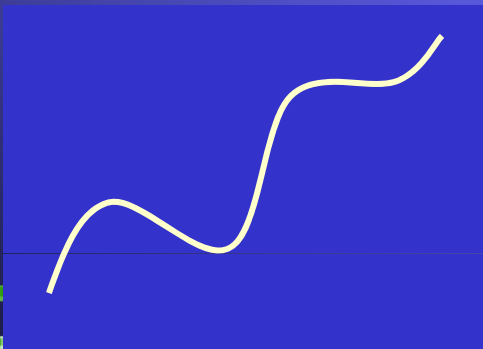
Abdomineller Schmerz - Charakteristika



- Perforation (Ulkus, Gallenblase)
- Mesenterialinfarkt



- Koliken (Ureterstein, Gallenstein)
- Ileus (mechanisch)



- Entzündungen (Appendizitis, Cholezystitis, Pankreatitis)

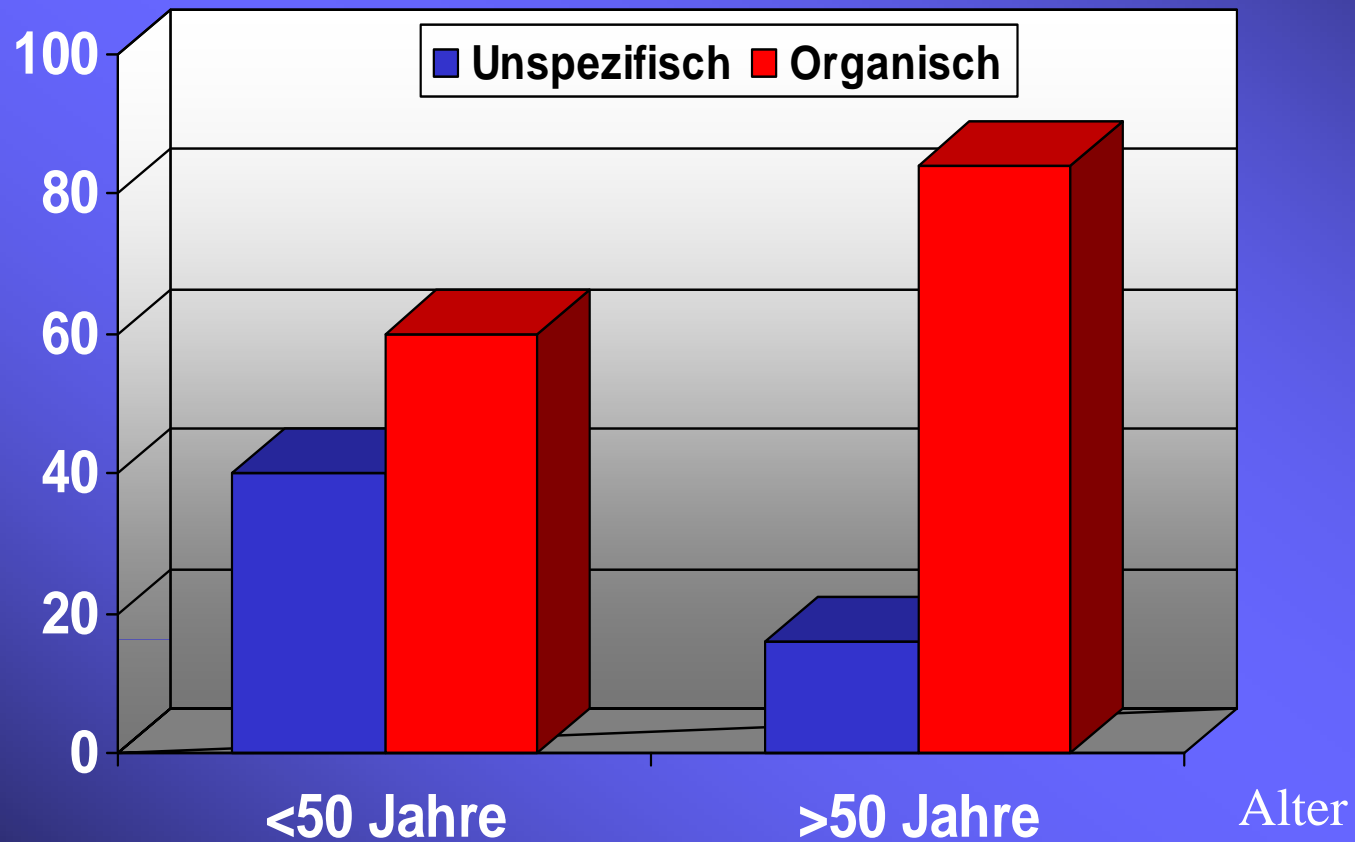
Akutes Abdomen - Primärmaßnahmen

- Akutes Abdomen ?
- Schweregrad
- Interdisziplinarität
- Wahl der diagnostischen Methode
- Analgesie, Schocktherapie

Akutes Abdomen

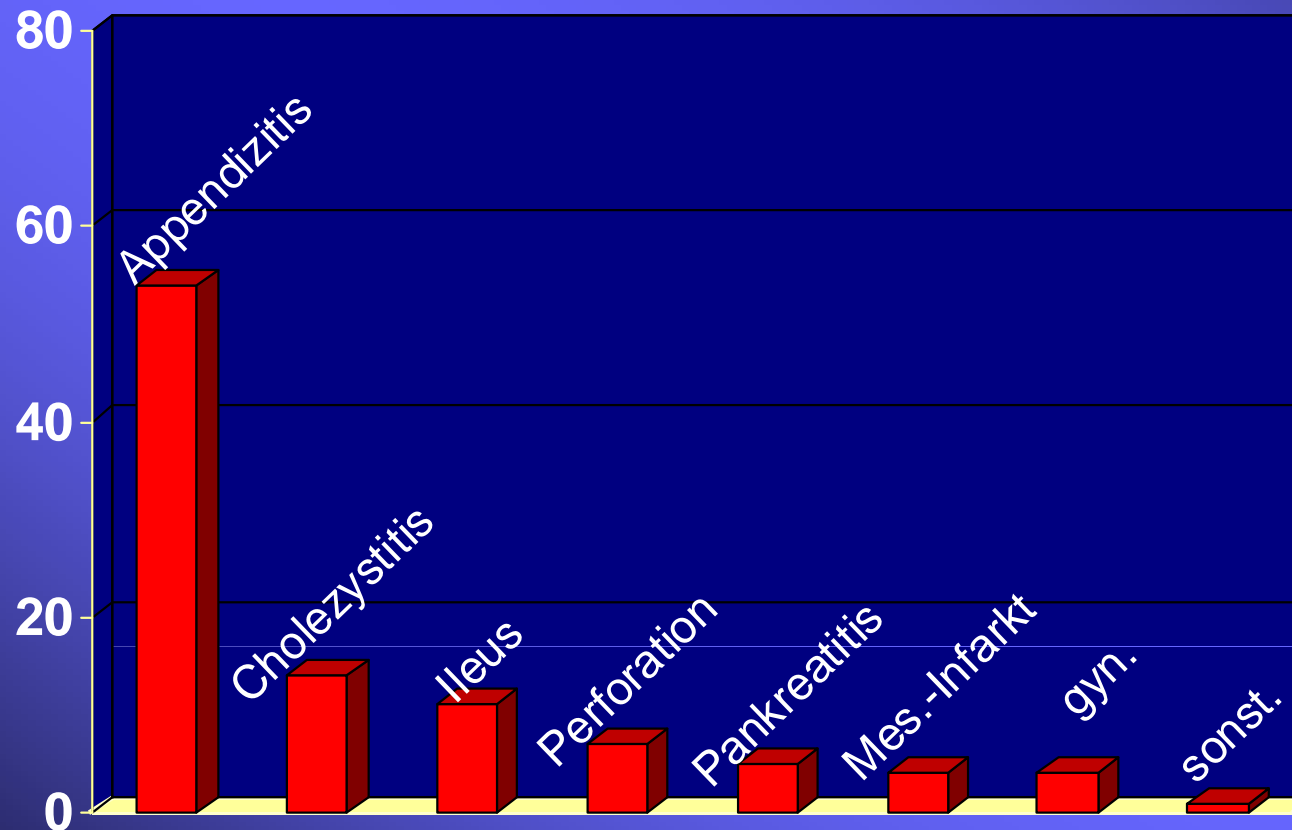
- Altersabhängige Ursachen -

Relative Anzahl (%)



Akutes Abdomen – Organische Ursachen

Relative Anzahl (%)



Akutes Abdomen - Differentialdiagnose

Extraabd. Erkrankungen	Metabolische Entgleisungen
Myokardinfarkt	Coma Diabetikum
Lungenembolie	Spontan bakt. Peritonitis
Aneurysma Dissecans	Urämie
Pleuritis	Hypokaliämie

Akutes Abdomen - Diagnostik

Anamnese
Klinische US

Sonographie
Labor
BGA
EKG

CT
(Rö-Abdomen)

Spezialverfahren

Akutes Abdomen - Klinische Untersuchung

Inspektion

Unruhig: Kolik
Gekrümmt: Pankreatitis
Ruhig: Peritonitis
Hautveränderungen, Fötur: metabolische Entgleisung

Auskultation

Darmgeräusche ↑ Paralyt. Ileus, reflektorisch, Ischämie
Darmgeräusche ↓ Mechan. Ileus, Enterokolitis, Stenose
Strömungsgeräusch: Mesenterialstenose

Perkussion

Schmerz: Peritonitis
Tympanismus: Ileus, freie Luft
Dämpfung: FAF, Tumor

Palpation

Abwehrspannung: Peritonitis (lokal, diffus)
Lokalisierter Schmerz: Rückschluss auf Organ

Akute Appendizitis

- 20-30% der Bevölkerung
- Diagnostisches Dilemma
 - > Perforation 7-30%
 - > „Negative“ Laparotomie 20-45%
- Klassische klinische Zeichen
 - > McBurney, Loslasschmerz
 - > Übelkeit u. Erbrechen
 - > axillär-rektale T°-Differenz
positiv in nur 50-60%

Akutes Abdomen – Der „typische“ Verlauf

A.E., männlich, 21 Jahre

Akute Symptomatik:

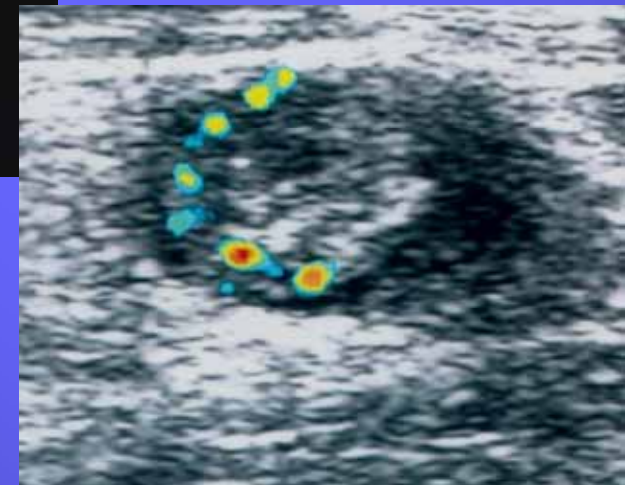
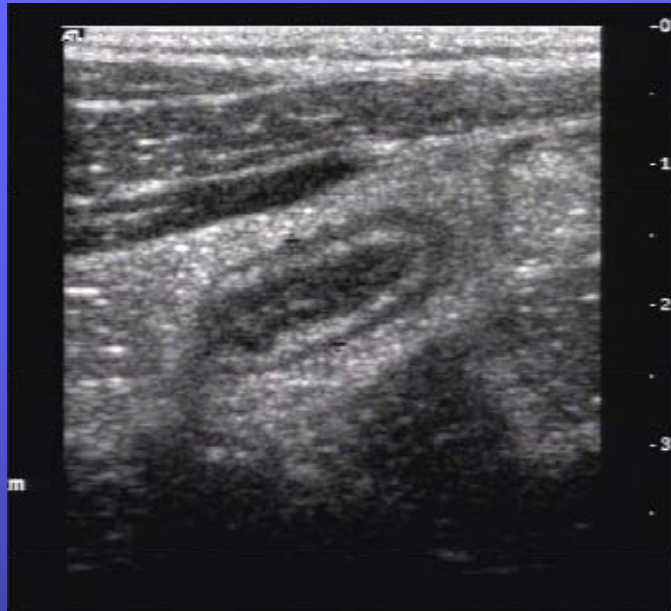
- Seit 24h Übelkeit und Erbrechen
- periumbilikaler Schmerz

Klinische Untersuchung:

- Loslassschmerz McBurney, leichte AS, DG regelrecht
- T° rektal 38.4°, axillär 37.6°

Akutes Abdomen – Der „typische“ Verlauf

Abdomensonographie



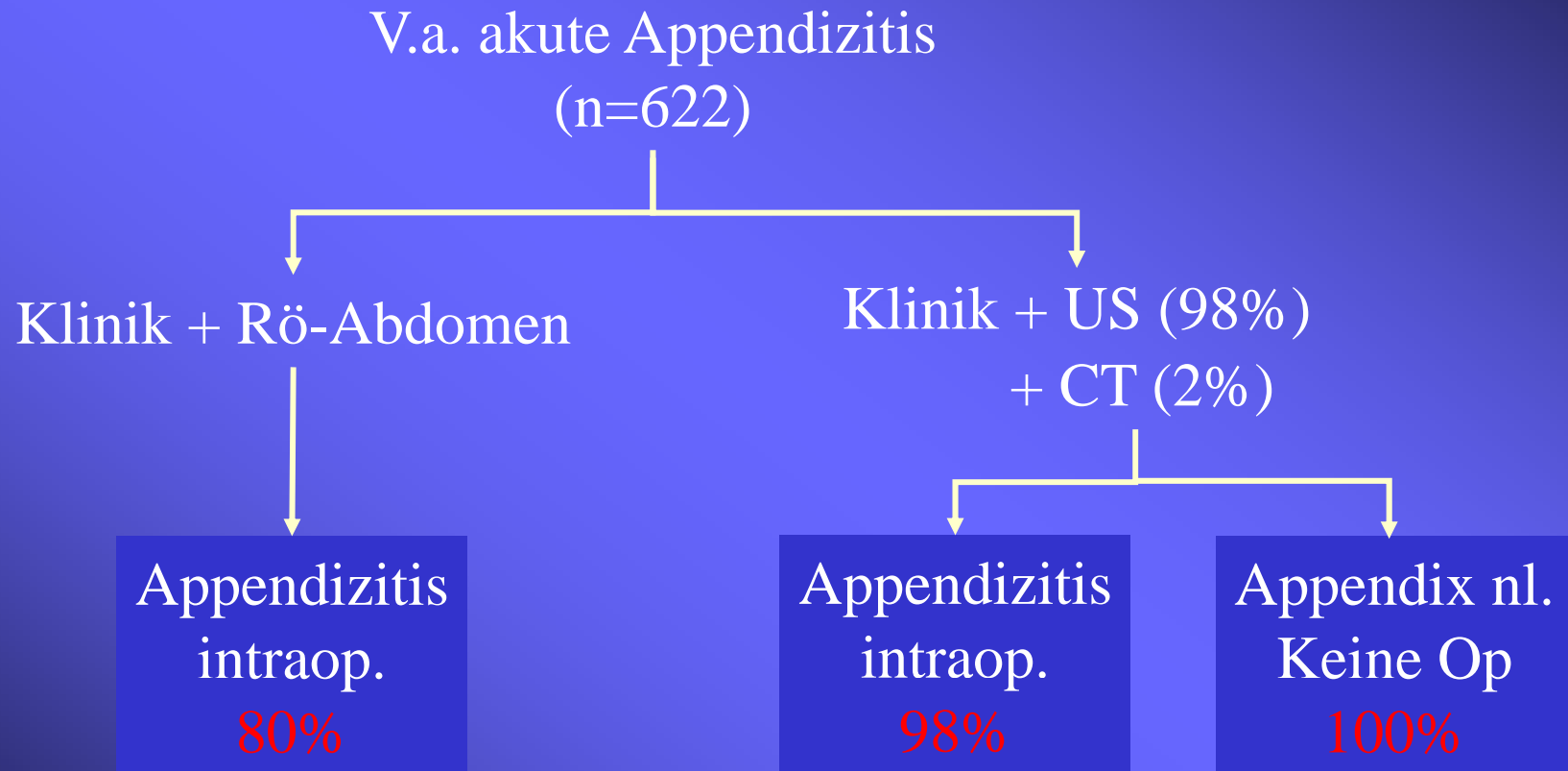
Diagnose: Akute Appendizitis

Akute Appendizitis – Ultraschall-Kriterien

Kriterium	Sensitivität	Spezifität
Durchmesser >6mm	100 %	68 %
Runde Querschnittsform	100 %	37 %
Fehlende Komprimierbarkeit	97 %	20 %
Schmerz über Appendix	86 %	68 %
Echoreiche Fettgewebsalteration	86 %	97 %
Kein intraluminales Gas	85 %	79 %
Wand-Hyperämie	79 %	31 %
Freie Flüssigkeit	60 %	58 %
Appendikolith	28 %	96 %
Vergrößerte mesent. LK	20 %	70 %

Akute Appendizitis im Kindesalter

US oder CT ?

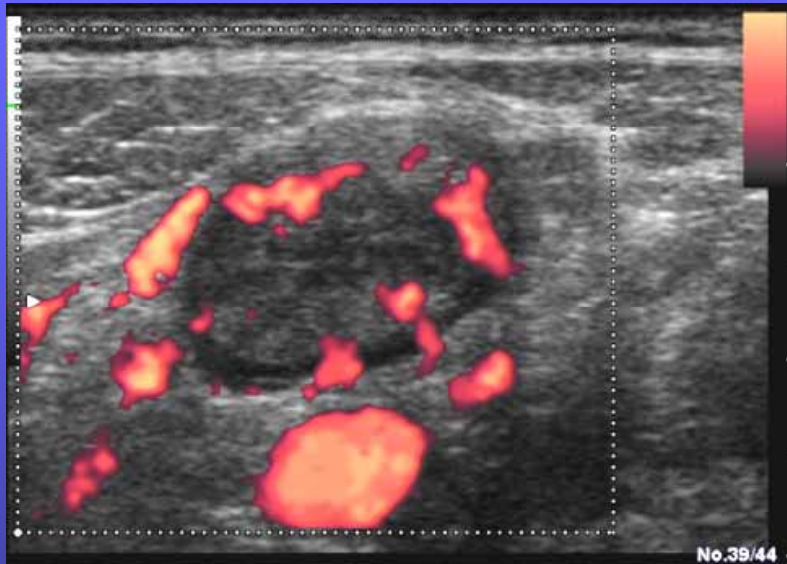


Abdominelle Symptome - Ultraschall

487 konsekutive Patienten mit Symptomen einer Darmerkrankung
(Schmerzen, Diarrhoe, Blut im Stuhl)

Pathologischer Befund	75.6 %
M. Crohn / Colitis ulc. (86%)	87 %
Infektion/Ischämie (8%)	65%
Karzinom (\geq Dukes C) (5%)	88 %
Appendizitis / Divertikulitis (2%)	100 %

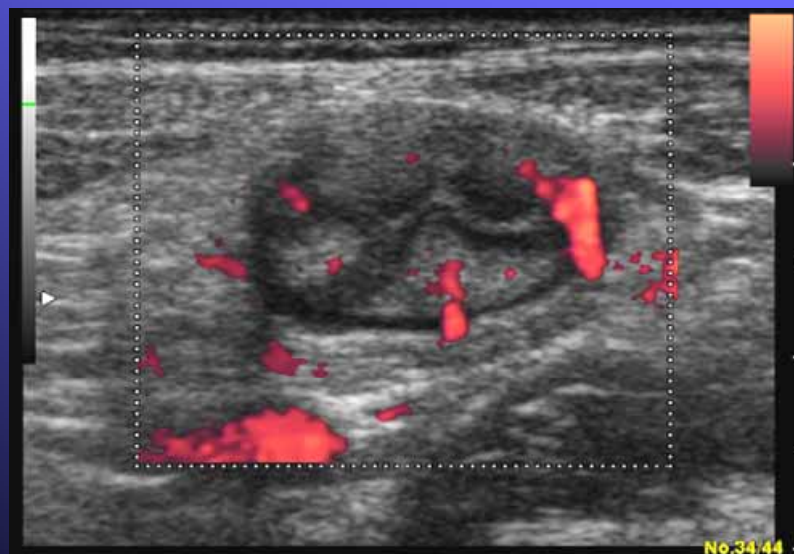
US bei entzündlicher Darmerkrankung



Divertikulitis

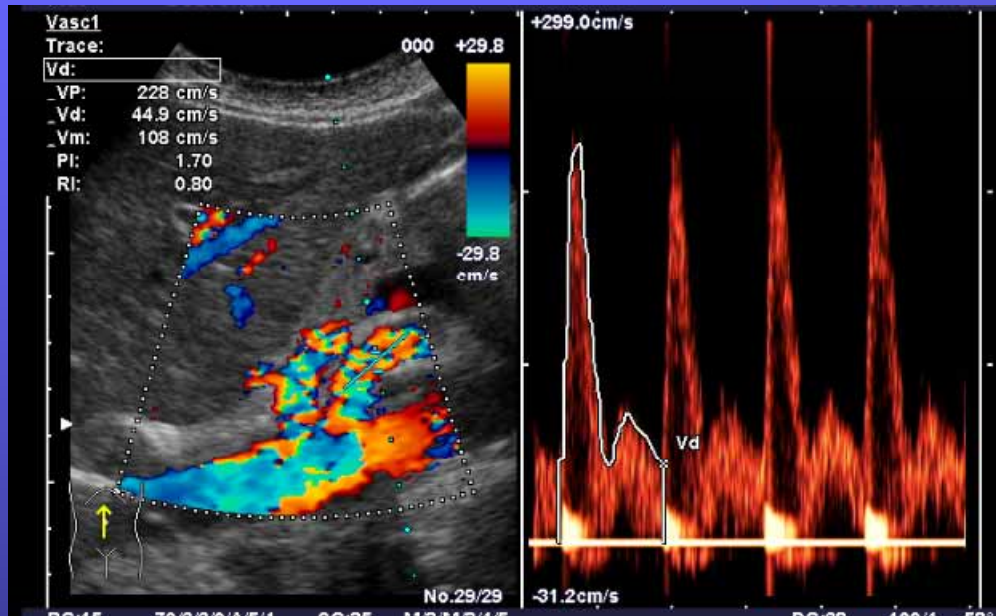


Colitis ulcerosa



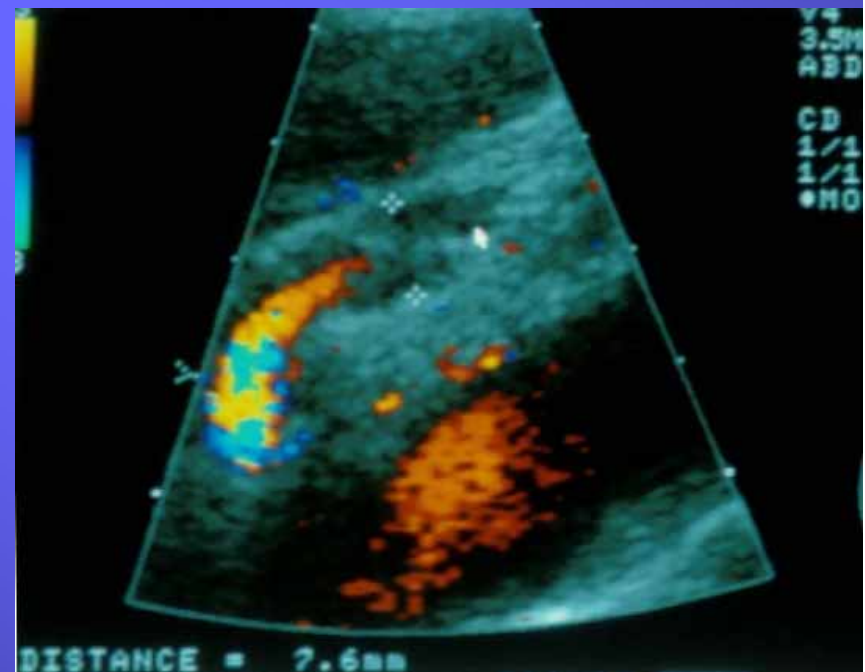
M. Crohn

Doppler-US – A. Mes. Sup.



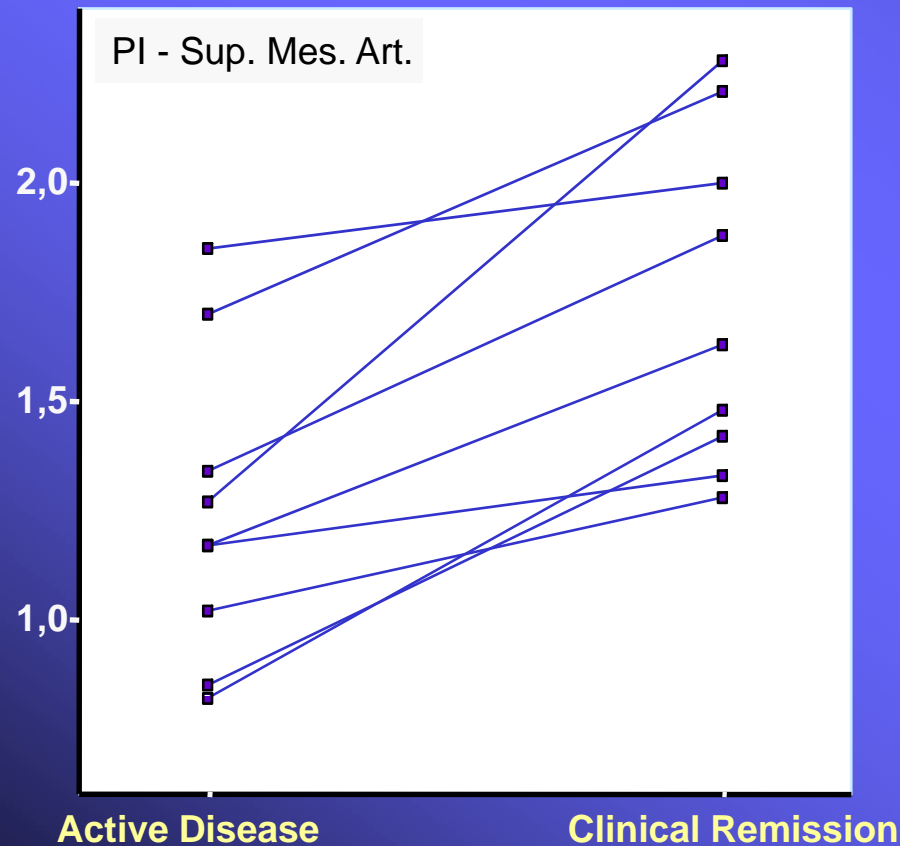
Entzündungshyperämie

Mesenterialarterienverschluss

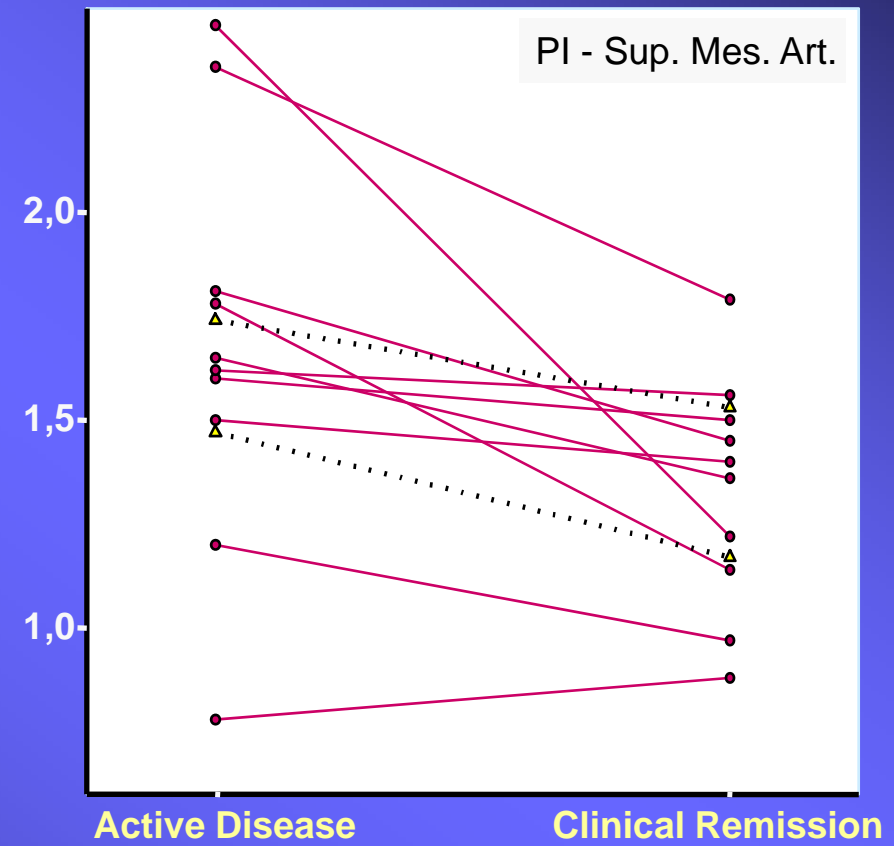


Ansprechen auf Steroidtherapie bei MC (6 Monate)

Stable Remission



Relapse



US – Intestinale Komplikationen



Stenose terminales Ileum mit
proximalem Aufstau (M. Crohn)



Abszess bei M. Crohn

US – Intestinale Komplikationen

	Sensitivität	Spezifität
Fistel (intern)	71-87 %	90-95 %
Stenose	79-100 %	91-98 %
Abszess	91-100 %	87-92 %

Maconi G, Am J Gastroenterol 2003; 98:1545

Parente F, Gut 2002; 50:490

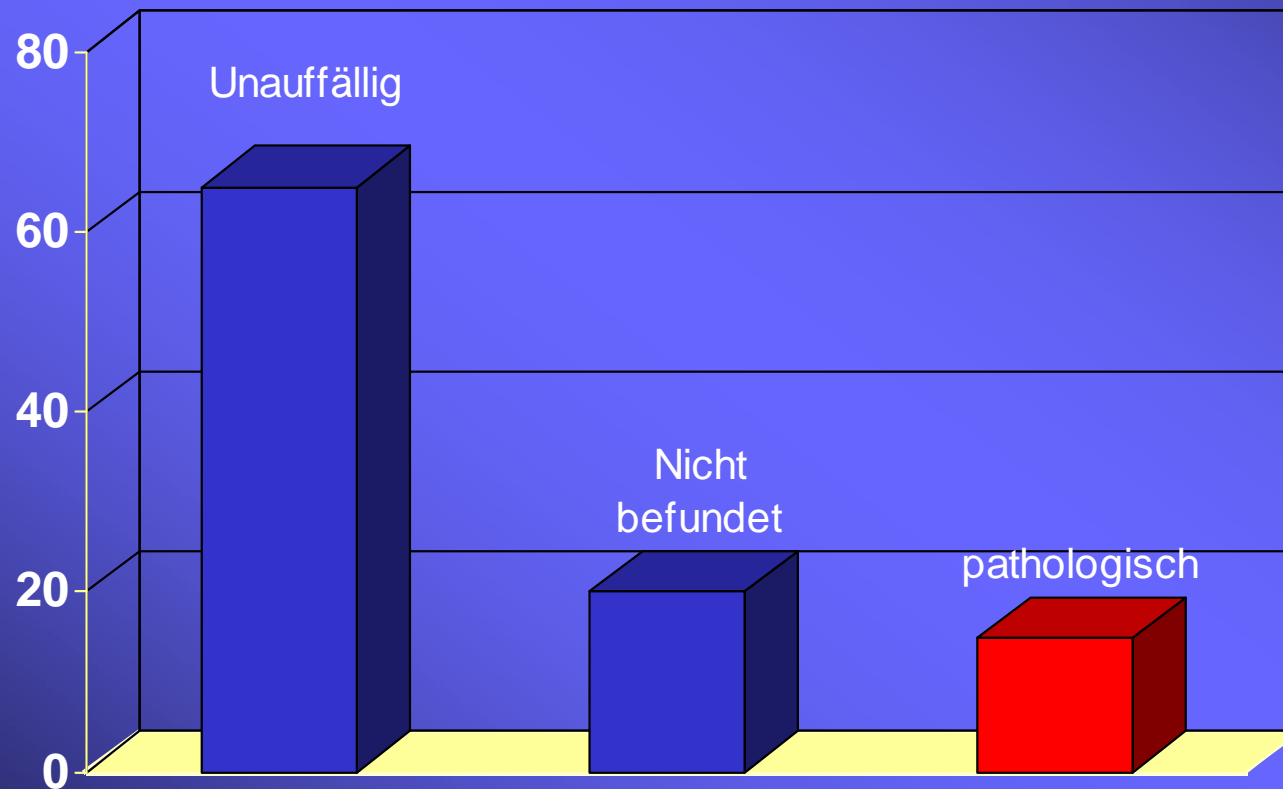
Gasche C, Gut 1999; 44:112

Akutes Abdomen - Ultraschall

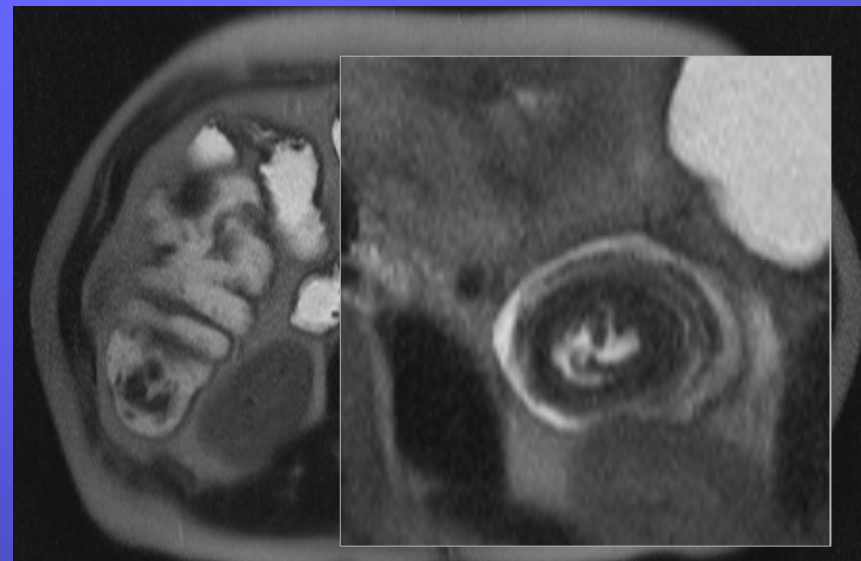
	Sensitivität	Spezifität
Appendizitis	55-95 %	65-97 %
Divertikulitis	> 90%	> 95 %
Ileus	89 %	-
Cholezystitis	95 %	99 %

Ileusverdacht – Abdomenübersicht

Relative Anzahl (%)



Invagination



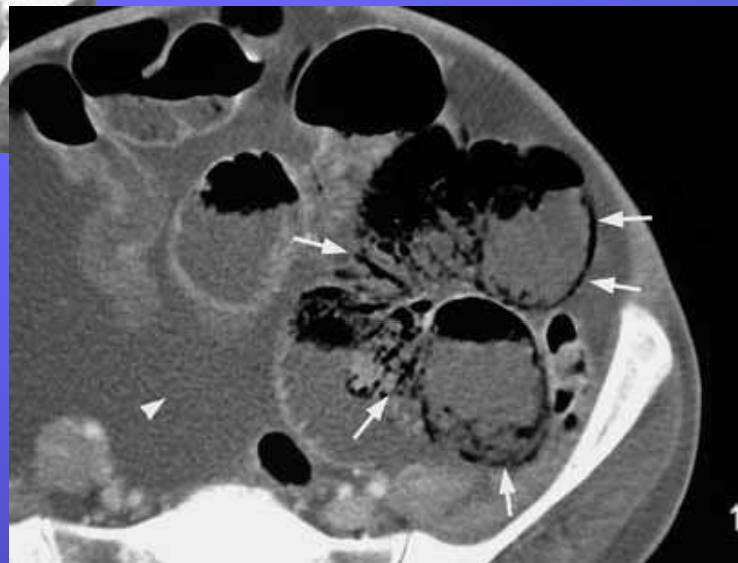
CT - Perforiertes Ulkus



Mesenterialischämie



„Stranding“



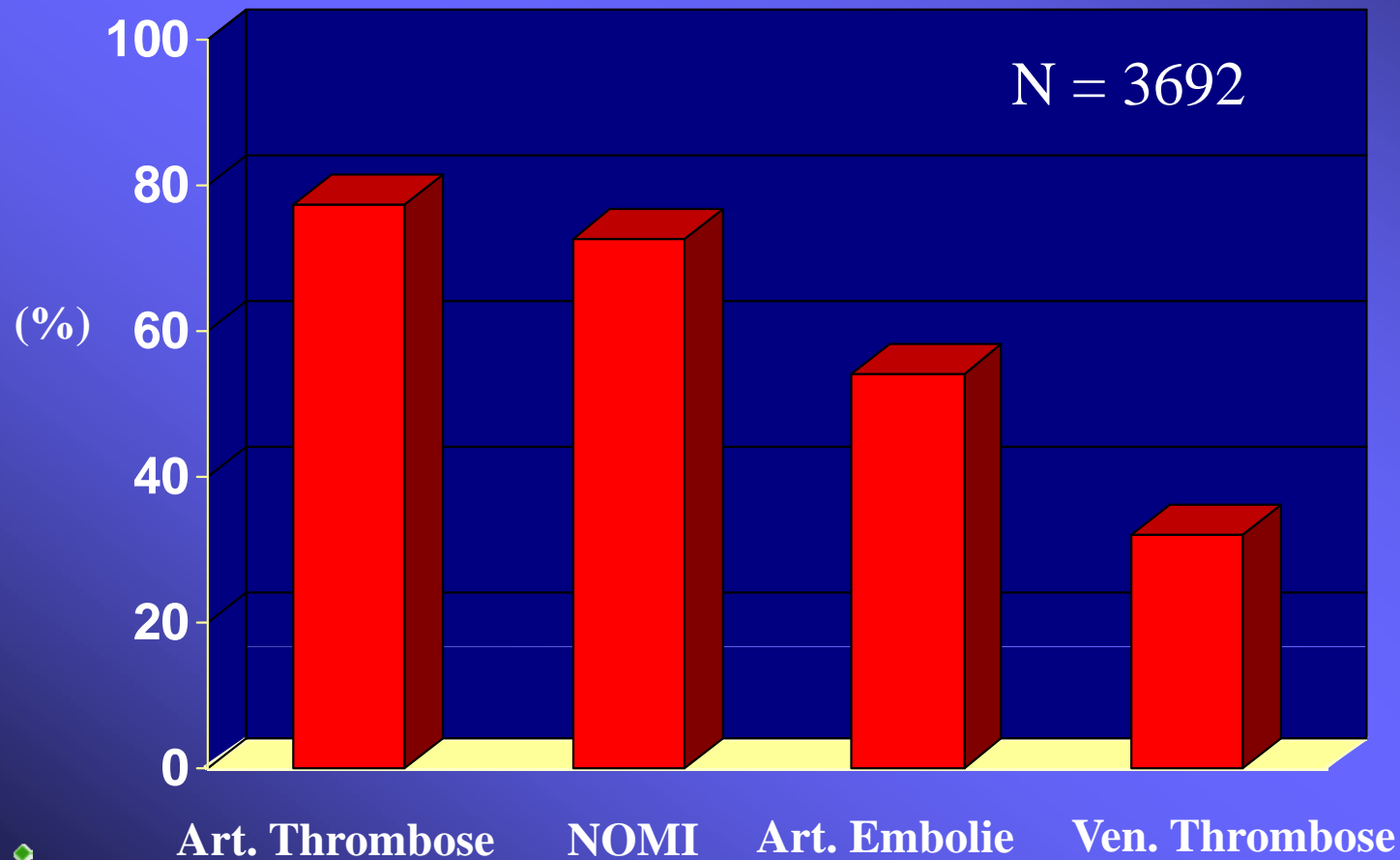
Pneumatosis

AMS-Stenose



Akute Mesenterialschämie

Mortalitätsrate operierter Patienten



Akutes Abdomen - CT

- Höchste diagnostische Sicherheit (>95%) bei Einsatz als primäres bildgebendes Verfahren

MacKersie AB, Radiology 2005; 237:114

- Bei frühzeitigem Einsatz

-> Senkung der Mortalität (-11%)

-> Verkürzung des KH-Aufenthaltes (-16%)

Chaang SN, BMJ 2002; 325:1

Akutes Abdomen – Der „atypische“ Verlauf

R.K., weiblich, 29 Jahre

Akute Symptomatik:

- rechtsthorakale und epigastrische Schmerzen
- blutige Diarrhoe (6-7 x/die)
- Inappetenz
- Belastungsdyspnoe

Akutes Abdomen – Der „atypische“ Verlauf

Frühere Anamnese:

- 5/95 Diagnose Colitis ulcerosa
- 6/95 akuter Schub, Colonperforation u. Hemicolektomie re, Peritonitis, Gallenblasen- und Magenperforation, Milzabszess
- 1/96 Rekonvaleszenz, Stomarückverlagerung

Akutes Abdomen – Der „atypische“ Verlauf

Klinische Untersuchung:

- T 39°C, HF 120/min
- *Abdomen:* DS diffus, DG spärlich, abd. Strömungsgeräusch
- *Pulmo:* gedämpfter KS und klingende RG's re. basal

Labor:

BSG 60/100
CRP 221 mg/l
Leuko 11/nl
Hb 127 g/l

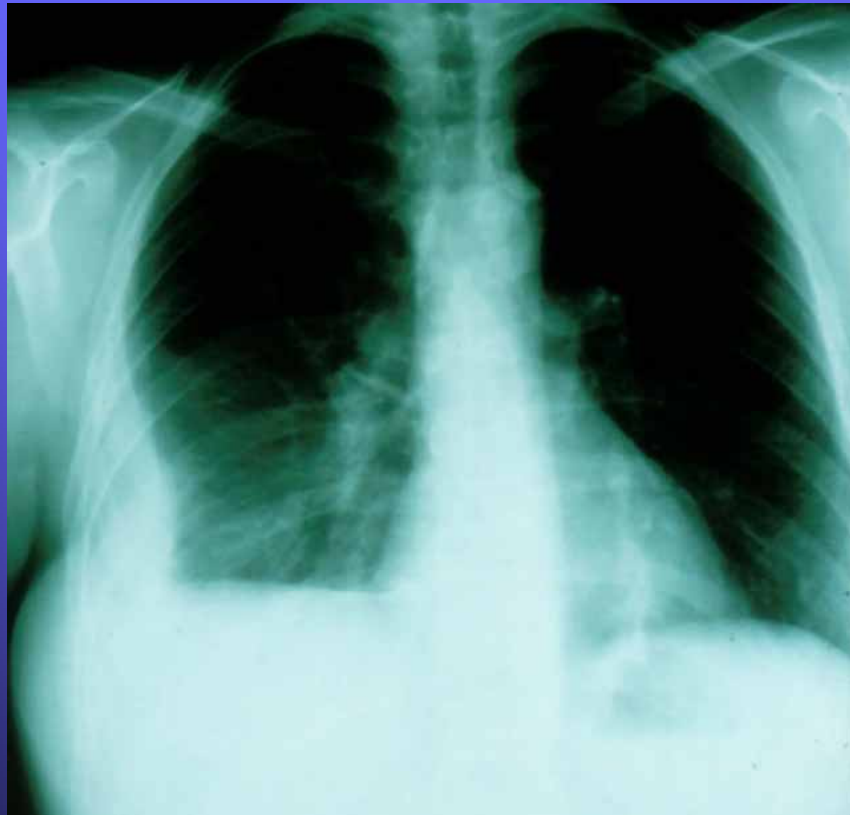
BGA:

pO₂ 69 mmHg
pCO₂ 30 mmHg
pH 7.44

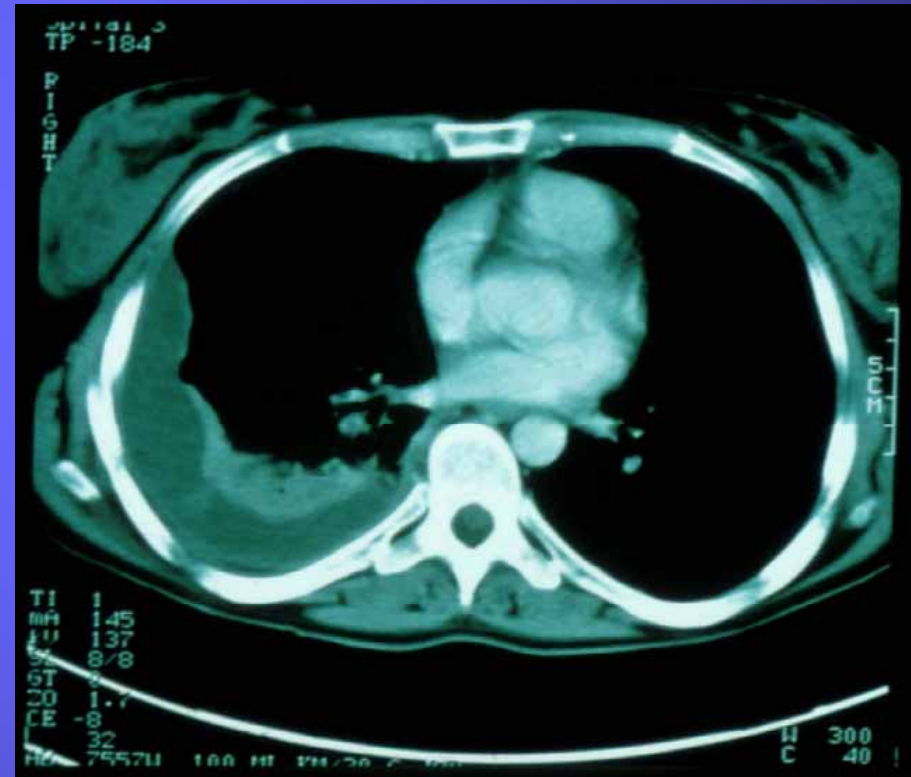
EKG:

Steiltyp
SR, 108 min⁻¹
S_I Q_{III}

Akutes Abdomen – Der „atypische“ Verlauf



Pleuraerguß re.

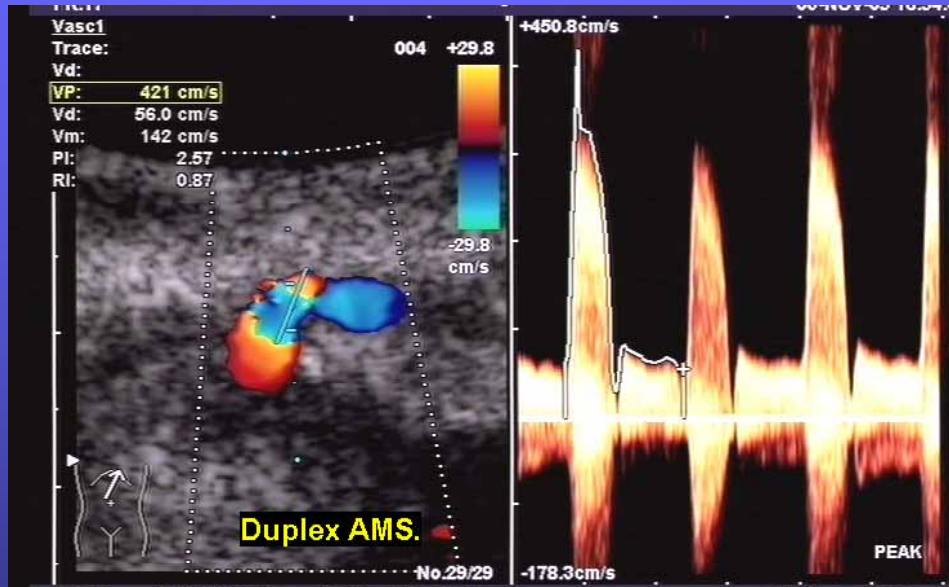


Akutes Abdomen – Der „atypische“ Verlauf

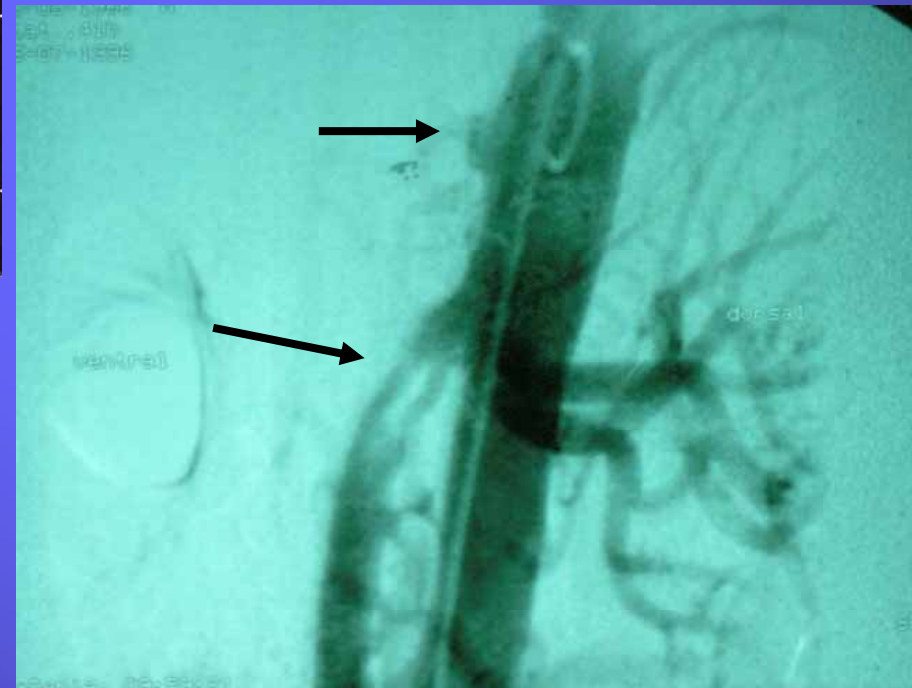


Thrombus
re. Vorhof

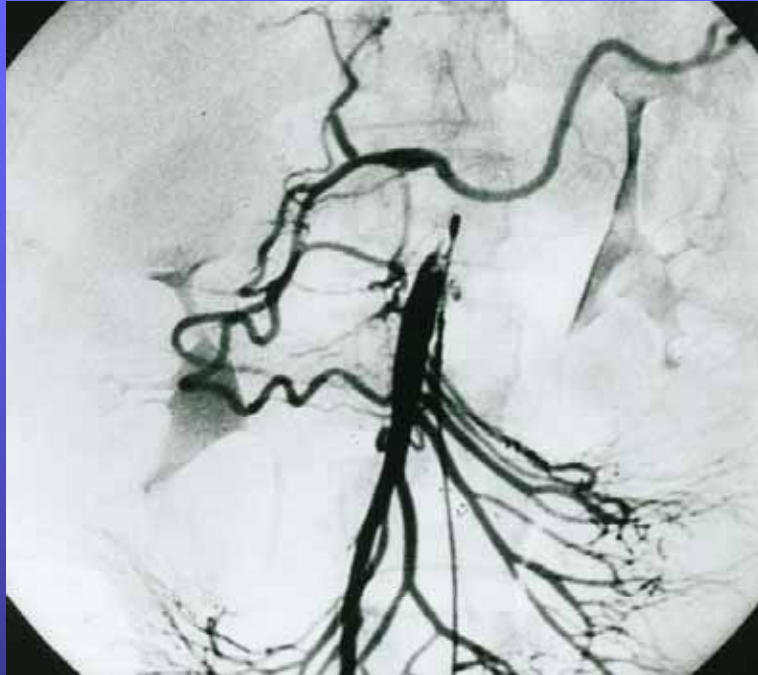
Akutes Abdomen – Der „atypische“ Verlauf



Stenose Art. mesenterica sup.



Akutes Abdomen – Der „atypische“ Verlauf

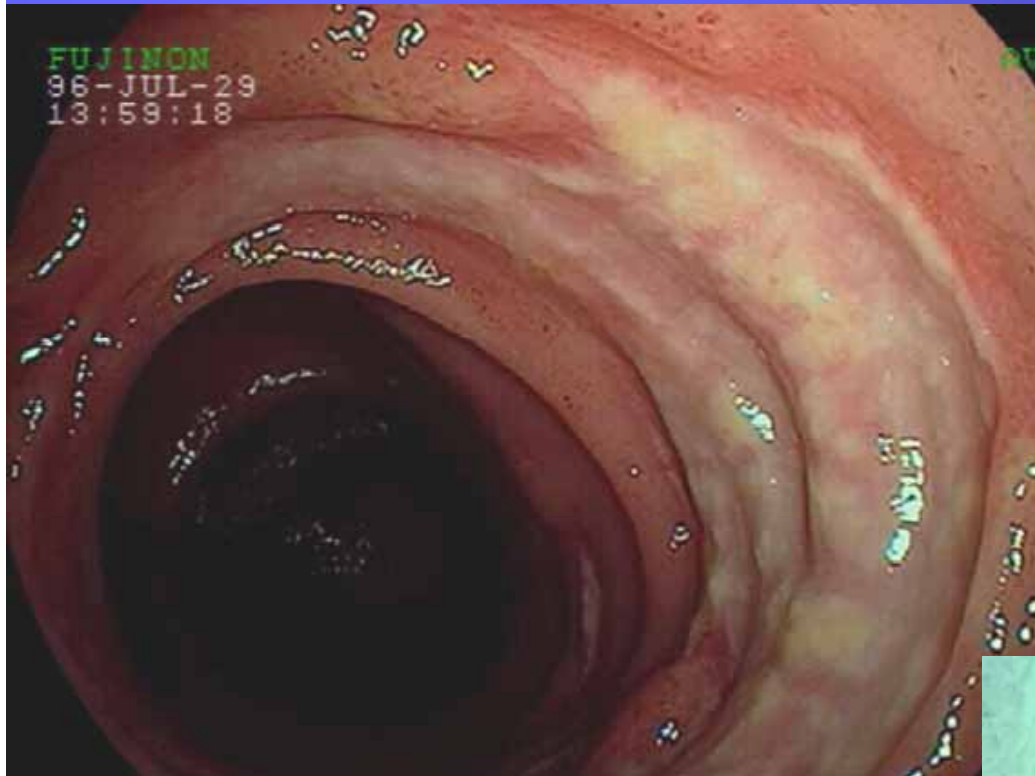


Art. mesenterica sup.

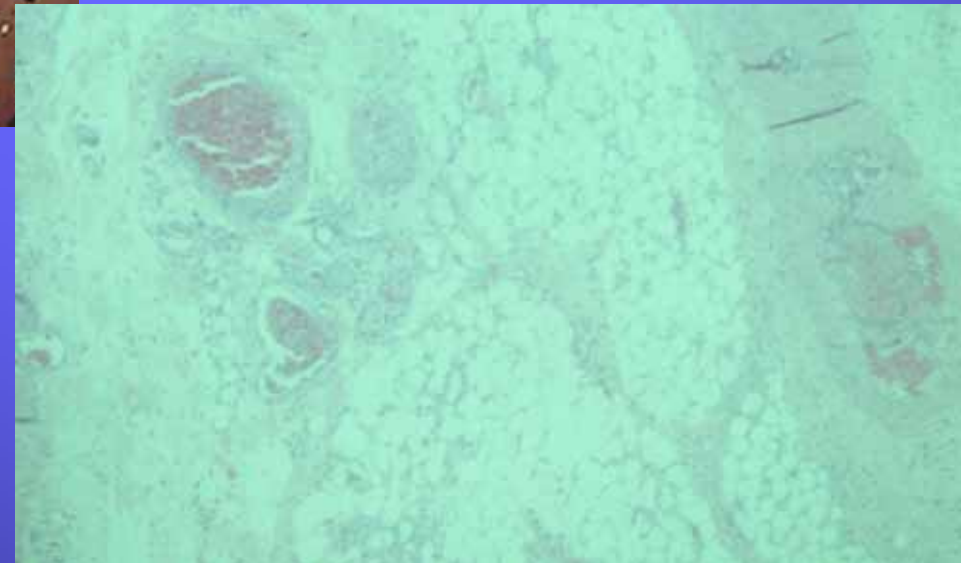
Art. mesenterica inf.



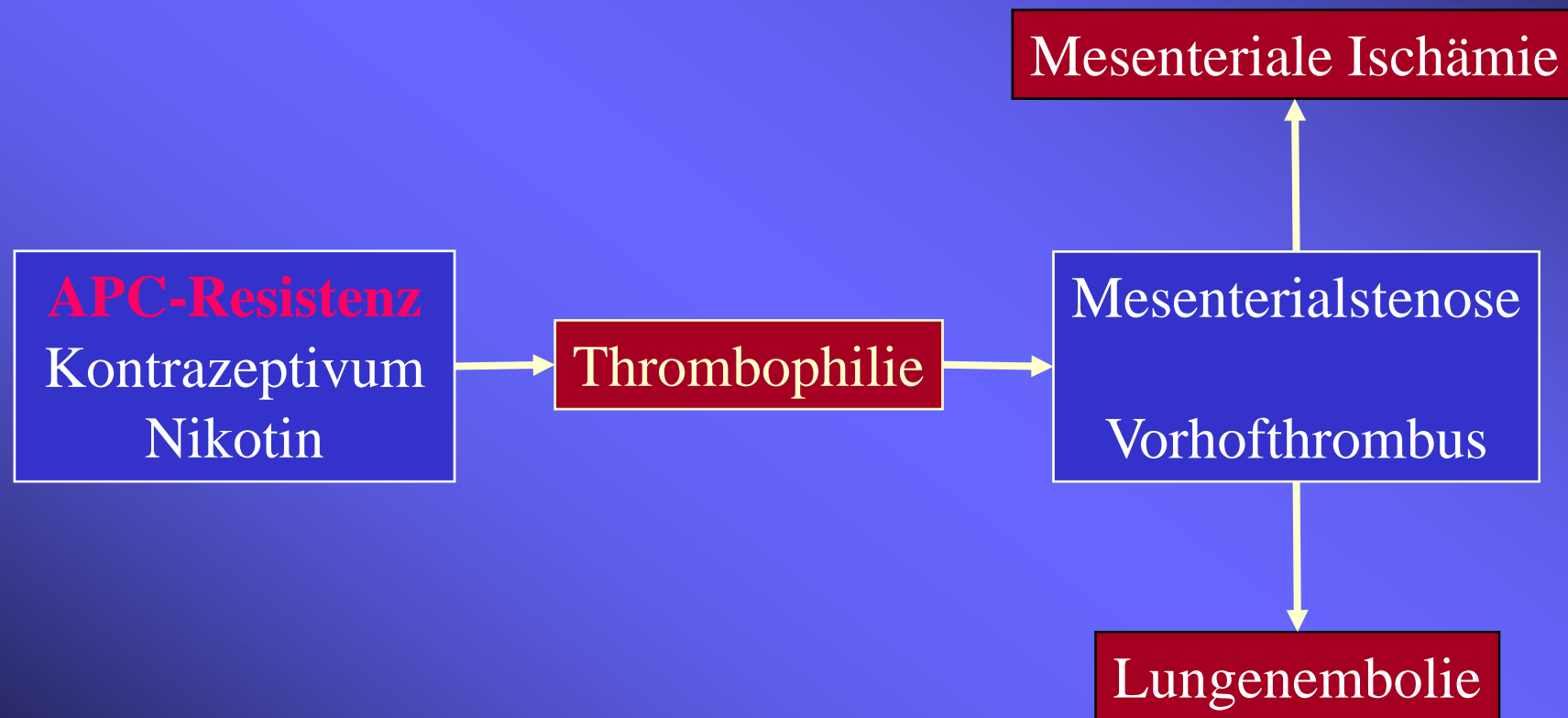
Akutes Abdomen – Der „atypische“ Verlauf



Ischämische Colitis



Akutes Abdomen – Der „atypische“ Verlauf



Akutes Abdomen – Initialtherapie

Keine Schocksymptomatik

- Lagerung: Beine angezogen
- Sauerstoff (4-6 l)
- Großzügiger Volumenersatz (RL 500-2000 ml)
- Analgesie: Butylscopolamin, Nitrolingual, Diazepam, Morphin

Schocksymptomatik

- Schocktherapie
- Narkoseeinleitung

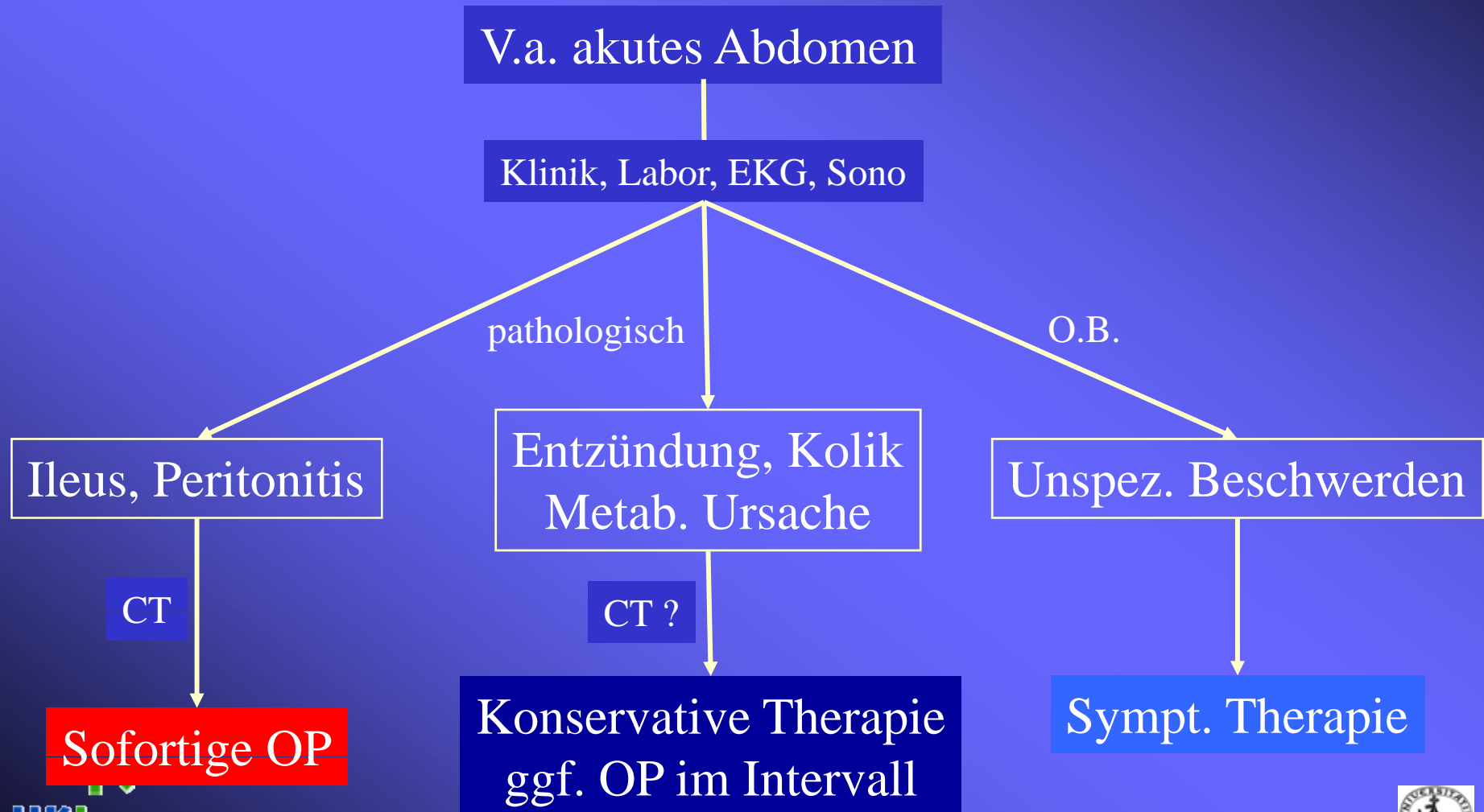
Akutes Abdomen

- „Zeitfenster“ der Therapie -

Sofortige Operation	Operation im Intervall	Konservativ ggf. spätere Operation	Konservativ
Perforation	Akute Cholezystitis	Magen-, Duodenalulkus	Magen-, Darminfektionen
Akute Appendizitis	Rezidivierende Divertikulitis	Pankreatitis	Intestinale Pseudoobstruktion
Dünndarmileus	Symptomatische Cholezystolithiasis	M.Crohn Colitis ulcerosa	SBP
Akute Mesenterialischämie		Chronische Mesenterialischämie	Pseudoperitonitis diabetica
Rupturiertes BAA		Choledocholithiasis	Dyspepsie Reizdarmsyndrom

Akutes Abdomen

Zielgerichtete Diagnostik und Therapie





Ösophaguskarzinom Wann OP? Wann Radiochemotherapie?



Michael Stahl
Klinik für Internist. Onkologie und
Hämatologie
Zentrum f. Palliativmedizin
Kliniken Essen-Mitte

Patientenselektion für Radiochemotherapie

Patienten mit zu hohem
Risiko für postoperative
Letalität

Faktoren für erhöhtes OP-Risiko

- Leberfunktion (Leberzirrhose)
- Manifester Alkoholmissbrauch
- Nierenfunktion
- Eingeschränkte Herz- und Lungenfunktion
- Reduzierter AZ, hoher Gewichtsverlust, Kachexie
- Alter??

Wann OP, Wann CRTX?

- Gibt es Subgruppen an Patienten, für die ein multimodales Vorgehen ohne OP die Prognose nicht einschränkt?
- Gibt es Subgruppen von Patienten, für die eine radikale OP mit Organverlust und OP-Letalität kein Langzeitüberleben ermöglicht?

Ösophaguskarzinom

Ausgangssituation

- Späte Diagnose, frühe lymphogene Metastasierung (T2: 2 von 3 Pat.)
- Auch lokalisierte Tumoren häufig nicht kurativ resektabel
- Hohes kuratives Potenzial der OP nur für pN0 (<20% der lokal. Tumoren)

Ösophaguskarzinom - Metaanalysen zur präop. CRTX

- Kaklamanos '03 3 Studien, keine HR's
- Urschel 2003 9 Studien mit 1116 Patienten
- Fiorica 2004 6 Studien mit 753 Patienten
- Malthaner 2004 6 Studien mit 753 Patienten
- Stuschke 2004 8 Studien mit 909 Patienten

Ösophaguskarzinom - Metaanalysen zur präop. CRTX HR für Überleben nach 3 Jahren

- Urschel 2003 HR 0,66 (0,47-0,92)
p = 0,016
- Fiorica 2004 HR 0,53 (0,31-0,93)
p = 0,03
- Malthaner 2004 HR 0,87 (0,80-0,96)
p = 0,004
- Stuschke 2004 HR 0,63 (0,47-0,92)
p = 0,002

Ösophaguskarzinom - Metaanalysen zur präop. CRTX HR für Letalität nach OP

■ Urschel 2003	HR 1,72 (0,96-3,07) p = 0,07
■ Fiorica 2004	HR 2,10 (1,18-3,73) p = 0,01
■ Malthaner 2004	keine Daten
■ Stuschke 2004	HR 1,80 (1,10-2,90) p = 0,02

Lokalisiertes Ösophaguskarzinom

- International gilt die präoperative Chemoradiotherapie als optimale Therapie für geeignete Patienten
- Chemo- und Radiotherapie sollten präoperativ gegeben werden
- Intensität von Chemotherapie und Radiotherapie von Bedeutung

Ösophaguskarzinom (SCC)

Präoperative vs. definitive CRTX

(Deutsche Studiengruppe
Ösophaguskarzinom)

Lokal fortgeschrittene Tumoren (uT3/4 N0/1 M0)



A: n=86, B: n=86

Stahl M, J Clin Oncol 23:2311,2005

Teilnehmende Zentren

Deutsche Studiengruppe Ösophaguskarzinom

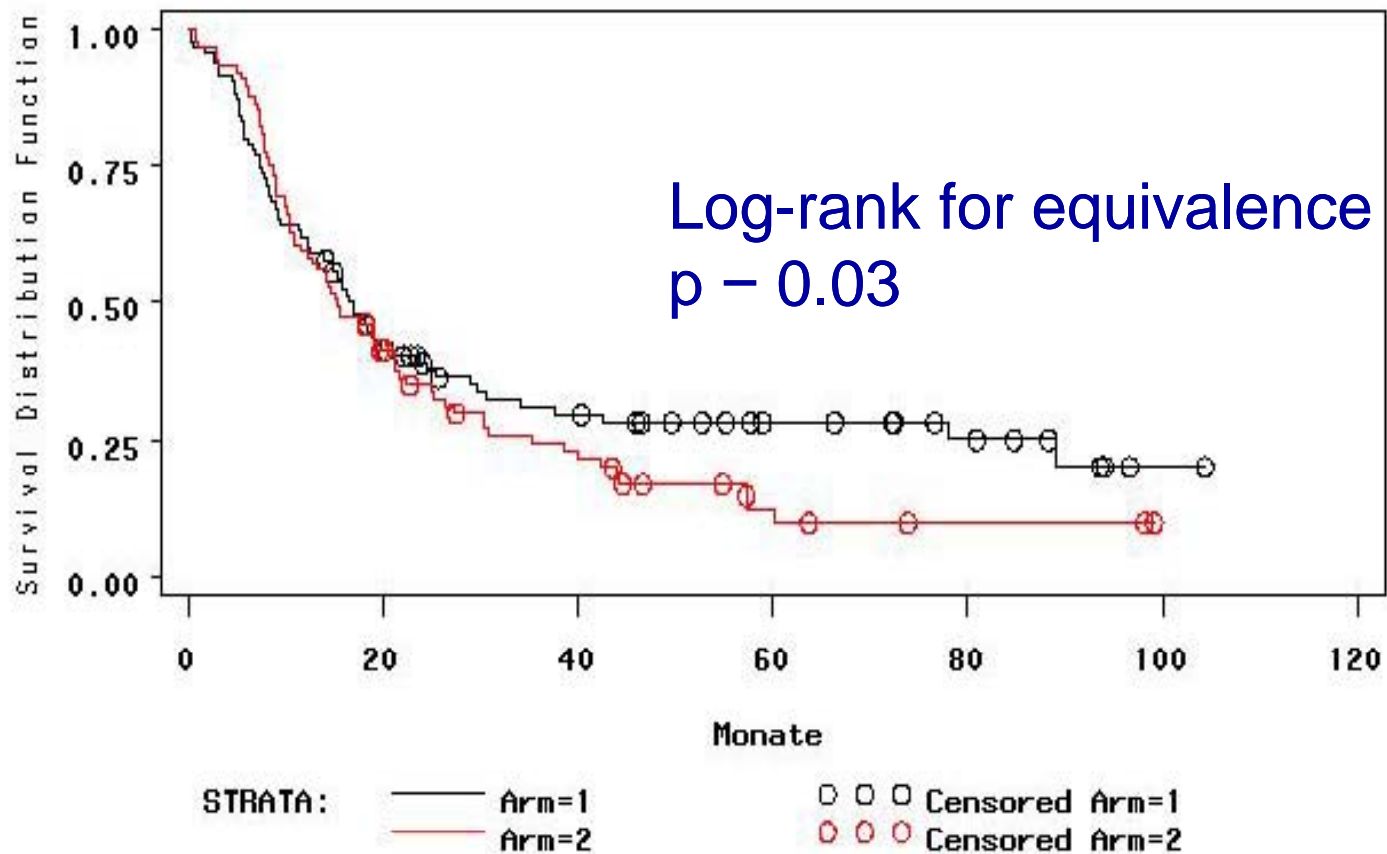
- Essen (KEM, AKK, Universitätsklinik, EKK)
- Düsseldorf (Universitätsklinik)
- Tübingen (Universitätsklinik)
- Marburg (Universitätsklinik)
- Duisburg (St.Johannes, Städt.Kliniken)
- Trier (KH d. Borromäerinnen)
- Berlin (RRK)
- Göttingen (Universitätsklinik)
- Mönchengladbach (Franziskushaus)

Statistik zur Studie

- Test auf Äquivalenz zwischen beiden Armen
 - $|\delta| < 15\%$
 - H_0 : 35% 2J.-Überleben in Arm A; $> 20\%$ Arm B
- $N = 175$, power of 80%, $\alpha=0.05$

Gesamtüberleben

Overall Survival Arm A vs. Arm B



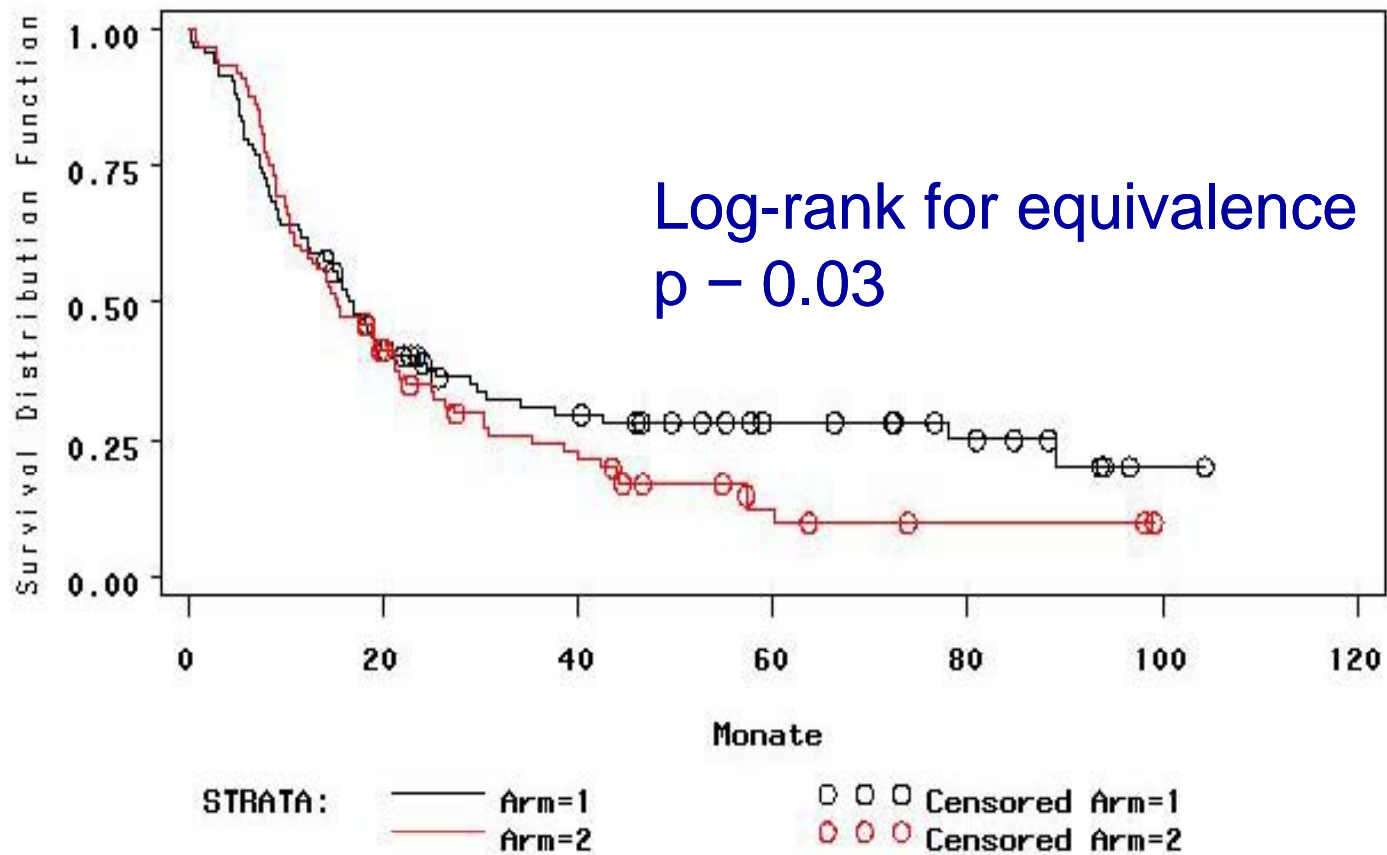
2-JÜR
38,8% vs. 35,4%

Cox Regression - Analyse (Überleben) (DSGÖ)

■ Response auf CTX	HR = 0,30 (0,19-0,47) p<0,001
■ Arm A vs. Arm B	HR = 0,83 (0,54-1,23)
■ Geschlecht	n.s.
■ Zentrum	n.s.
■ Stadium	n.s.
■ Gewichtsverlust	n.s.

Gesamtüberleben

Overall Survival Arm A vs. Arm B



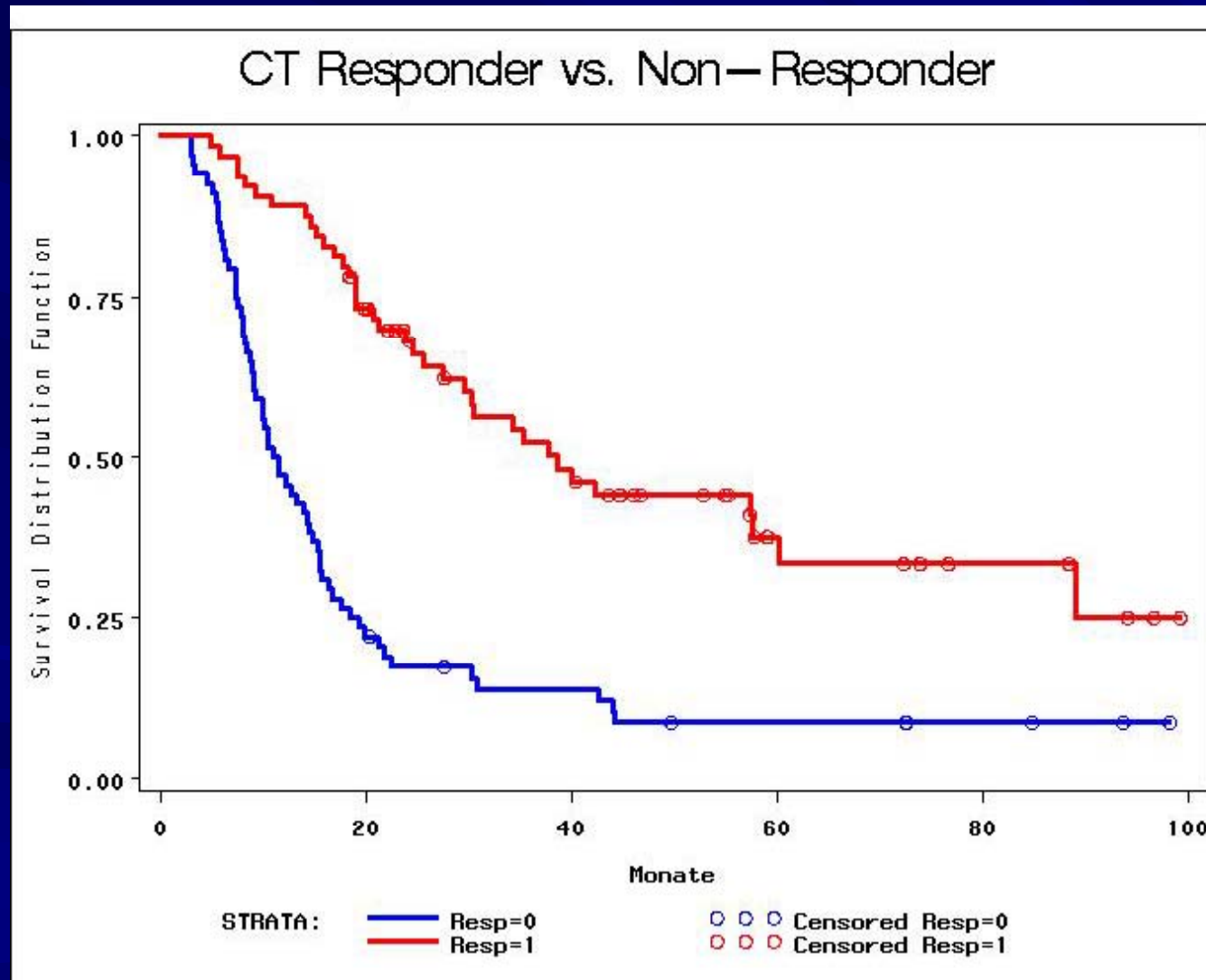
2-JÜR
38,8% vs. 35,4%

Lektionen aus den jüngsten Phase III Studien beim SCC

- Response nach Induktionstherapie sagt günstiges Langzeitüberleben voraus
- OP führt zu keiner besseren Prognose, insbesondere bei „Respondern“

Vorgehen bei Non-Respondern ?

Prognose entsprechend CT-Response nach Chemotherapie



3-JÜR
52% vs. 14%
 $p < 0,0001$
(n=132)

Ösophaguskarzinom (SCC) „Frühe Salvage-OP“

(Murakama, IJROBP 40:1049,1998)

uT1-4 N0-1 M0 (n=40)

44 Gy + Cis/FU

K
O
N
T
R
O
L
L
E

Non-Resp.

OP + IORT

RTX (66-71Gy)

Resp.

Ösophaguskarzinom (SCC) „Frühe Salvage-OP“

(Murakama, IJROBP 40:1049,1998)

Behandlungs- gruppe	Lokalrezdive (29 Mo)	DSS (29 Mo)
------------------------	-------------------------	----------------

CRT	26%	72%
CRT+OP	0	72%

Erhalt des Ösophagus: 65%

Wann OP, Wann CRTX?

- **Beim SCC** sind wir dem Ziel einer individualisierten Therapie näher gekommen (salvage OP statt regelhaft geplanter OP)
- Es bleiben Defizite bzw. Verbesserungsmöglichkeiten für multimodale Konzepte mit und ohne OP

Nachteile CRTX + OP

- Organverlust. Lokale Tumorfreiheit heißt nicht Symptommfreiheit
- Postoperative Letalität (OP nur in Zentren, wieviel Radikalität nach RCTX nötig ?, wieviel präoperative Therapie nötig?)

Lokal fortgeschr. AC des ÖG- Übergangs

Phase III (DSGÖ,DKG)

POET

Staging uT3/4NXM0
(EUS,Laparoskopie)

2,5 x FLP
gefolgt von
OP

2 x FLP
+ CRTX
+ OP

POET

Fallzahlschätzung

■ 3-J-Überlebensrate	25%(A) vs. 35%(B)
■ Rekrutierungsrate Jahre	100/Jahr über 4
■ Nachbeobachtung	3 Jahre
■ Studiendauer	7 Jahre
■ Drop-out Rate	10%
■ Fehler	alpha=5%, beta=20%
■ Fallzahl	197 Patienten je Arm

POET

Aktueller Stand 30/09/06

- 13 Ethikvoten aus 7 Bundesländern
- 125 Patienten aus 18 Zentren
- Nach Zwischenanalyse weitere 320 Patienten nötig für primäre Fragestellung
- Studienabbruch zum 31.12.05

POET

R-Status nach OP (n=76)

	Arm A	Arm B
R0	28/37 (76%)	33/39 (85%)
R1	4 (13%)	2 (5%)
R2	1 (3%)	0
Exploration	3 (8%)	4 (10%)

davon 2 keine prim.
Laparoskopie

POET

pTNM nach Resektion (n=69)

	Arm A	Arm B	p
T0N0	1 (3%)	6 (17%)	0,11
T1-4N0	10 (29%)	18 (51%)	
Talle N0M0	11/34	25/35	<0,01
T0-4N+M0	19 (56%)	9 (26%)	
T1-4N+M1	4 (12%)	2 (6%)	

Nachteile CRTX ohne OP

- Unzureichende lokale Tumorkontrolle

Phase I/II Essen beim lokal fortgeschrittenen SCC d. Ösophagus (SPOT)

- Intensivierte Induktions-Chemotherapie
- Tumorresponse steuert Therapie
- Optimierte Bestrahlungsplanung (PET-CT)
- Dosiseskalierte Strahlentherapie

PET/CT-basierte Strahlentherapie-Planung

→ GTV_{Primärtumor}-Definition



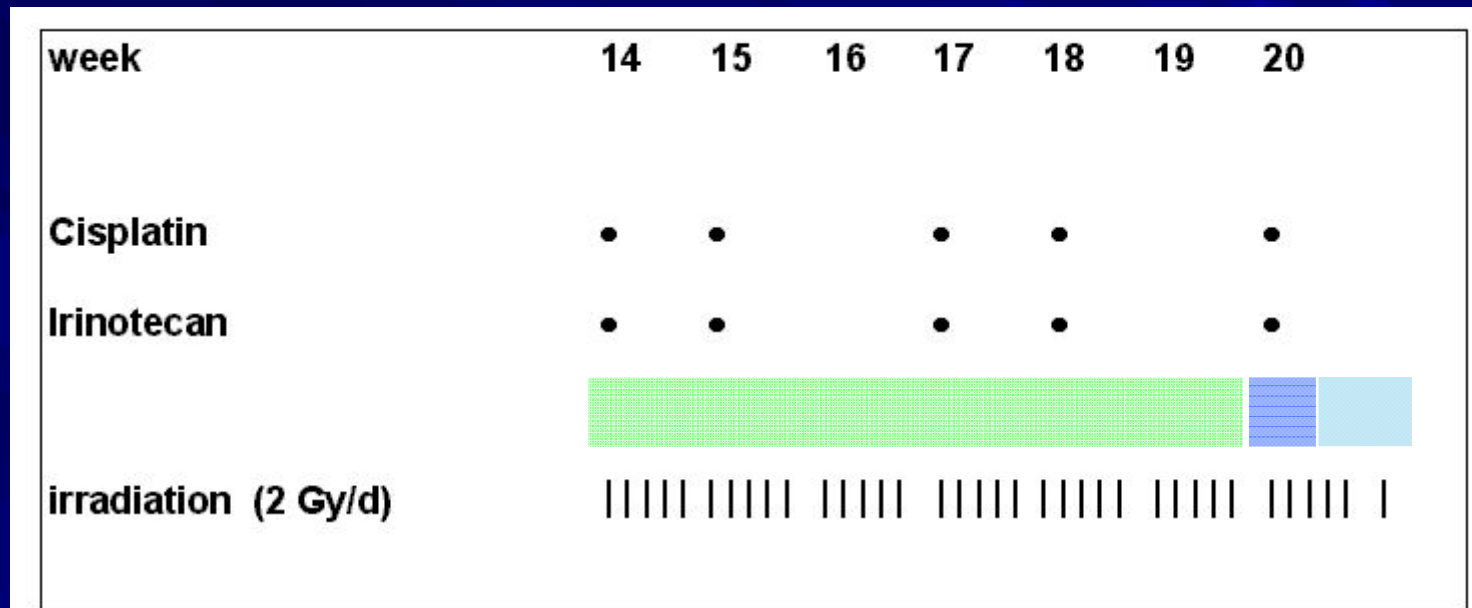
— GTV_{CT}



— GTV_{PET}

Kombinierte Chemoradiotherapie

Block III



Cisplatin: 30 mg/m², 1h-infusion, d 1, 8, 22, 29, 43 of RT

Irinotecan: 60 mg/m², 1h-infusion, d 1, 8, 22, 29, 43 of RT

FALK GASTROFORUM

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum

***Pankreaskarzinom:
Vom therapeutischen Nihilismus zum
studienbasierten Einsatz der
Chemotherapie***

Bremen 11. November 2006

Hanno Riess

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow Klinikum

Inzidenz, Epidemiologie, Ätiologie

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum

♂ 10 - 12 / 100.000 ⇒ +/- 67 J

♀ 7.5 - 9 / 100.000 ⇒ +/- 75 J

- **Gesicherte Risikofaktoren:**
 - Zigarettenkonsum
 - Berufliche Noxen:
 - 2-Naphtylamin, PCB, Benzidin, Benzolderivate, DDT, Ethylen
 - Chronisch kalzifizierende Pankreatitis

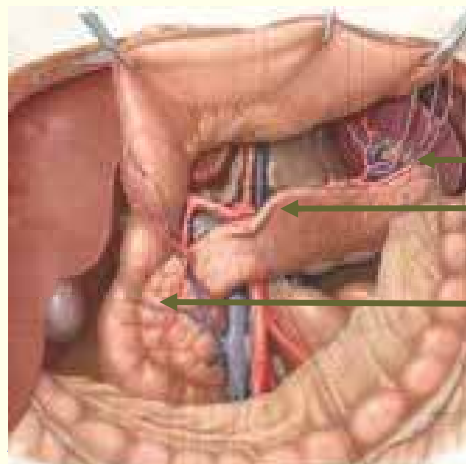


Ca. 16.000 Neuerkrankungen in Deutschland.

Vierthäufigste krebisbedingte Todesursache!

„Case-fatality-rate“: 95 %!

95 % exokrin
5% endokrin



Cauda

30%

Corpus

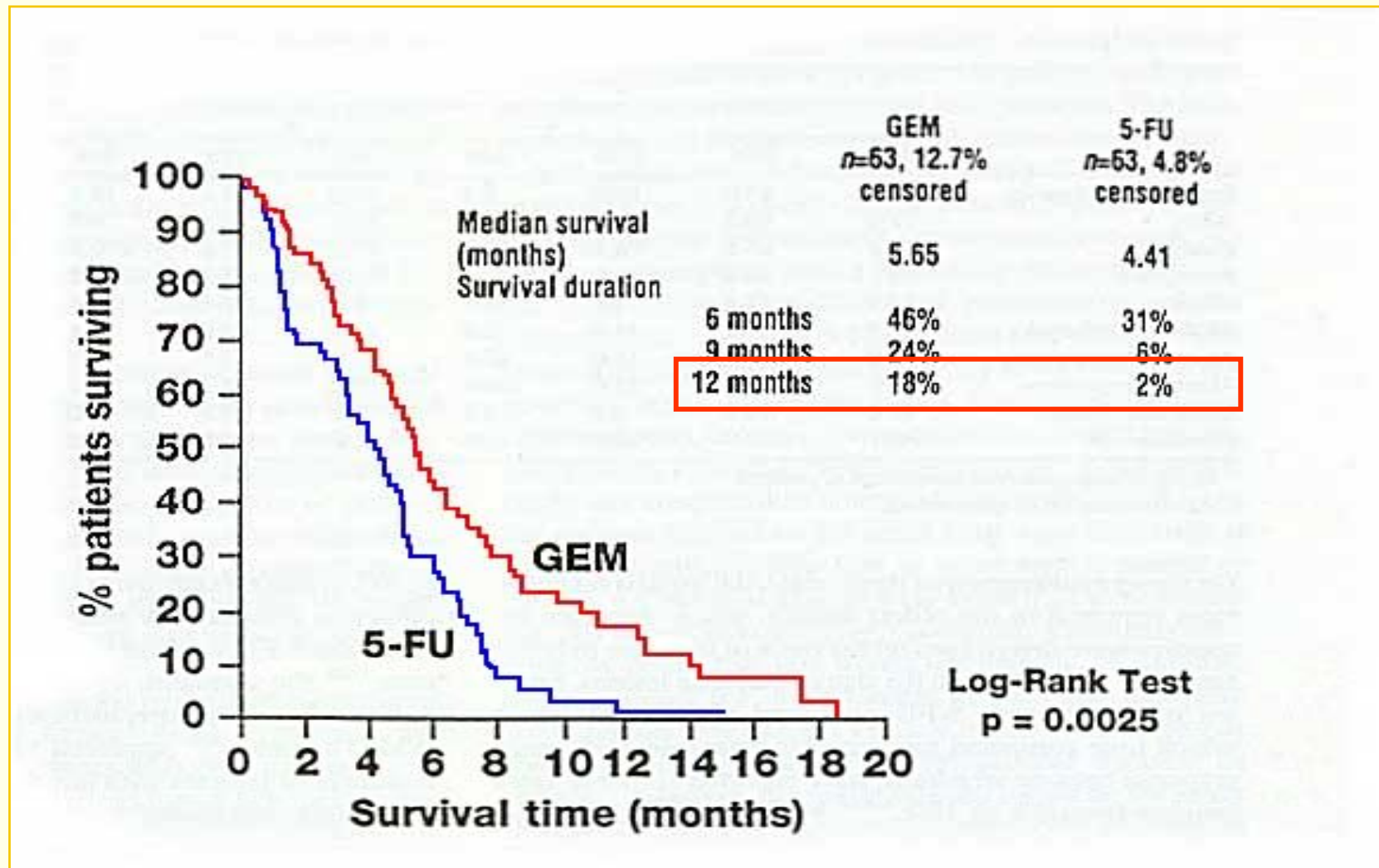
60%

Caput



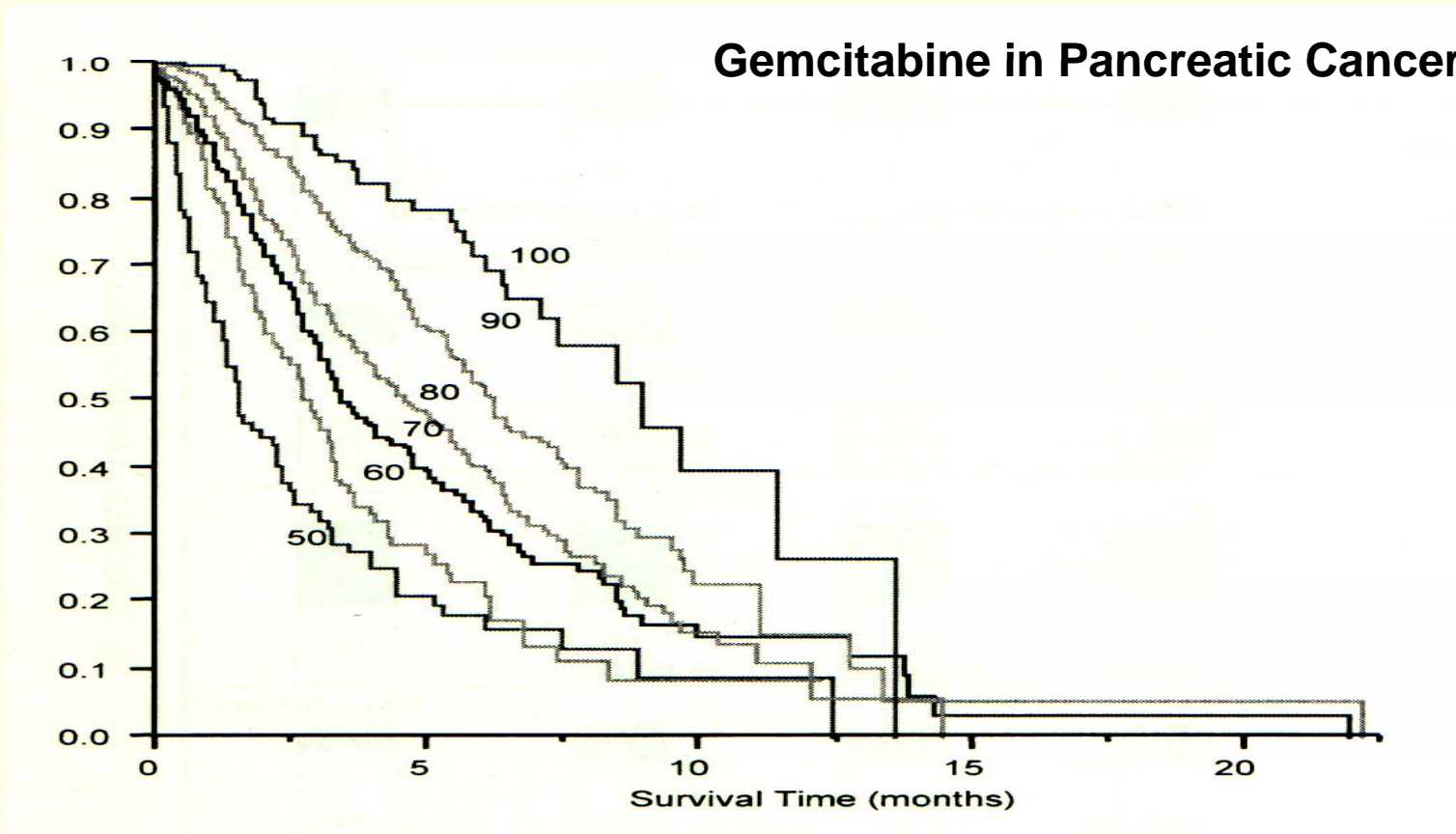
Effektivität: Gemcitabin versus 5-FU

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum



Überlebenskurven nach Performance-Status

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum



Kaplan-Meier curve survival by baseline Karnofsky performance; Storniolo et al. Cancer 85/6; 1999

Pankreaskarzinom

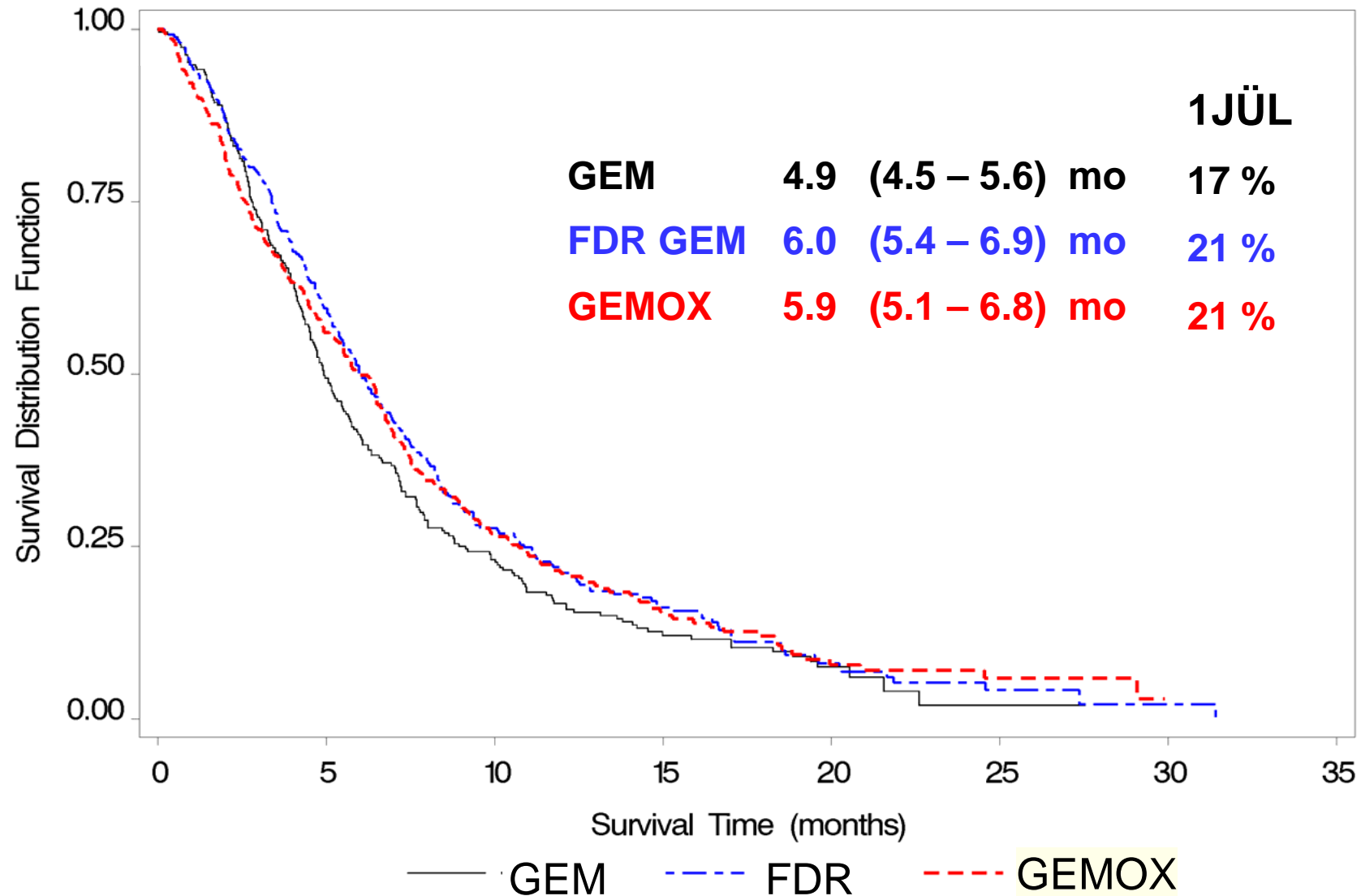
Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum

- **1st line**
- **Standard :**
Gemcitabin



E6201: Überlebensanalyse

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum



Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum

■ **Kombinationschemotherapie Studien überwiegend negativ**

- Gem vs. Gem + 5-FU (Bolus) [N=316] ¹
- Gem vs. Gem + FA + 5-FU (Inf) [N=473]⁶
- Gem vs. Gem + Cap [N=319]⁷
- Gem vs. Gem + irinotecan [N=360] ²
- Gem vs. Gem + oxaliplatin [N= 313] ³
- Gem vs. Gem + pemetrexed [N=565] ⁴
- Gem vs. Gem + exatecan [N=349] ⁵
- *Gem vs. Gem + capecitabine [N= 533] Cunningham*

Guter PS

positiver Therapieeffekt

■ **Kombinationen mit “Biologicals” überwiegend negativ**

- Gem vs. Gem + tipifarnib [N= 688]. ⁹
- Gem vs. Marimastat [N= 415]. ¹⁰
- Gem vs. Gem + Marimastat [N= 239]. ¹¹
- Gem vs. Bay 12-9566 [N= 277]. ¹²
- Gem vs. Gem + G17DT [N=394] ⁸
- *Gem vs. Gem + erlotinib [N= 530] Moore*

1. Berlin J. Clin Oncol 2003

4. Kindler, ASCO 2004

7. Herrmann, ASCO 2005

10. Bramhall, J Clin Oncol 2001

2. Rocha lima J Clin Oncol 2004

5. O'Reilly, ASCO 2004

8. Shapiro, ASCO 2005

11. Bramhall, Br J Cancer 2002

3. Tournigand, ASCO 2004

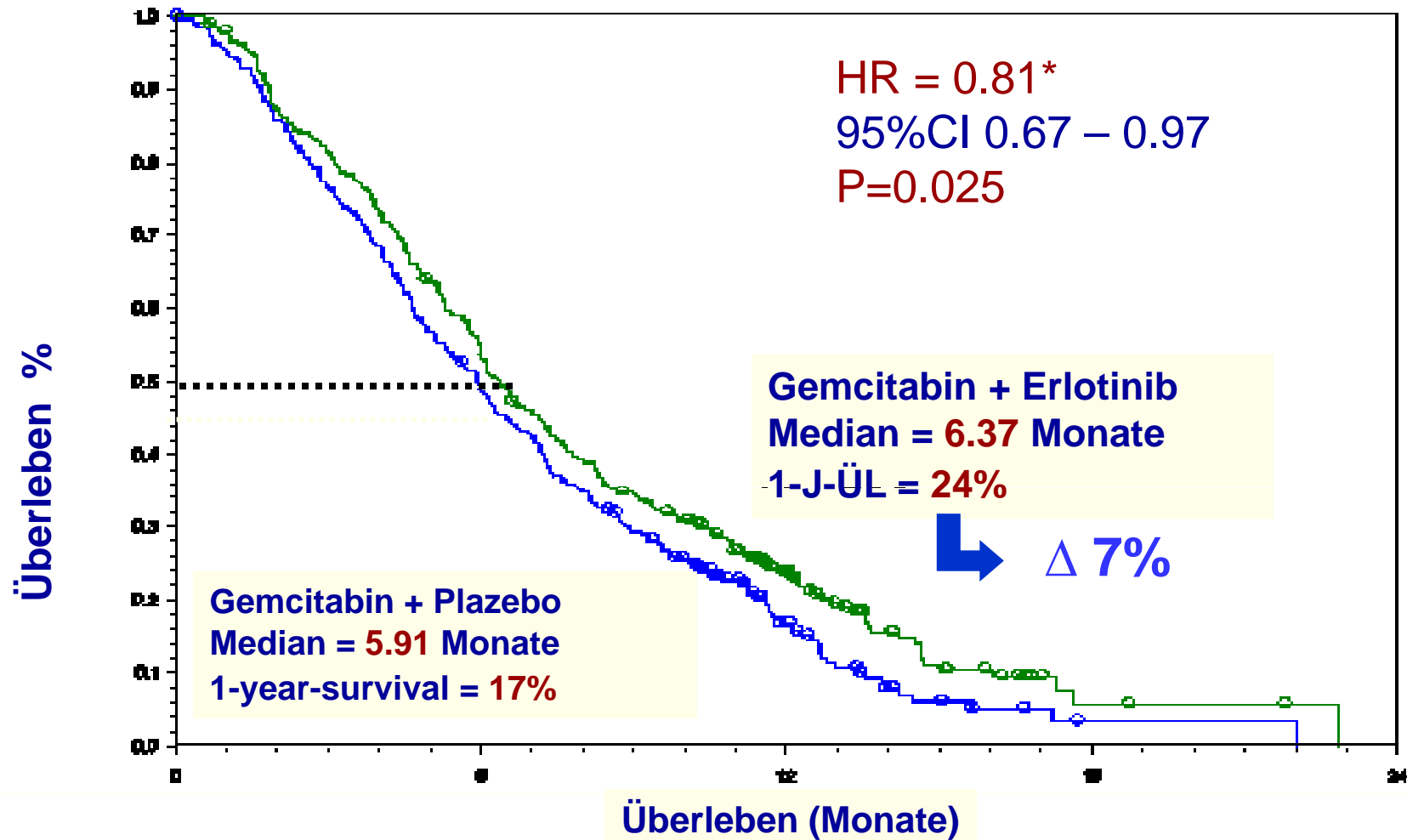
6. Riess ASCO 2005

9. Van Cutsem, J Clin Oncol 2003

12. Moore, J Clin Oncol 2003

Gemcitabin + Erlotinib: Überleben

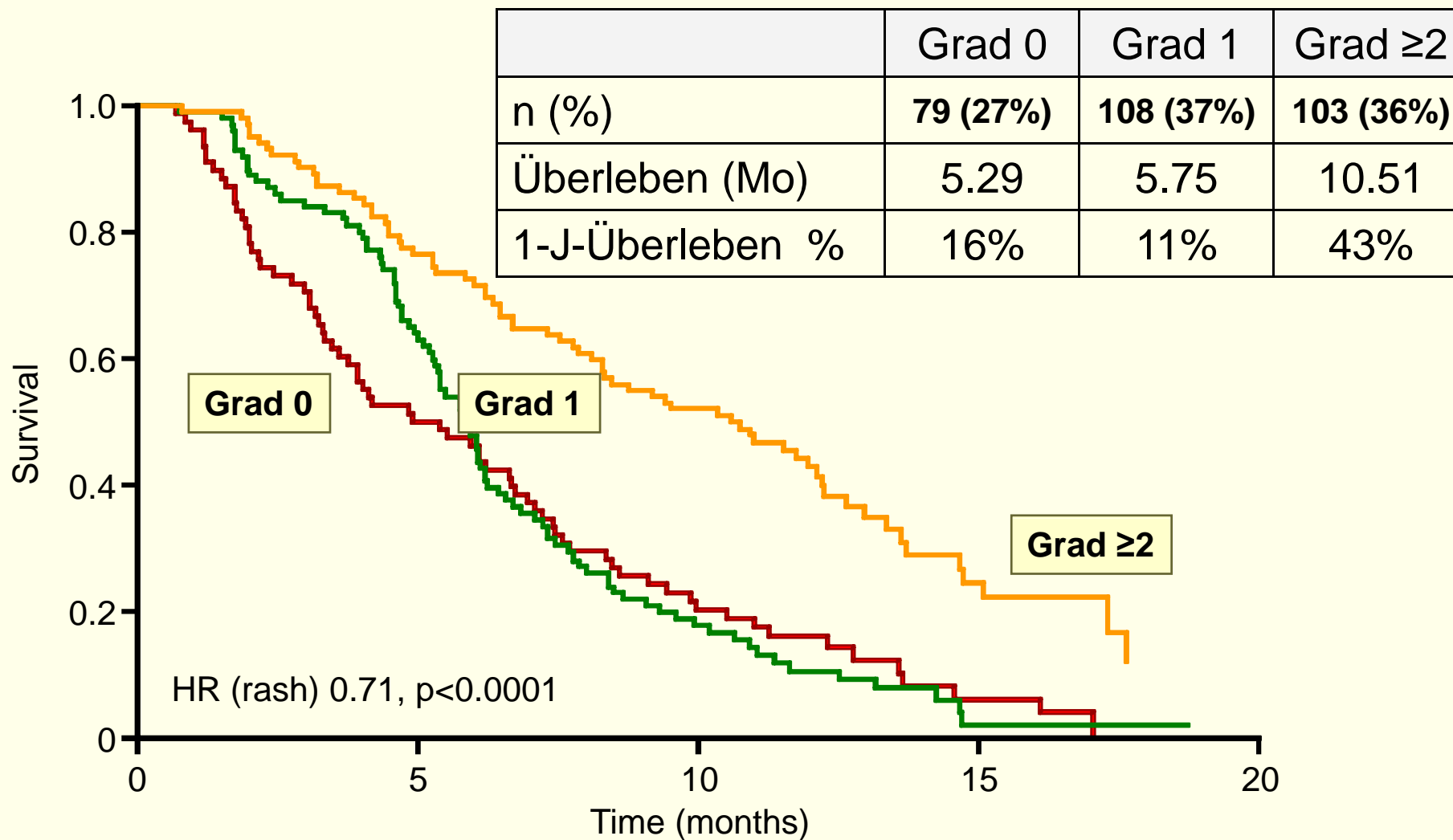
Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum



* Adjusted for PS and extent of disease at baseline

Zusammenhang zwischen Rash und Überleben

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum



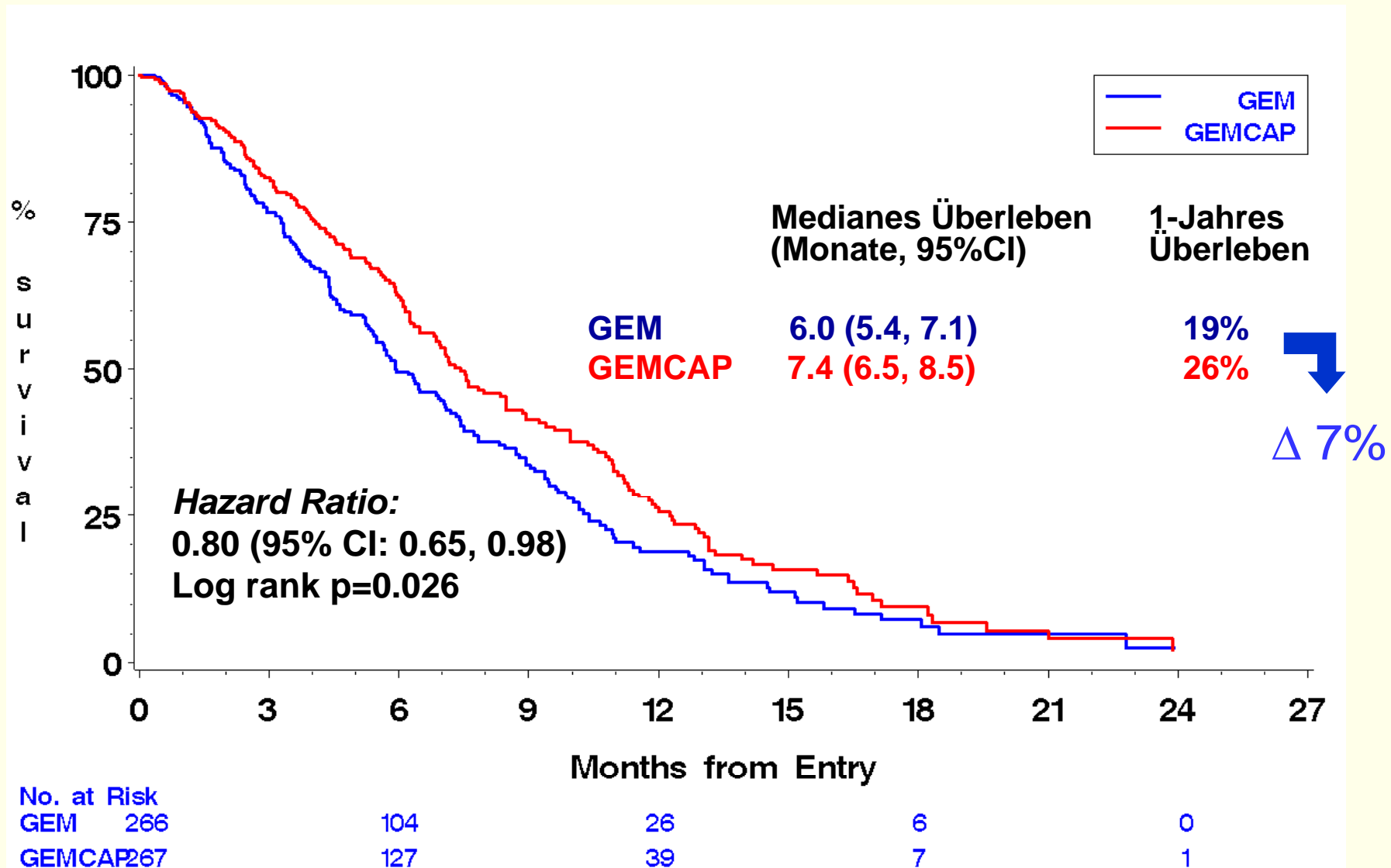
NCIC-CTG Analyse

■ ■ ■ H. Riess

Moore M, et al. J Clin Oncol 2005;23
(Suppl. 16 Pt 1):1s (Abs. 1)

Gemcitabin + Capecitabin – Phase III

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum



Grad 3 / 4 Toxizitäten

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum

	GEM (pt. n=145)	GEM-CAP (pt. n=153)
Anaemia	6%	3%
Neutropenia	26%	36%
Thrombocytopenia	6%	11%
Fever	3%	2%
Nausea	5%	6%
Vomiting	5%	5%
Lethargy	17%	20%
Diarrhoea	5%	7%
Stomatitis	0%	1%
Hand foot syndrome	0%	5%

Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum

■ **Kombinationschemotherapie Studien überwiegend negativ**

- Gem vs. Gem + 5-FU (Bolus) [N=316] ¹
- Gem vs. Gem + FA + 5-FU (Inf) [N=473]⁶
- Gem vs. Gem + Cap [N=319]⁷
- Gem vs. Gem + irinotecan [N=360] ²
- Gem vs. Gem + oxaliplatin [N= 313] ³
- Gem vs. Gem + pemetrexed [N=565] ⁴
- Gem vs. Gem + exatecan [N=349] ⁵
- *Gem vs. Gem + capecitabine [N= 533] Cunningham*

Guter PS

positiver Therapieeffekt

■ **Kombinationen mit "Biologicals" überwiegend negativ**

- Gem vs. Gem + tipifarnib [N= 688]. ⁹
- Gem vs. Marimastat [N= 415]. ¹⁰
- Gem vs. Gem + Marimastat [N= 239]. ¹¹
- Gem vs. Bay 12-9566 [N= 277]. ¹²
- Gem vs. Gem + G17DT [N=394] ⁸
- *Gem vs. Gem + erlotinib [N= 530] Moore*

1. Berlin J. Clin Oncol 2003

4. Kindler, ASCO 2004

7. Herrmann, ASCO 2005

10. Bramhall, J Clin Oncol 2001

2. Rocha lima J Clin Oncol 2004

5. O'Reilly, ASCO 2004

8. Shapiro, ASCO 2005

11. Bramhall, Br J Cancer 2002

3. Tournigand, ASCO 2004

6. Riess ASCO 2005

9. Van Cutsem, J Clin Oncol 2003

12. Moore, J Clin Oncol 2003

CONKO-002: 2nd-line therapies (35 % !)

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum

Regimen		GFF n=88		GEM n=86
Oxaliplatin/5-FU/FA		15 (17 %)		25 (29 %)
Oxaliplatin/Capecitabine	29%	4 (5 %)	39%	4 (5 %)
Gemcitabine/Oxaliplatin		6 (7 %)		4 (5 %)
Gemcitabine/5-FU/FA	27%	11 (13 %)	42%	12 (14 %)
Gemcitabine mono		6 (7 %)		20 (23 %)
5-FU/FA		2 (2 %)		5 (6 %)
5-FU mono		2 (2 %)		2 (2 %)
Paclitaxel		21 (23 %)		0
Doxo/MMC/5-FU/FA		7 (8 %)		2 (2 %)
<i>Others</i>		14 (16 %)		12 (14 %)

Pankreaskarzinom

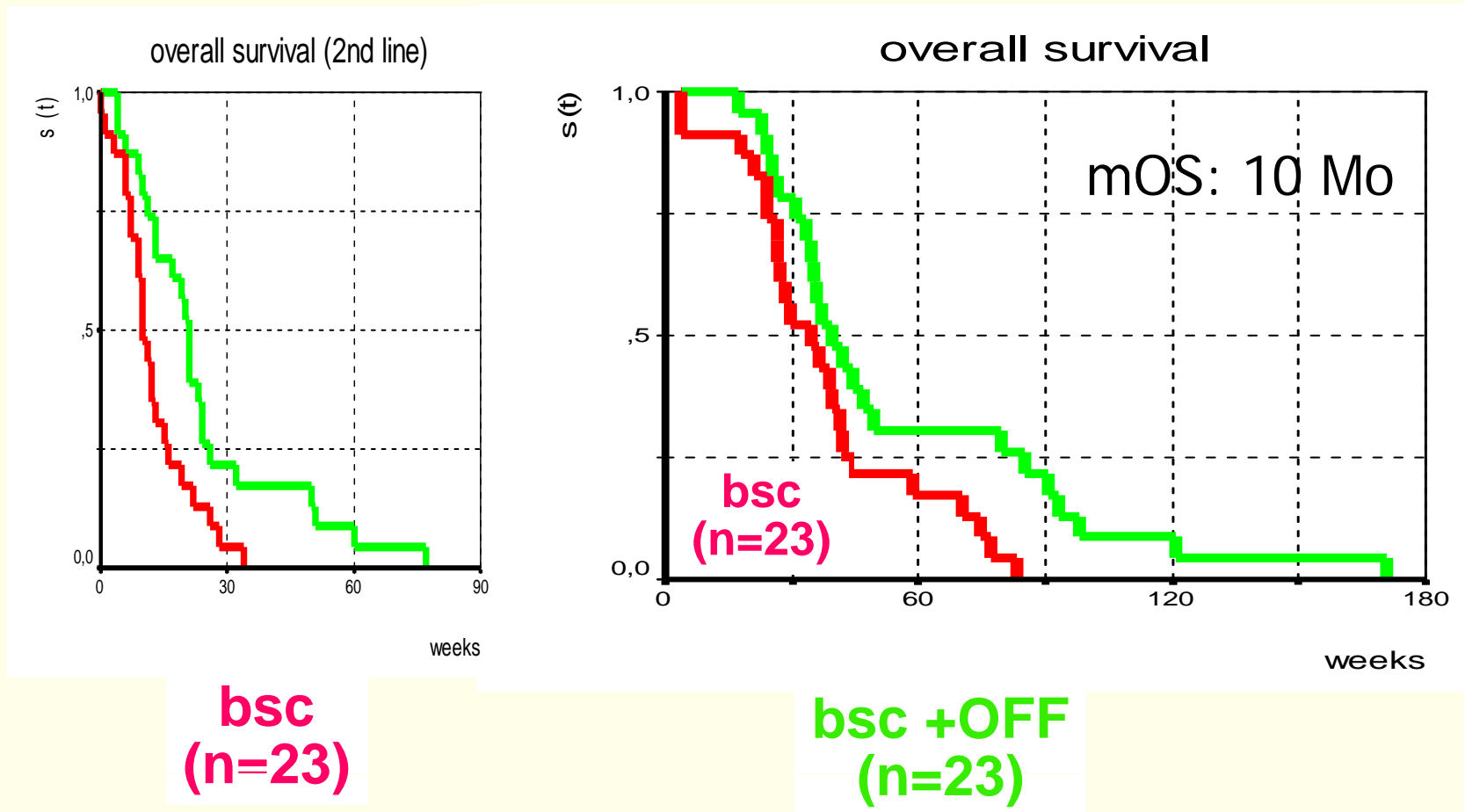
Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum

■ **2nd line**



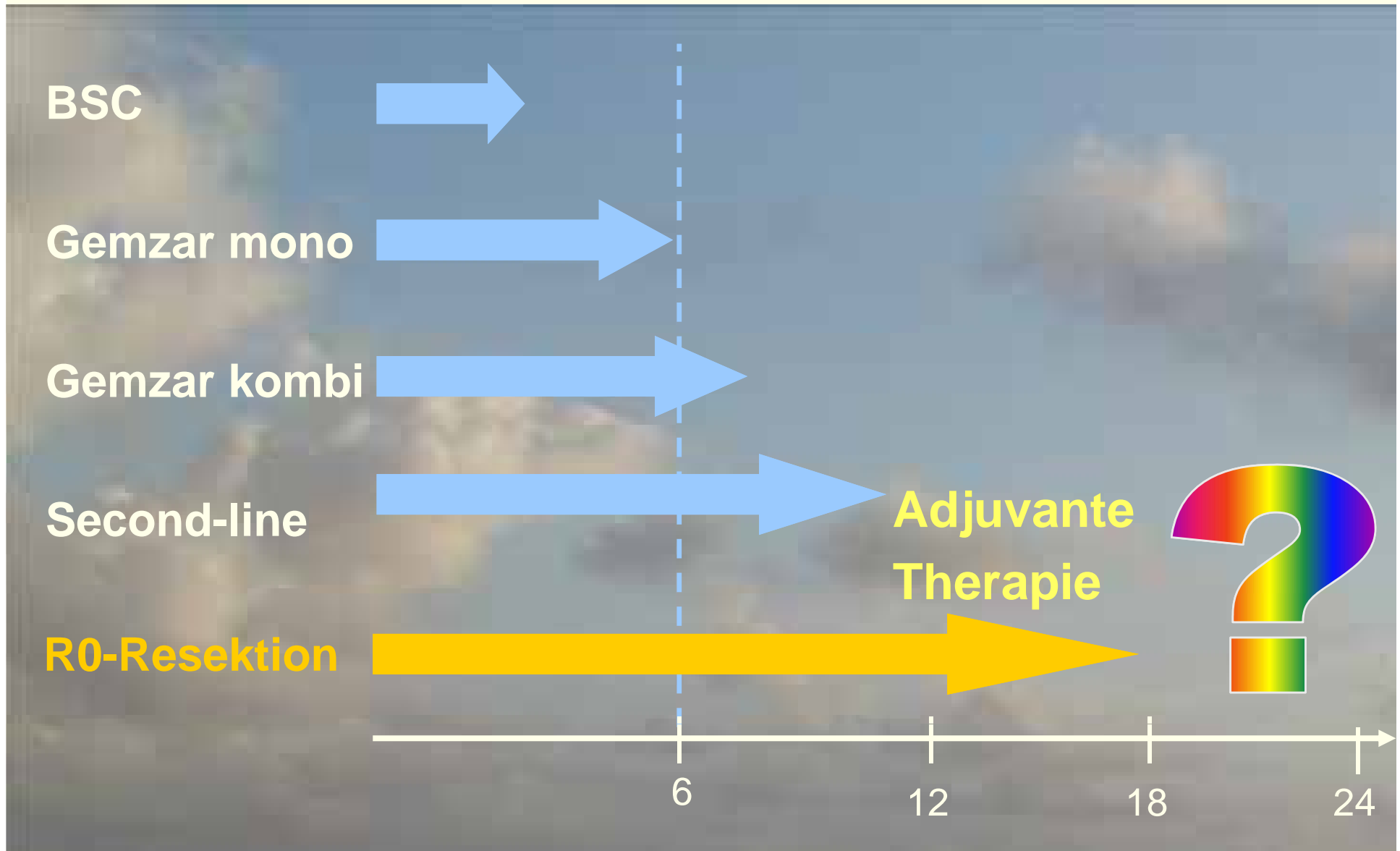
CONKO 003 – 2nd line after 1st line progression

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum



Pankreaskarzinom: zunehmende Optionen !

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum



Überleben nach OP

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum

211 pts., UICC stage I-IV

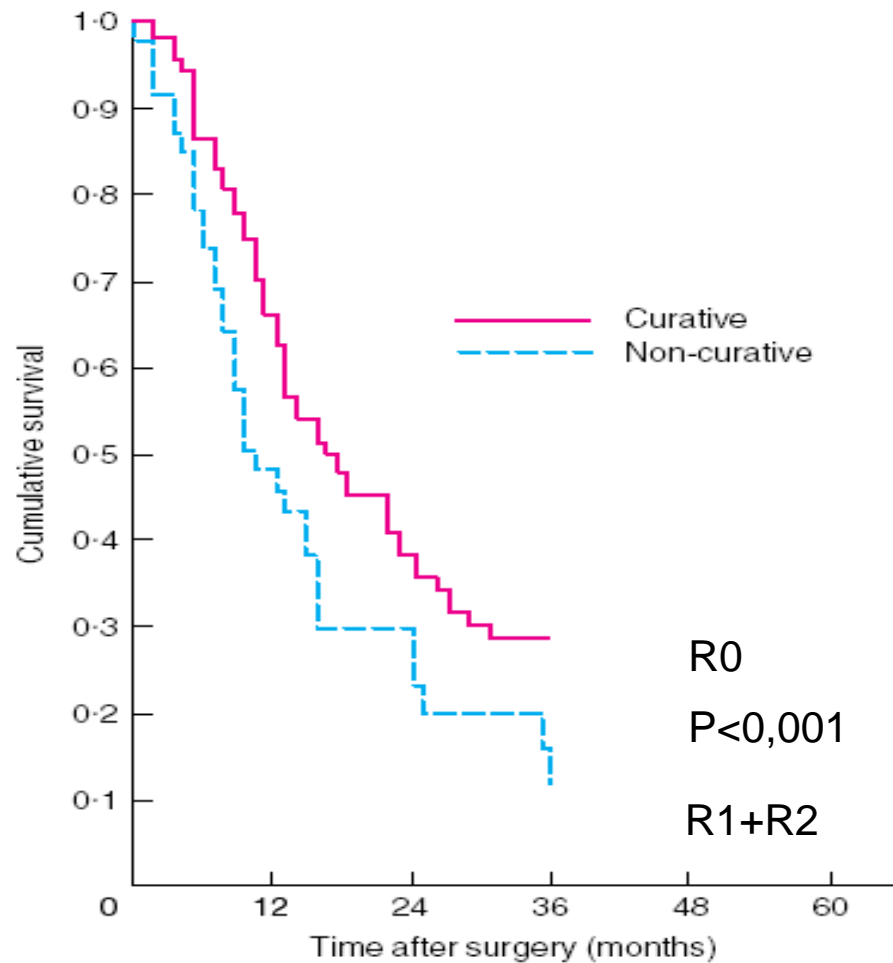
41,0% PPPD

37,0% Whipple OP

13,7% Linksresektion

8,1% Totale

Pankreatektomie



Resection Margin	Patients	Median Survival (months)
R0	160	20,1
R1	20	15,3
R2	31	9,8

Wagner et al, Br J Surgery 2004

Rezidivmuster nach R0 Resektion

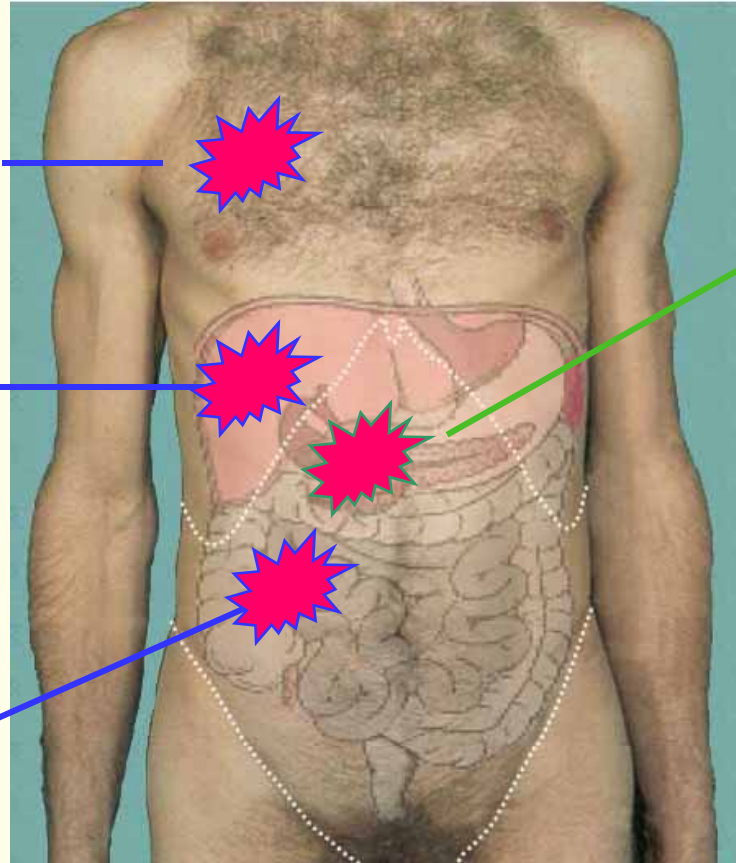
Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum

95% der Rezidive innerhalb von 2 Jahren !

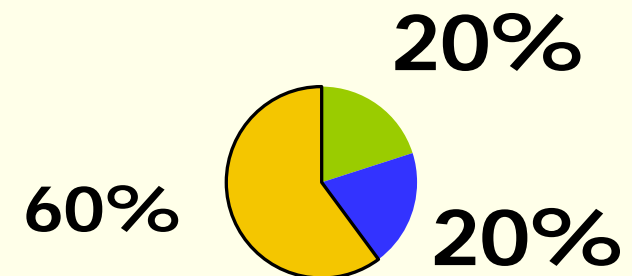
Extra-abdominal
8 - 29%

Leber
30 - 52%

Peritoneal
27 - 62%



Lokalrezidiv
56 - 85%

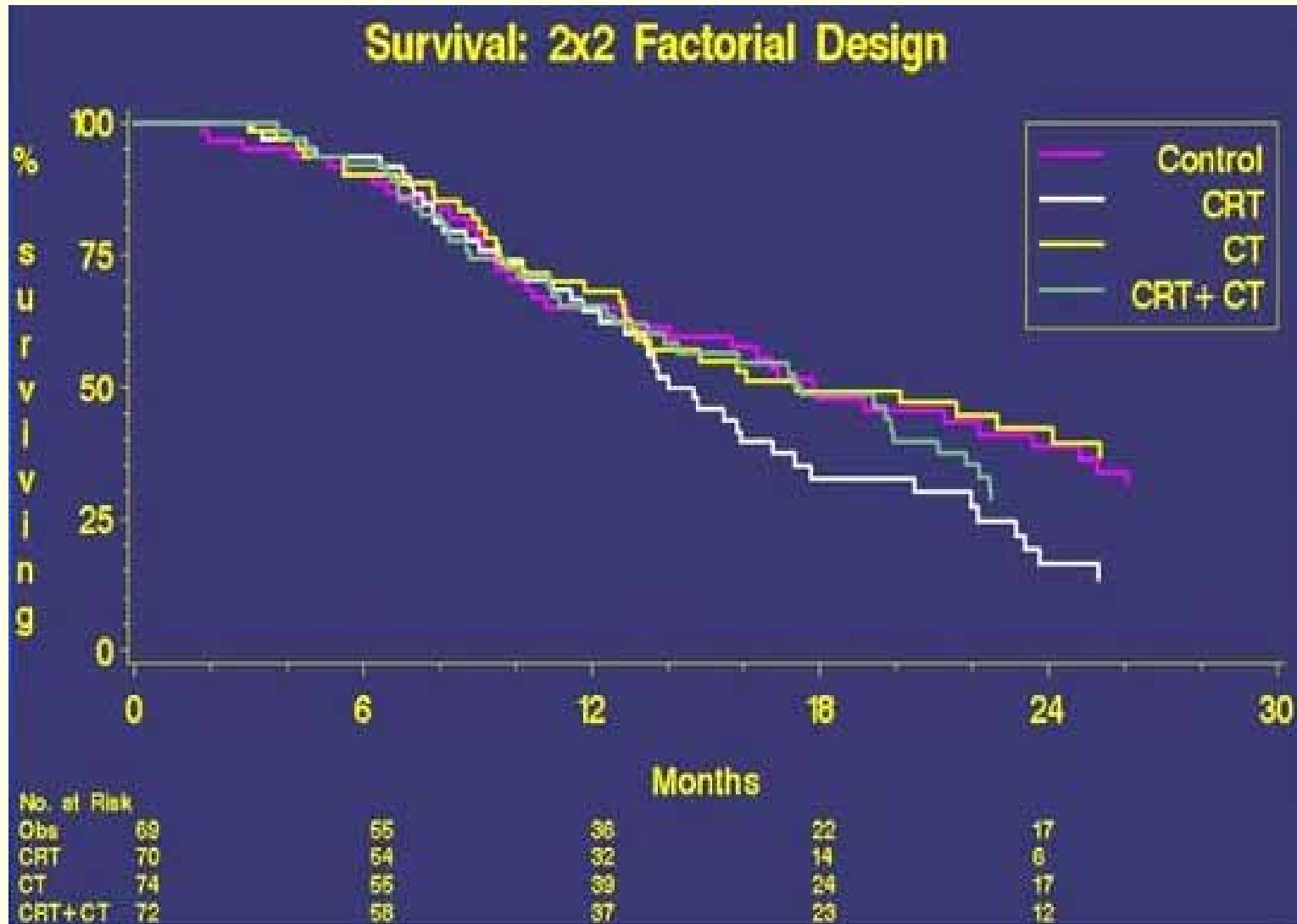


Local relaps
Distant mets
Both

Griffin 1990; Kayahara 1993; Staley 1996; Yeo 1997; Sperti 1997

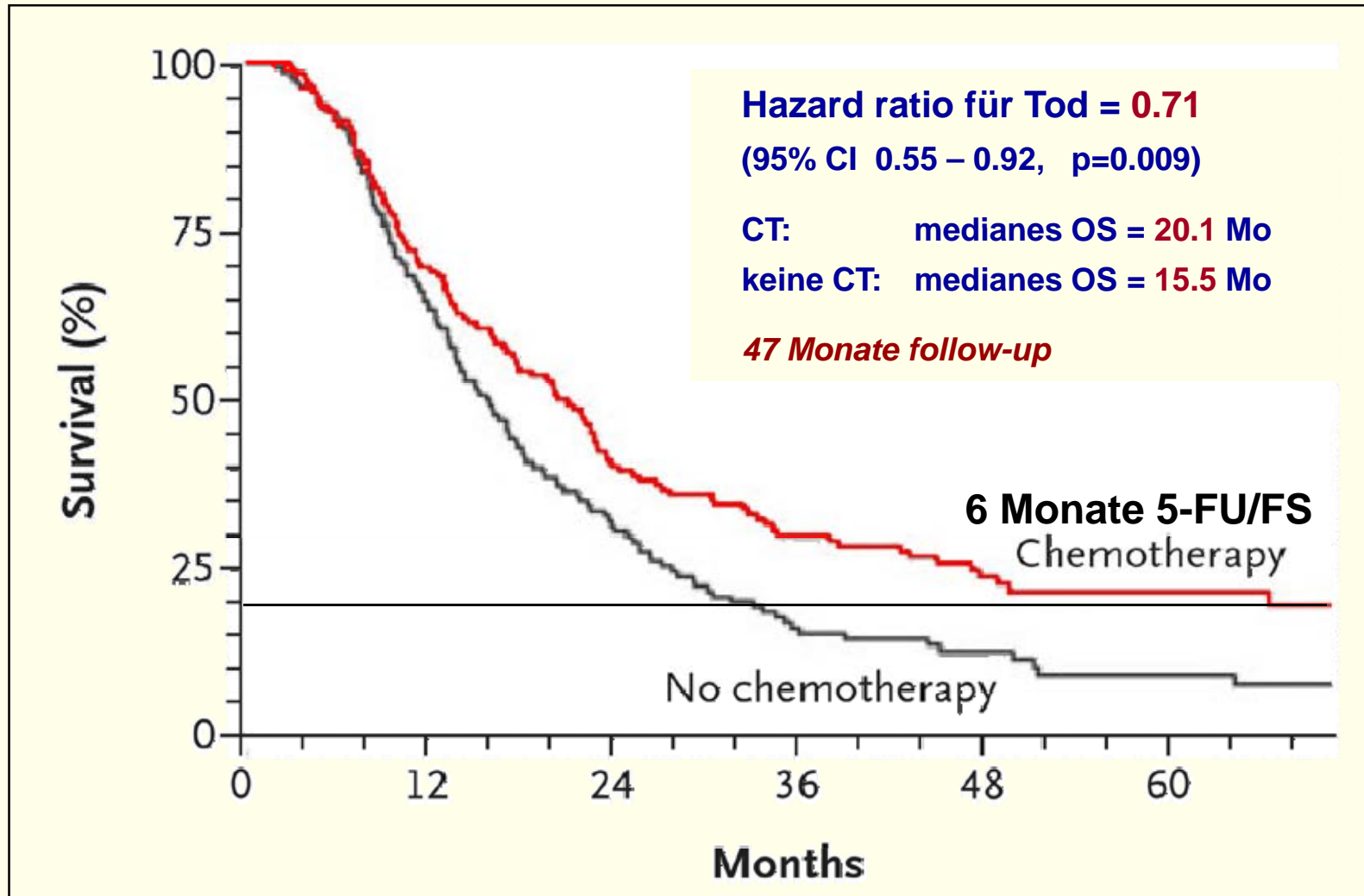
ESPAC-1

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum



ESPAC-1: Adjuvante Chemotherapie

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum

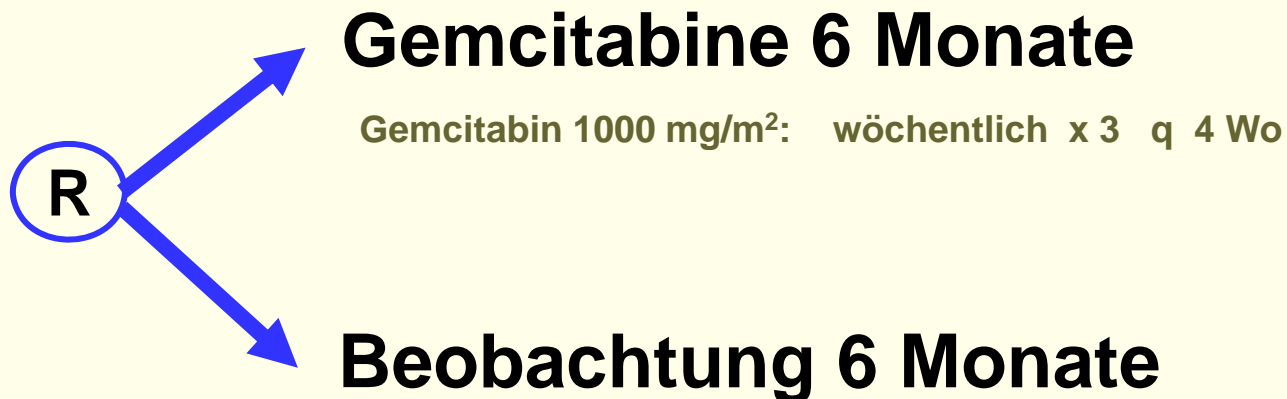


CONKO-001-Studie

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum

Phase III, adjuvante Studie nach R0/R1 Resektion

368 Patienten rekrutiert 7/98 – 12/04



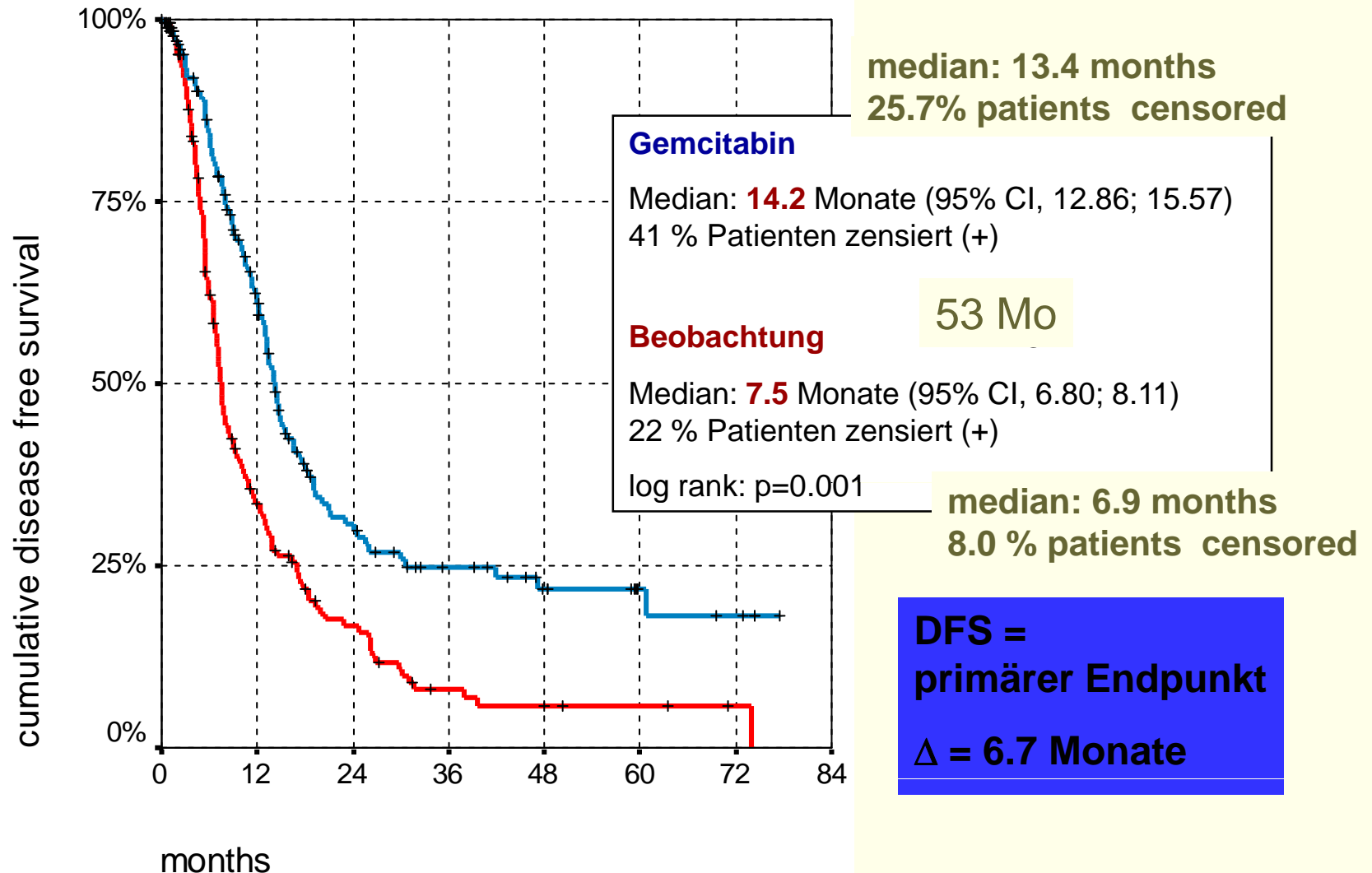
Primäres Ziel = Disease-Free Survival

Goal: increase of DFS by at least 6 months

with a significance level of 0.05 at a power of 90%

Gemcitabin vs. Beobachtung DFS

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum



CONKO-001 Disease Free Survival

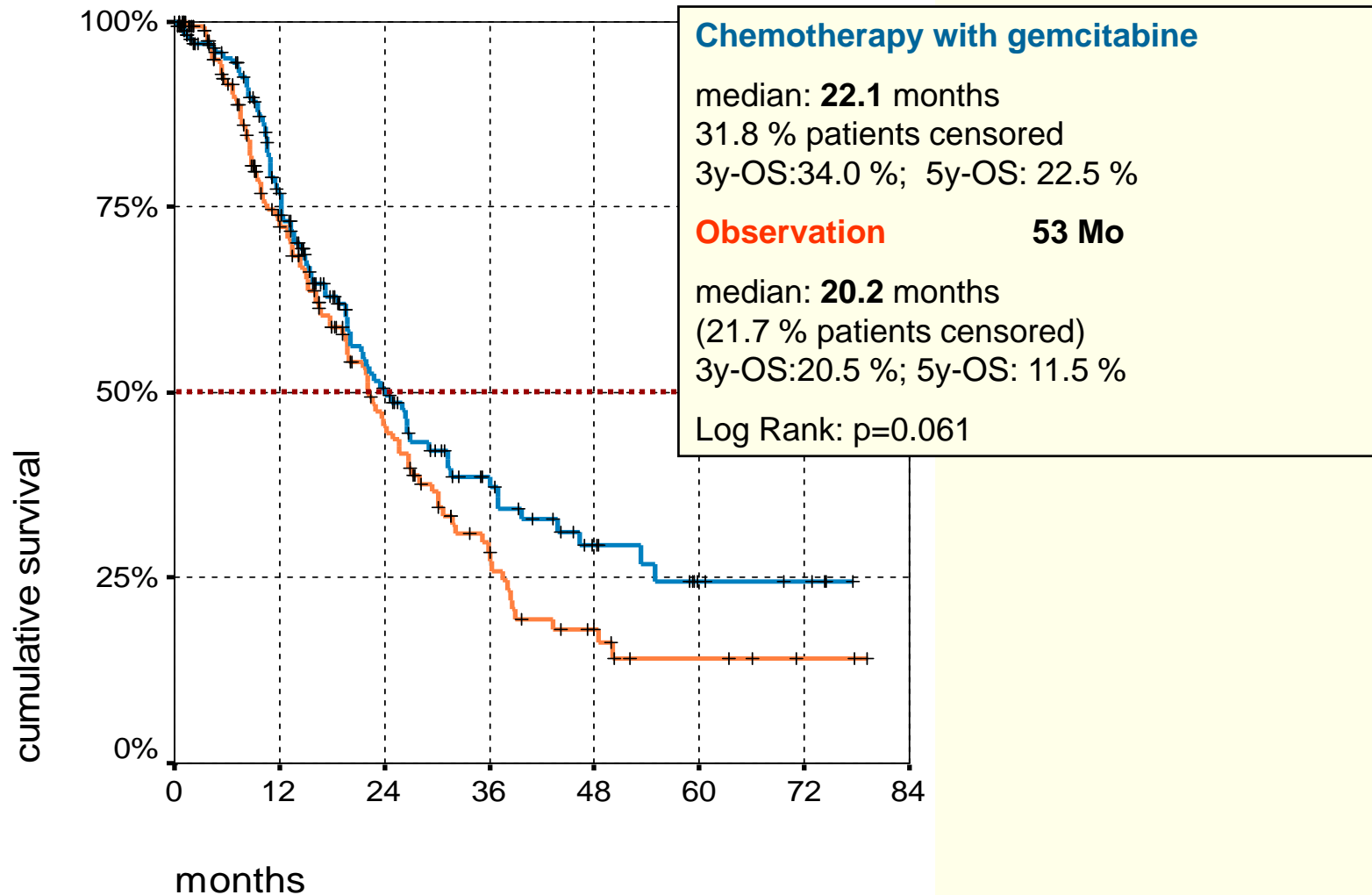
Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum

		Chemotherapy median (months)	Observation median (months)	P – value (log rank)
N	Negative	19.3	11.2	< 0.05
	Positive	13.1	7.0	< 0.05
R	R0	14.0	7.9	< 0.05
	R1	14.5	5.5	< 0.05

Gemcitabin vs Beobachtung

Gesamtüberleben

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum



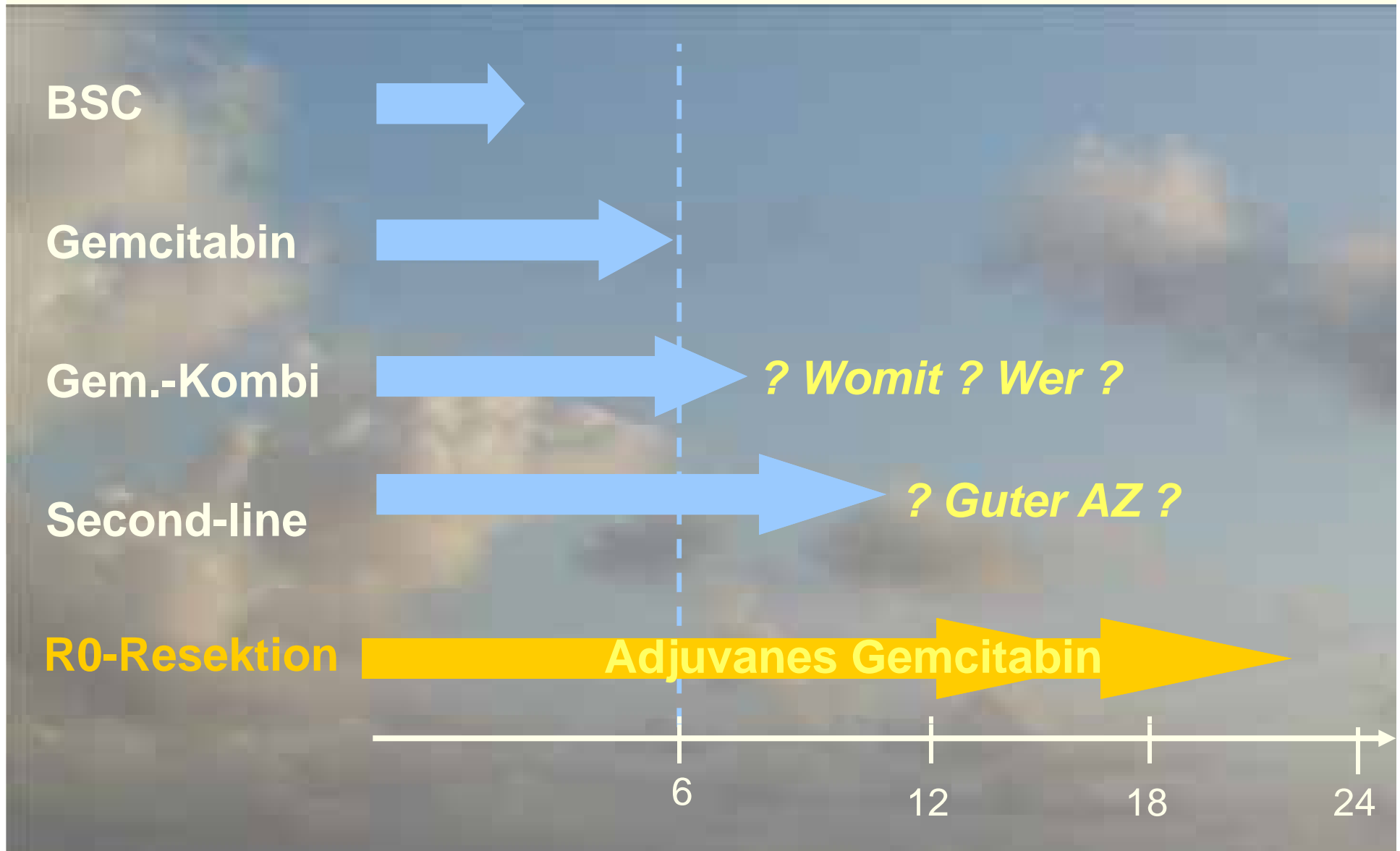
Pankreaskarzinom: Studienbasierte Chemotherapie

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum

- **Gemcitabin bleibt Standard beim fortgeschrittenen inoperablen Pankreaskarzinom !**
- **Kombination mit Erlotinib bzw. Capecitabin möglich; zur Zeit fehlende Zulassung !**
 - **Differentialtherapie ??**
- **Secondline Chemotherapie bei ausreichendem AZ: ja!**
 - **Oxaliplatin, 5-FU/FS belegt – z.Z. keine Zulassung !**
- **Adjuvante Chemotherapie bei R0- und R1-Resektion**
 - **Gemcitabin für 6 Monate ! (Zulassungskonform)**

Pankreaskarzinom: zunehmende Optionen !

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum



Bitte Daumen drücken !

Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum

Jetzt :

**18 Patienten mit fortgeschrittenem
Pankreaskarzinom, unter palliativer
Erst- oder Zweitlinientherapie sind
in der Klinik für BSC gegen Bochum
(mit 1 Arzt und 1 Pfleger) im Stadion.
Vielen Dank!**

Auch das ist QoL !

(wenn auch nicht evidenzbasiert!)

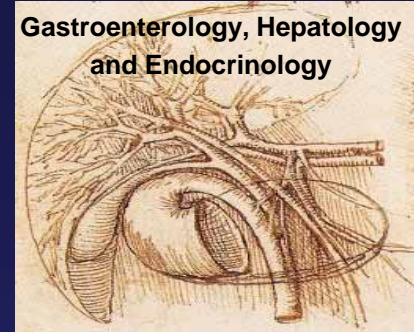
MEDICAL SCHOOL
HANNOVER



Therapeutischer Algorithmus der palliativen Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

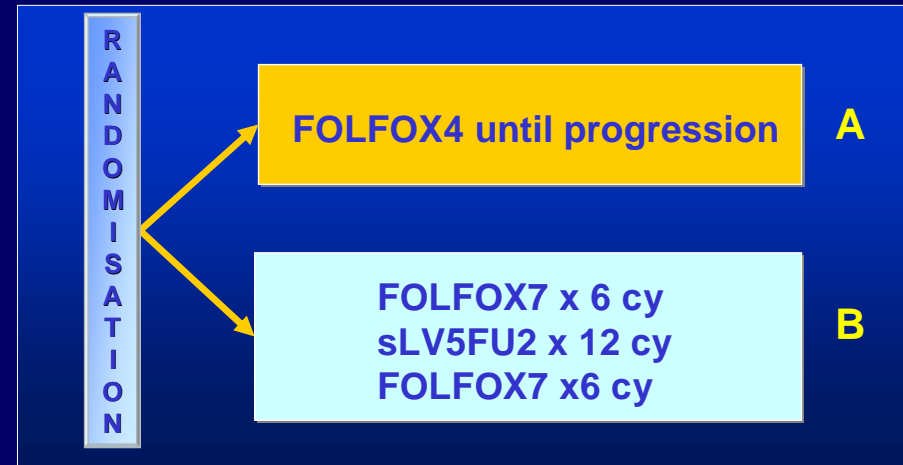
Prof. Dr. Stefan Kubicka
MHH
Kubicka.stefan@mh-hannover.de

Gastroenterology, Hepatology
and Endocrinology

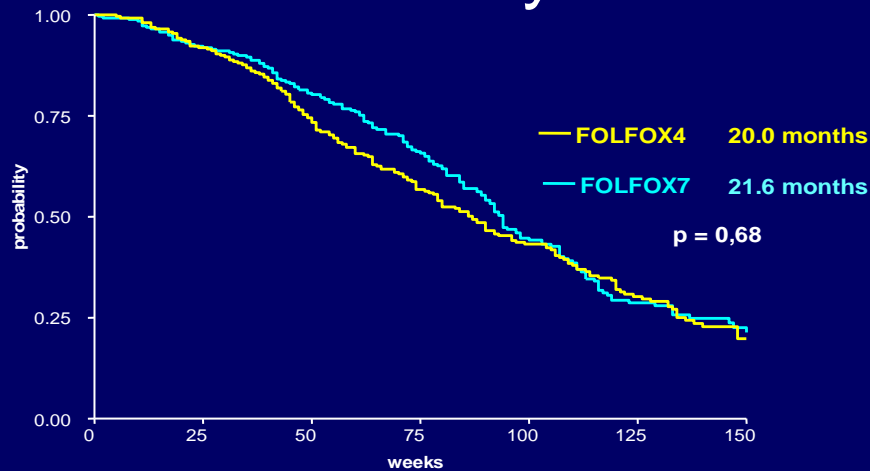


OPTIMOX 1

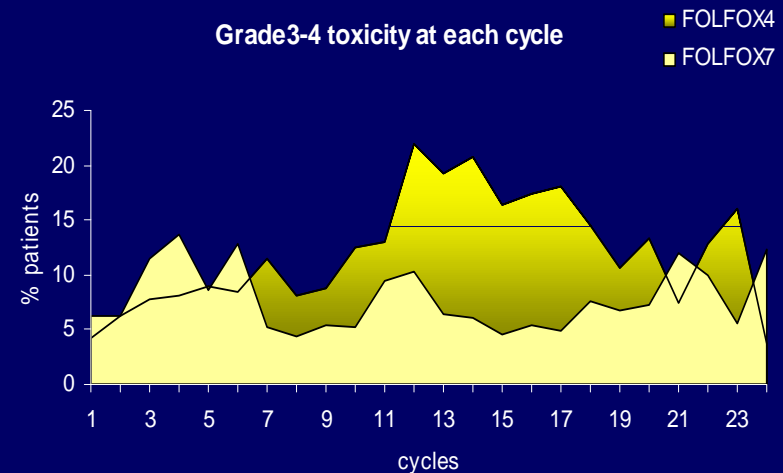
Oxaliplatin Stop and Go



Same efficacy results

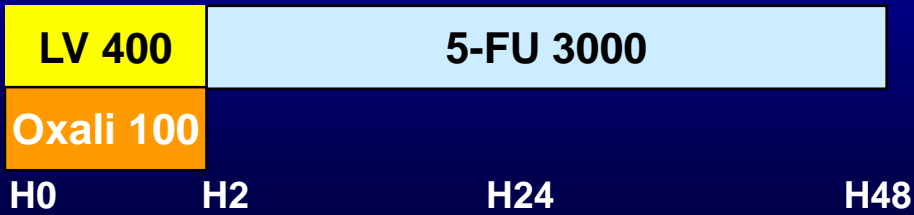


Better tolerance

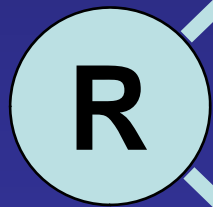
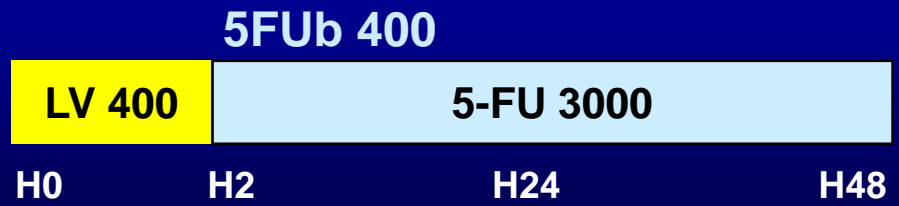


Tournigand, JCO 2006

FOLFOX7

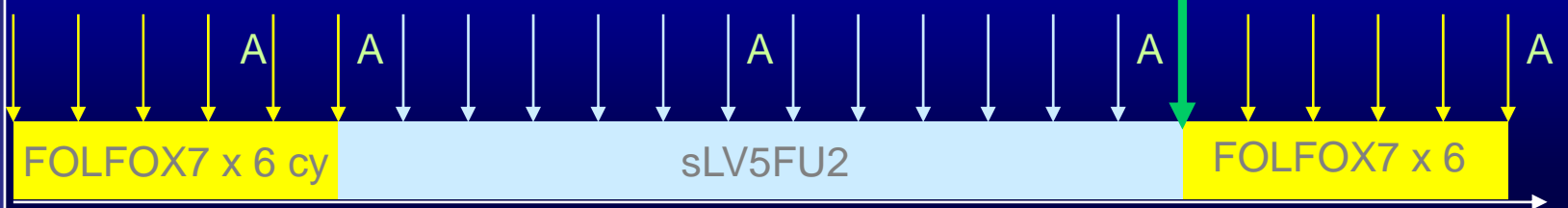


sLV5FU2



OPTIMOX 1

Baseline progression



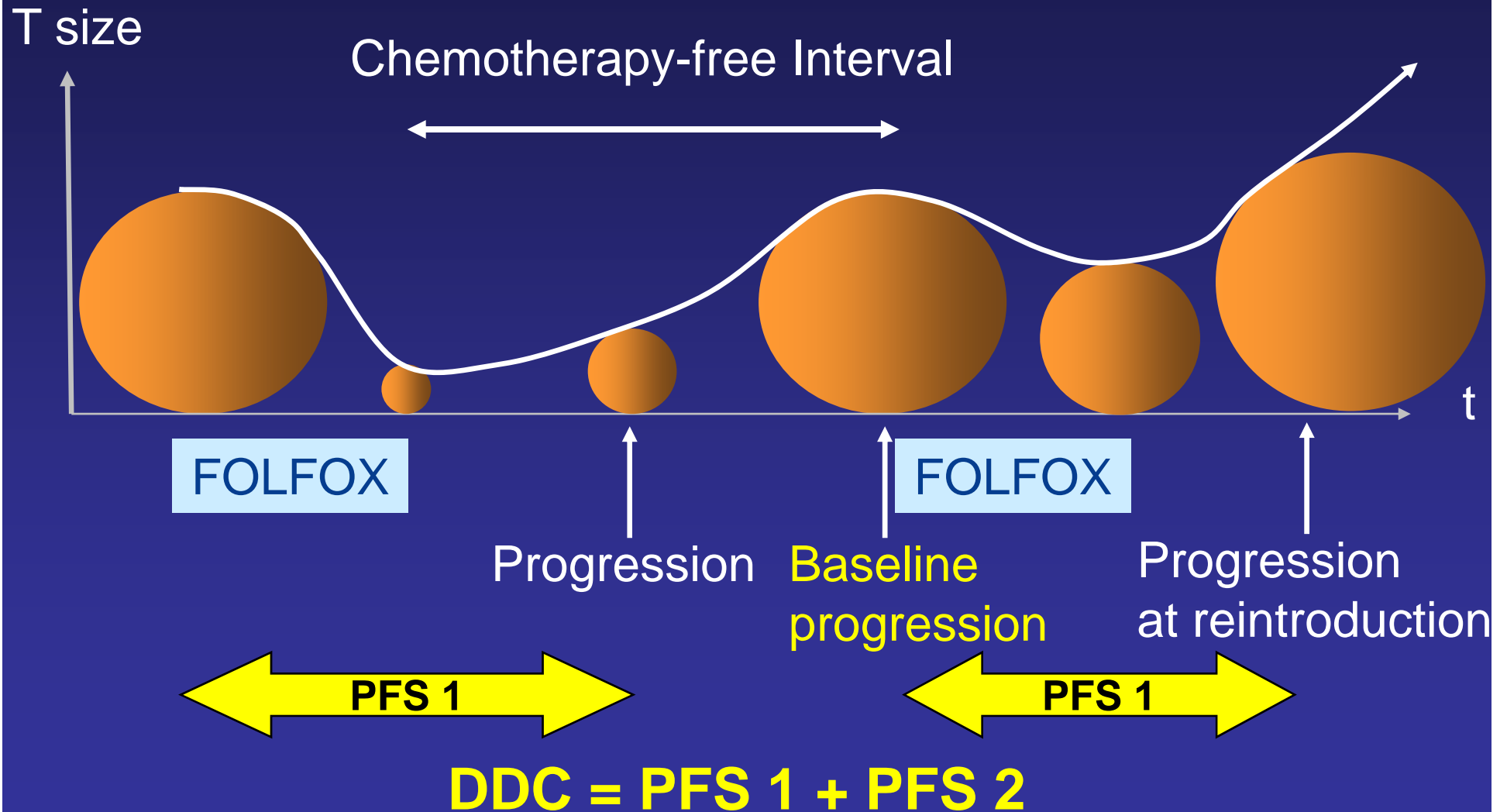
OPTIMOX 2

Baseline progression

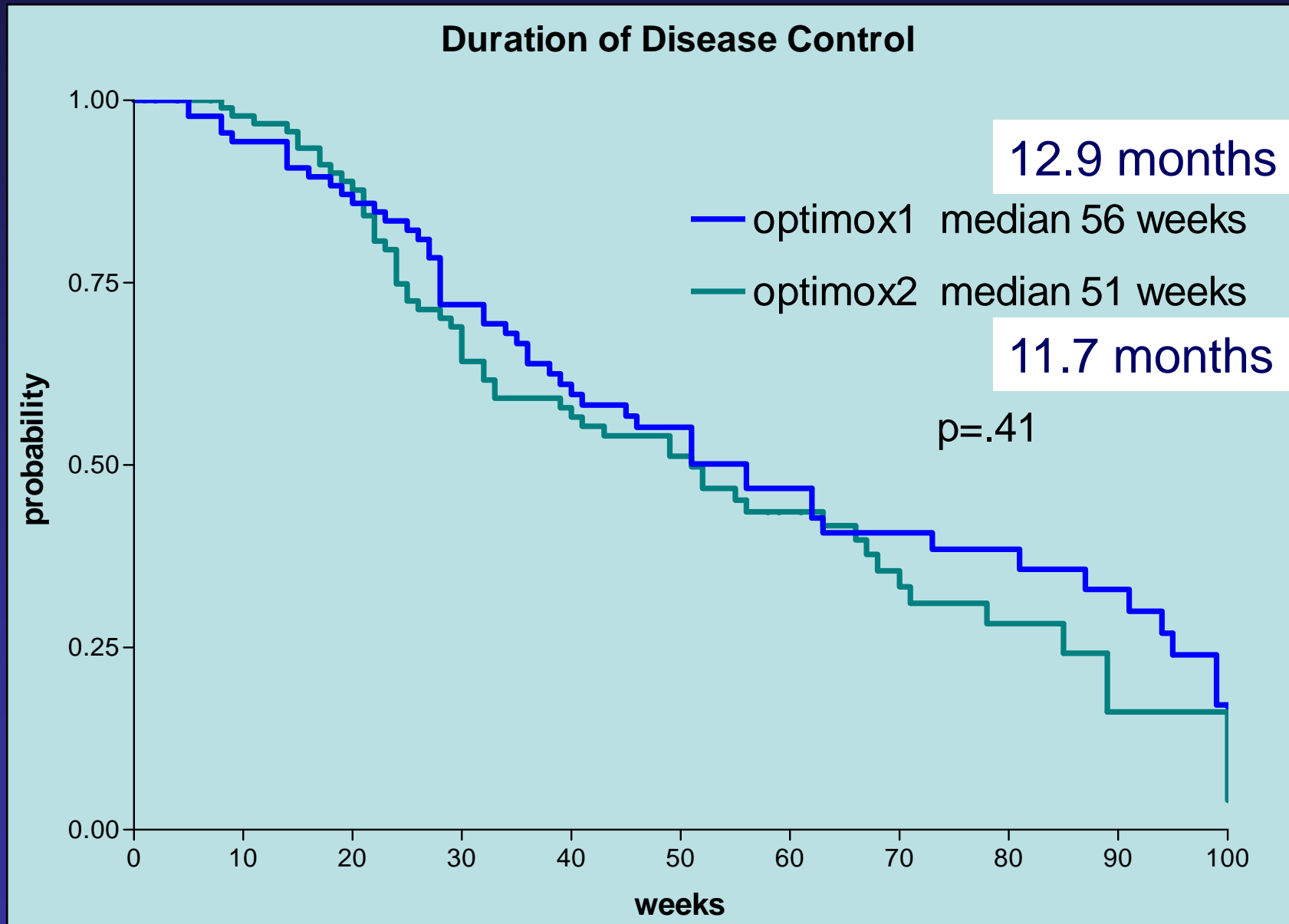


Cycles every 14 days, dose mg/m²

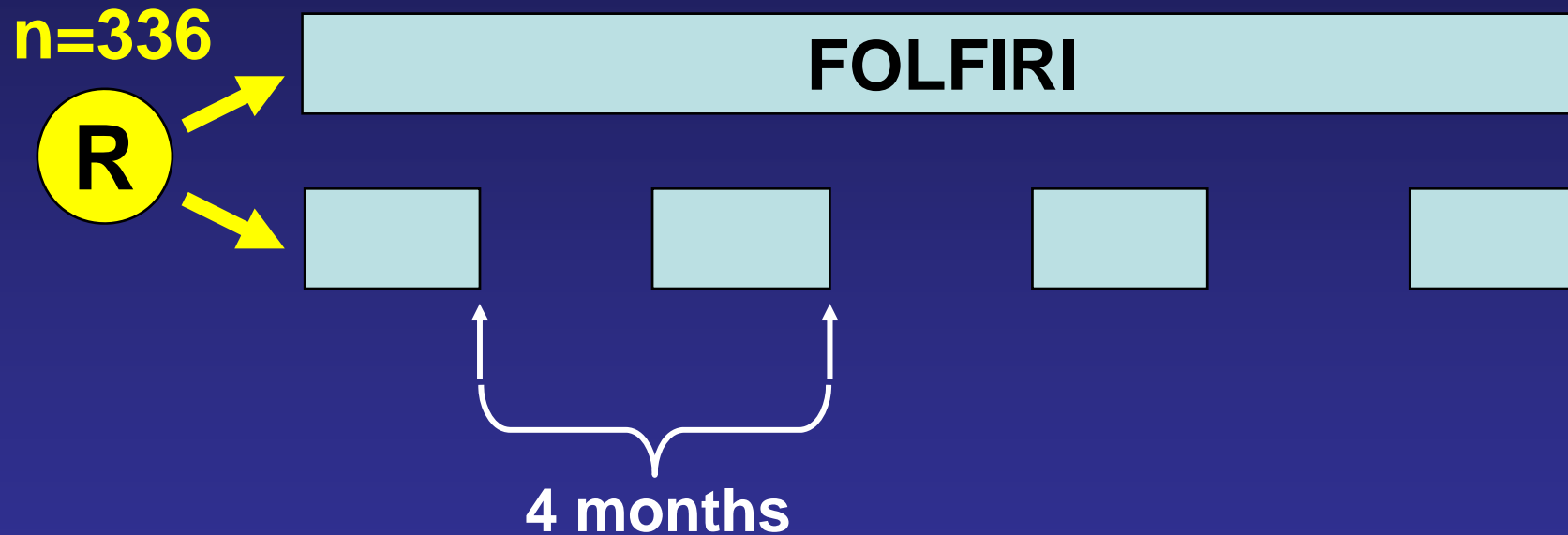
Duration Disease Control



Duration of Disease Control



GISCAD-Trial



Primary endpoint: OS; Non-inferiority 4 months difference accepted

GISCAD Summary

No difference in efficacy
No difference in toxicity

	FOLFIRI cont. n=163	FOLFIRI int. n=168
RR	33,6	36,5
PFS	6,5	6,2
OS	17,6	16,9
G3/4		
Diarrhea	3,6	3,2

How does all this translate into clinical practice?

Stop-and-Go with maintenance

- Oxaliplatin: mandatory – stop before tox!
- Irinotecan: can be done

Chemotherapy free intervalls

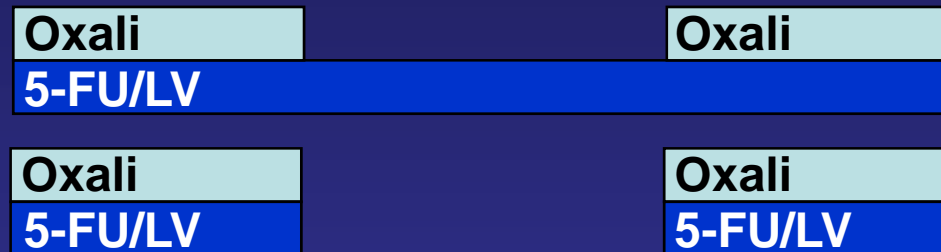
- Intriguing, consistent results from MRC, OPTIMOX 2 and GISCAD
- Applicable for patients with „good“ tumor biology
- But not standard of care for all patients yet
 - ? Endpoint validation (DDC)
 - ? Role of biologicals in maintenance strategy

OPTIMOX 1



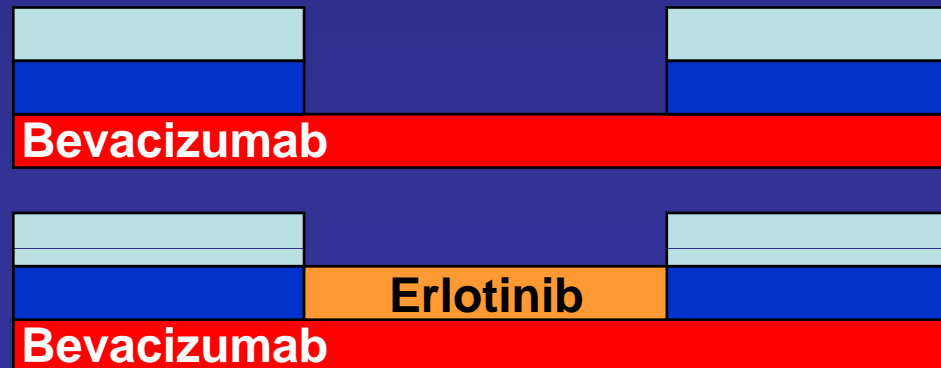
Efficacy =
Toxicity <

OPTIMOX 2



Efficacy = ?
Toxicity =

DREAM



Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer

Herbert Hurwitz, M.D., Louis Fehrenbacher, M.D., William Novotny, M.D., Thomas Cartwright, M.D., John Hainsworth, M.D., William Heim, M.D., Jordan Berlin, M.D., Ari Baron, M.D., Susan Griffing, B.S., Eric Holmgren, Ph.D., Napoleone Ferrara, M.D., Gwen Fyfe, M.D., Beth Rogers, B.S., Robert Ross, M.D., and Fairooz Kabbinavar, M.D.

	<u>RR</u>	<u>MTP</u>	<u>MS</u>
Bolus IFL + Placebo N= 412	35 %	6,2 Mo	15,6 Mo
	p=0.0029	p<0.001	p<0.001
Bolus IFL + BV N= 403	45 %	10,6 Mo	20,3 Mo

Phase III trial of IFL ± bevacizumab: survival by subgroup*

Baseline characteristic	Total (n)	IFL + placebo		IFL + bevacizumab		Hazard ratio	95% CI	Hazard ratio
		n	Median (months)	n	Median (months)			
All subjects	813	411	15.61	402	20.34	0.67	0.55–0.82	
ECOG performance status								
0	461	227	17.87	234	24.18	0.66	0.49–0.88	
≥1	352	184	12.12	168	14.92	0.69	0.53–0.90	
Number of metastatic disease sites								
1	306	159	17.94	147	20.50	0.75	0.53–1.04	
>1	507	252	14.59	255	19.91	0.62	0.48–0.80	
Sex								
Female	328	163	15.70	165	18.66	0.73	0.54–0.99	
Male	485	248	15.44	237	21.22	0.64	0.49–0.83	
Age (years)								
<40	35	17	15.61	18	22.83	0.50	0.19–1.30	
40–64	507	253	15.80	254	19.61	0.71	0.55–0.92	
≥65	273	142	14.92	130	24.15	0.61	0.43–0.87	

Subjects randomised to arms 1 and 2
CI = confidence interval

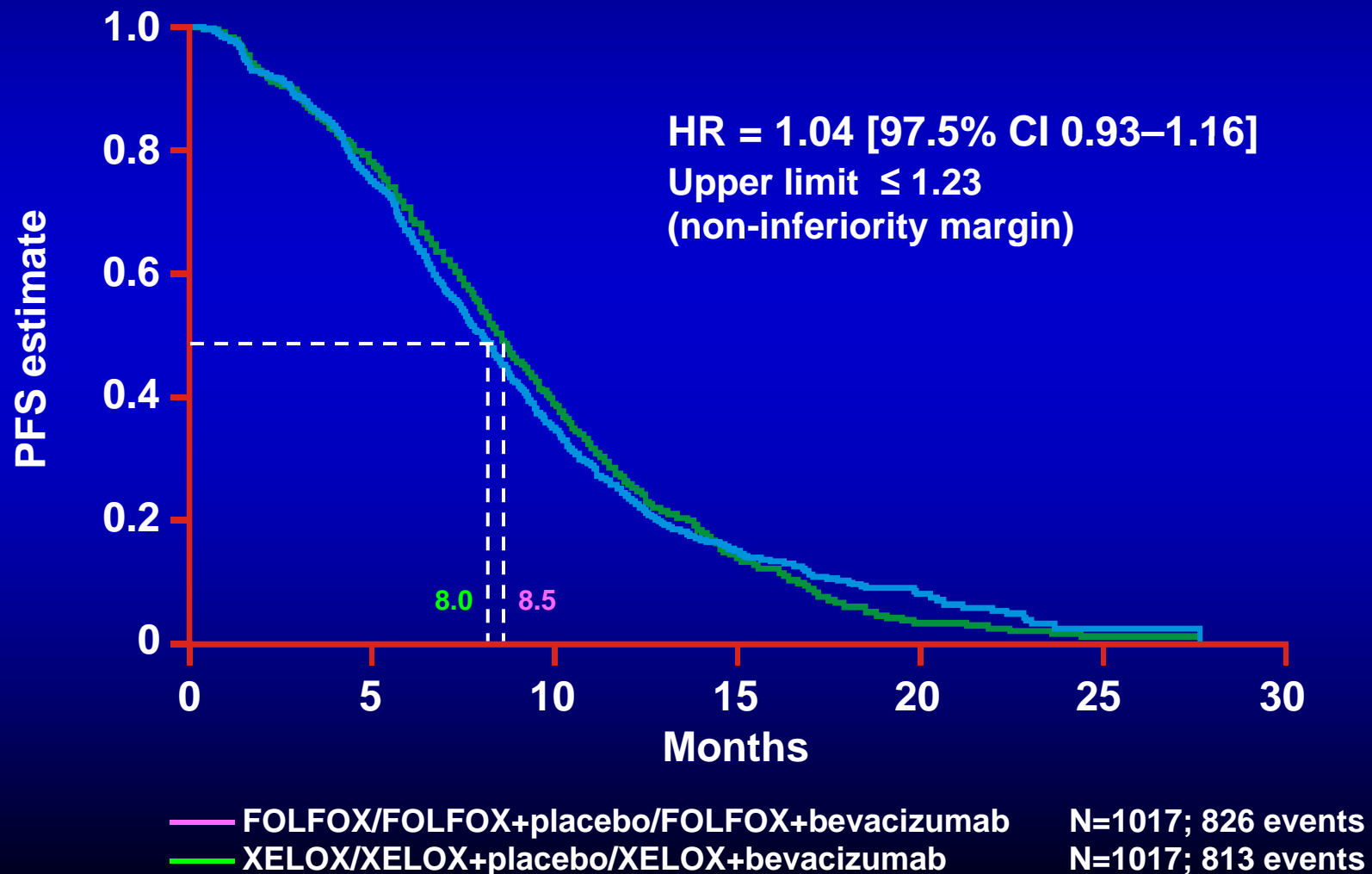
0.2 0.5 1 2 5

*Predefined analysis

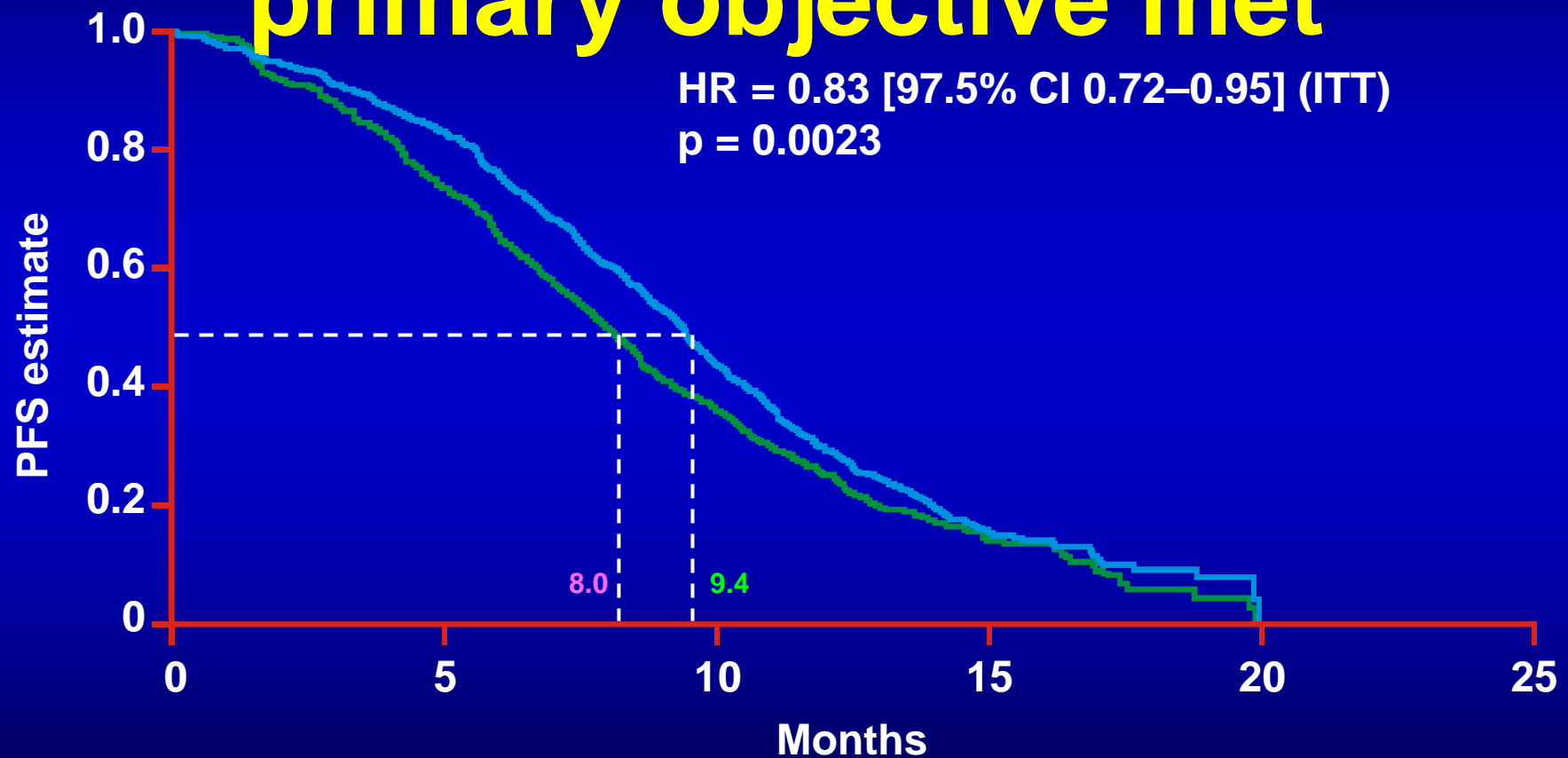
Novotny W, et al. ASCO GI Cancers Symposium 2004

XELOX-1/NO16966, a randomised 2x2 factorial phase III trial of XELOX vs FOLFOX4 + bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer

ESMO 2006

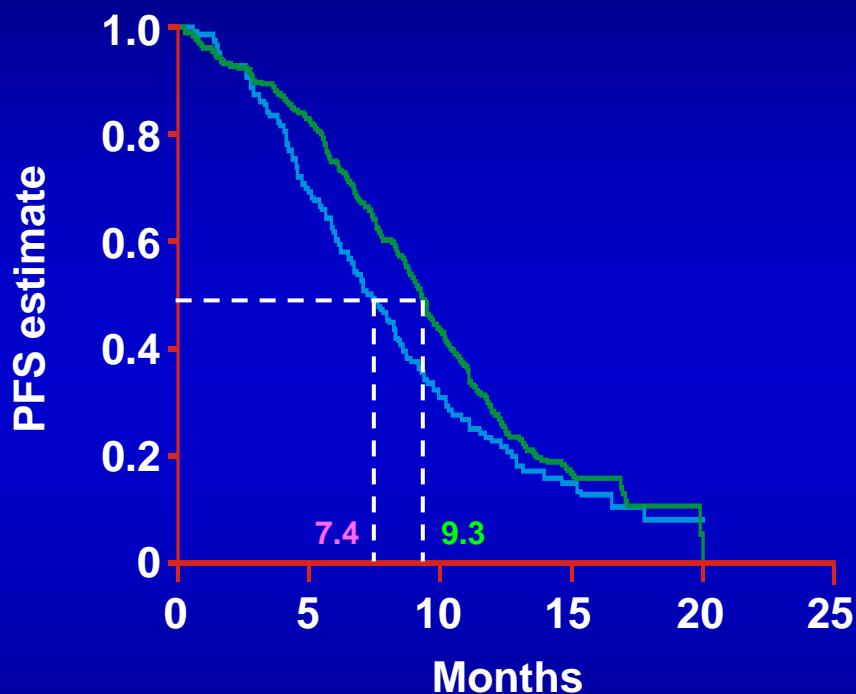


PFS chemotherapy + bevacizumab superiority: primary objective met



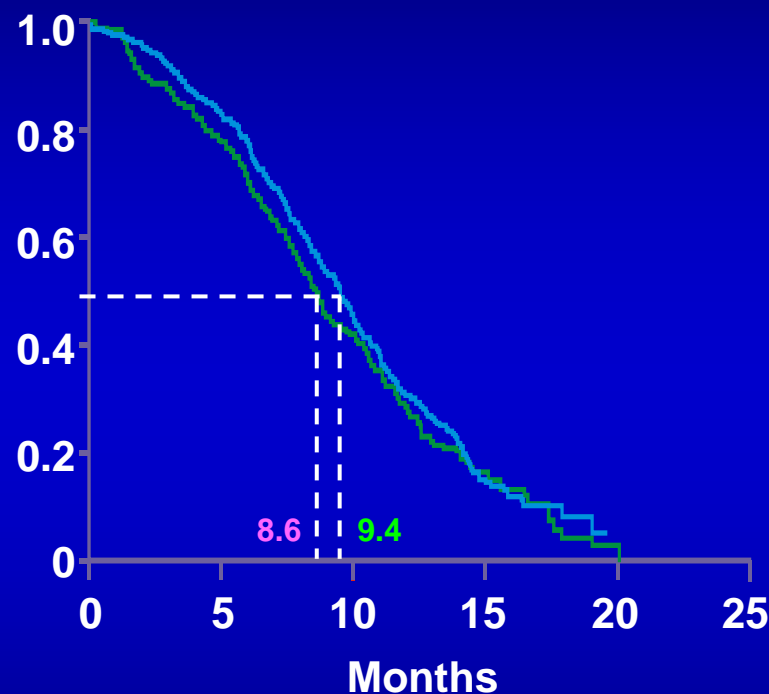
— FOLFOX+placebo/XELOX+placebo N=701; 547 events
— FOLFOX+bevacizumab/XELOX+bevacizumab N=699; 513 events

PFS chemotherapy + bevacizumab superiority: XELOX and FOLFOX subgroups



— XELOX+placebo N=350; 270 events
— XELOX+bevacizumab N=350; 258 events

XELOX subgroup
HR = 0.77 [97.5% CI 0.63–0.94] (ITT)
p = 0.0026



— FOLFOX+placebo N=351; 277 events
— FOLFOX+bevacizumab N=349; 255 events

FOLFOX subgroup
HR = 0.89 [97.5% CI 0.73–1.08] (ITT)
p = 0.1871

ECOG 3200 study: Bevacizumab vs. FOLFOX4 ± bevacizumab

patients with previously treated MCRC

Randomisation

**FOLFOX4
+ bevacizumab
(n=290)**

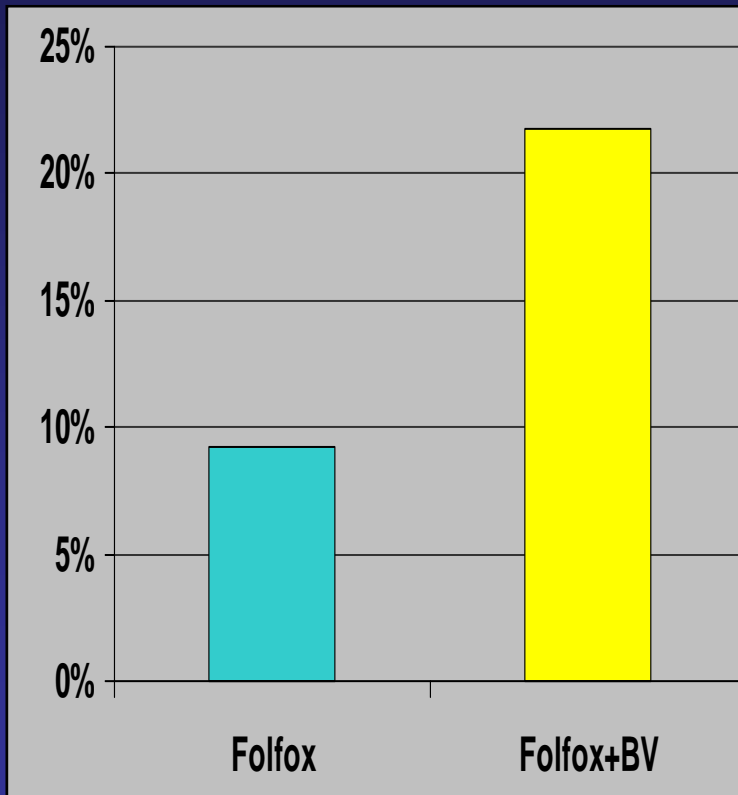
**FOLFOX4
(n=289)**

**(Bevacizumab)
10mg/kg
(n=243)**

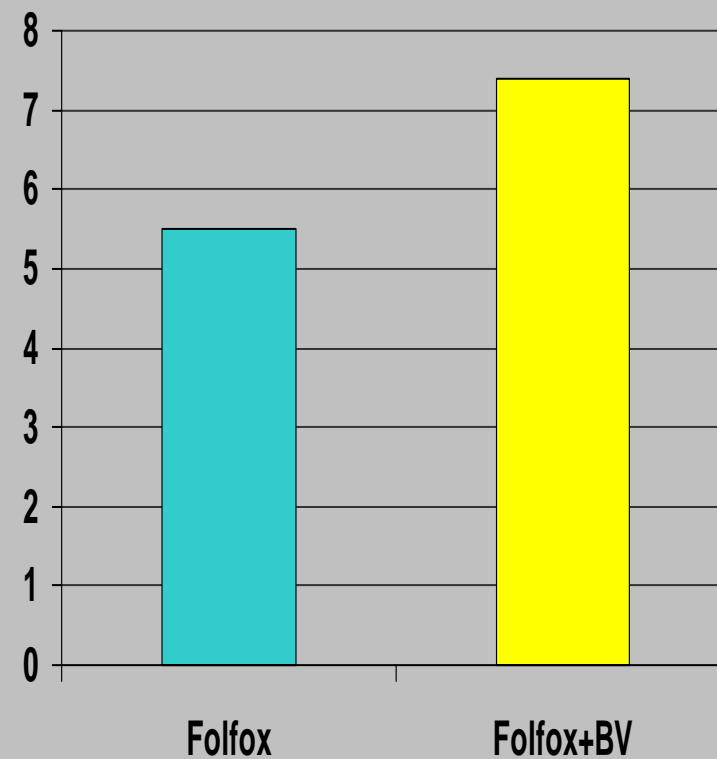
- Accrual completed, primary end point: OS 7>9 mo (power 88%).
- Bevacizumab monotherapy arm discontinued at planned interim (lack of efficacy compared with FOLFOX ± bevacizumab arms)

Wirksamkeit: RR and PFS

Ansprechrate



Progressionsfreies Überleben



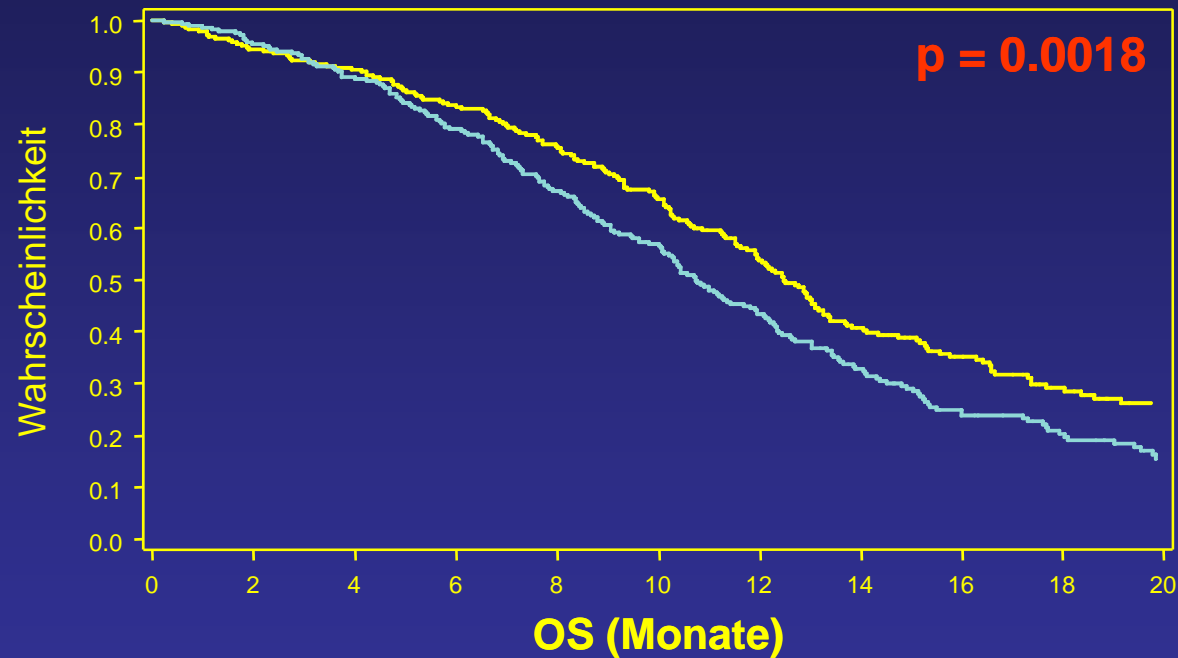
PFS HR 0.64

$p < 0.0001$

Bruce J. Giantonio et al, # 2

41st ASCO Annual Meeting, May 13 -17, 2005 Orlando, Florida

E3200: Gesamtüberleben (OS)



		TOTAL	DEAD	ALIVE	MEDIAN
—	FOLFOX4 + Bevacizumab	290	196	94	12,9
—	FOLFOX4	289	220	69	10.8

Dokumentierter Tumorprogress unter folgenden Erstlinientherapien:

Oxaliplatin-haltige Chemotherapie

FUFOX, FOLFOX, CAPOX oder XELOX

+ Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab 5mg/kg, Tag 1 und 14;
Wiederholung Tag 29

oder

Bevacizumab 7,5mg/kg, Tag 1 und 22;
Wiederholung Tag 43

oder

Irinotecan-haltige Chemotherapie

AIO-IRI, FOLFIRI, CAPIRI oder XELIRI

+ Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab 5mg/kg, Tag 1 und 14;
Wiederholung Tag 29

oder

Bevacizumab 7,5mg/kg, Tag 1 und 22;
Wiederholung Tag 43

n=572

Tumor-Staging innerhalb 28 Tagen vor Therapiebeginn

Zweitlinientherapie

Randomisation

Arm A1

AIO-IRI, FOLFIRI,
CAPIRI oder XELIRI +
Bevacizumab
(Avastin®)

Bevacizumab 5mg/kg,
Tag 1 und 14;
Wiederholung Tag 29
oder
Bevacizumab 7,5mg/kg,
Tag 1 und 22;
Wiederholung Tag 43

Arm A 2

AIO-IRI, FOLFIRI,
CAPIRI oder XELIRI

Arm B1

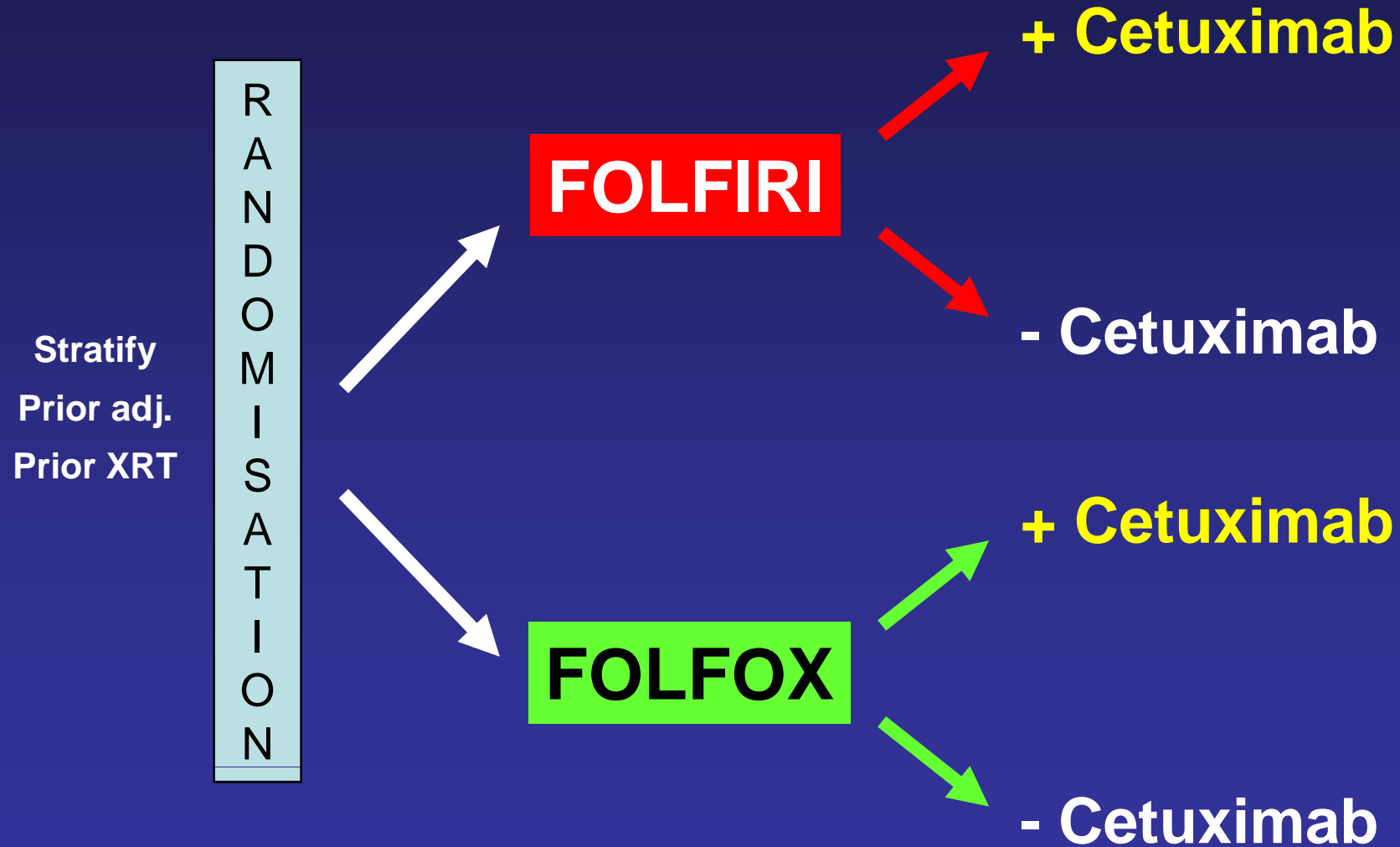
FUFOX, FOLFOX,
CAPOX oder XELOX +
Bevacizumab
(Avastin®)

Bevacizumab 5mg/kg,
Tag 1 und 14;
Wiederholung Tag 29
oder
Bevacizumab 7,5mg/kg,
Tag 1 und 22;
Wiederholung Tag 43

Arm B2

FUFOX, FOLFOX,
CAPOX oder XELOX

CALGB 80203



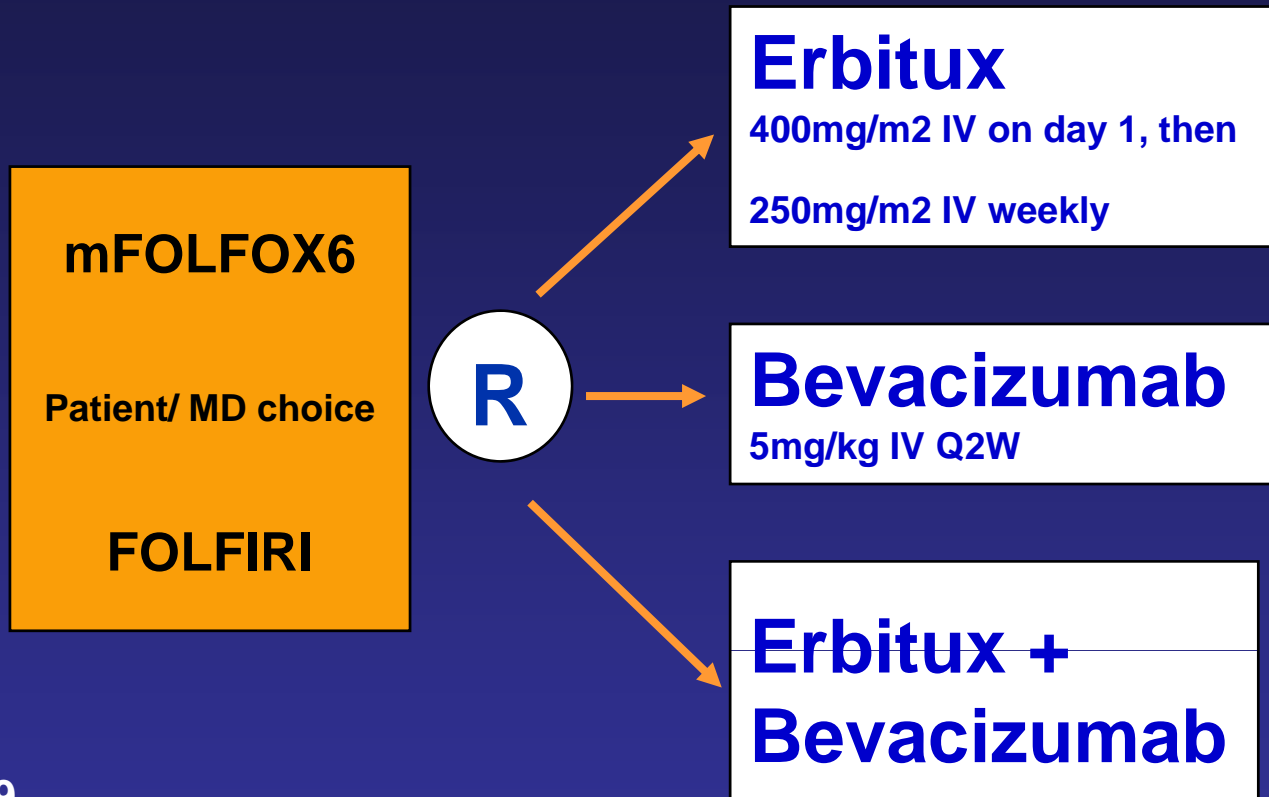
CALGB 80203 - Results

Response	CT	CT + Erbitux
CR + PR	46 (38%)	61 (52%)
Other	75 (62%)	56 (48%)

P = 0.029; chi-sq

	PFS	OS
FOLFOX	9,8	20,8
FOLFOX + Erbitux	8,2	
FOLFIRI	8,4	18,5
FFOLFIRI + Erbitux	10,6	
CT	9,4	16,9
CT + Erbitux	8,5	

New ongoing CALGB / SWOG * 80405



N=2289

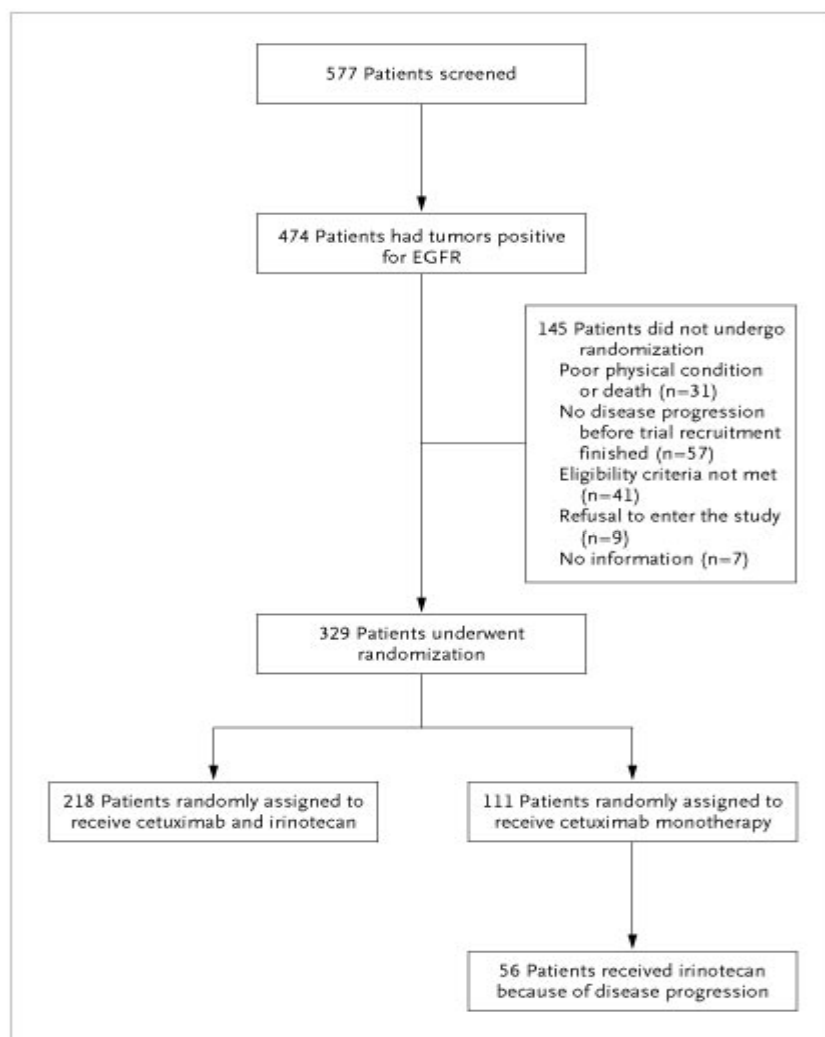
Primary endpoint: OS

Secondary endpoint: PFS, RR

*Intergroup trial; Open Through CTSU

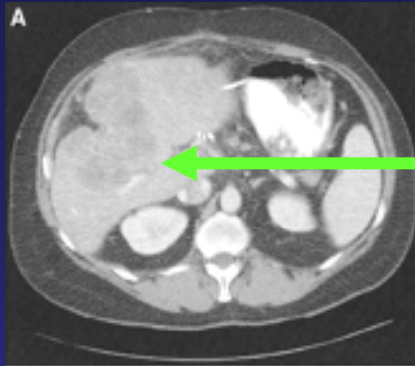
Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer

David Cunningham, M.D., Yves Humblet, M.D., Ph.D., Salvatore Siena, M.D., David Khayat, M.D., Ph.D., Harry Bleiberg, M.D., Ph.D., Armando Santoro, M.D., Danny Bets, M.Sc., Matthias Mueser, M.D., Andreas Harstrick, M.D., Chris Verslype, M.D., Ph.D., Ian Chau, M.B., B.S., and Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D.

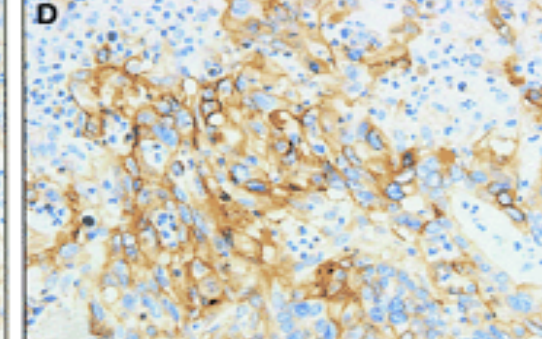
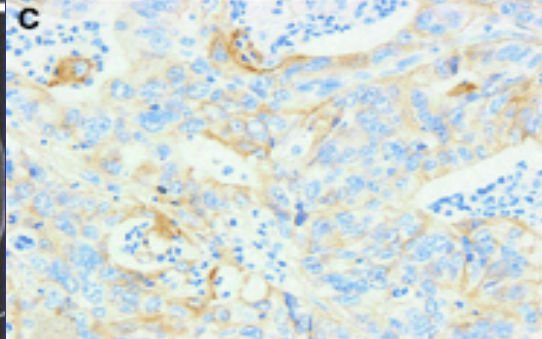
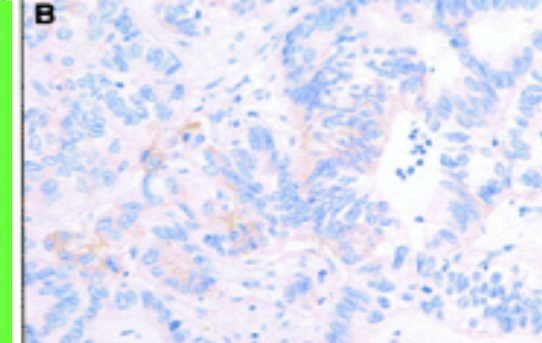
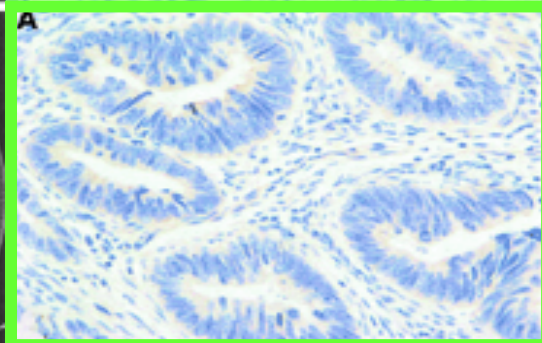
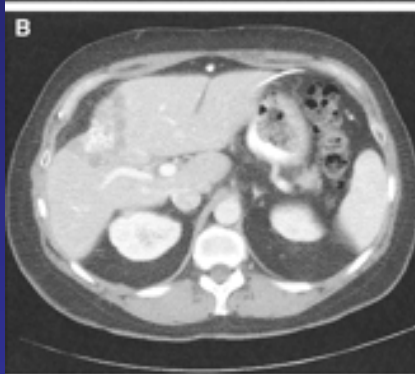


Subgroup and Variable	Cetuximab plus Irinotecan	Cetuximab	P Value
Intention-to-treat population			
No. of patients	218	111	
Response — no. (%)			
Complete response	0	0	
Partial response	50 (22.9)	12 (10.8)	
Stable disease	71 (32.6)	24 (21.6)	
Progressive disease	68 (31.2)	59 (53.2)	
Could not be evaluated	29 (13.3)	16 (14.4)	
Overall response†	50 (22.9) [17.5–29.1]	12 (10.8) [5.7–18.1]	0.007
Disease control‡	121 (55.5) [48.6–62.2]	36 (32.4) [23.9–42.0]	<0.001
Subgroup with progression during or within 4 wk after prestudy irinotecan			
No. of patients	135	71	
Response — no. (%)	34 (25.2) [18.1–33.4]	10 (14.1) [7.0–24.4]	0.07
Subgroup with prior oxaliplatin therapy			
No. of patients	135	71	
Response — no. (%)	30 (22.2) [15.5–30.2]	6 (8.5) [3.2–17.5]	0.01

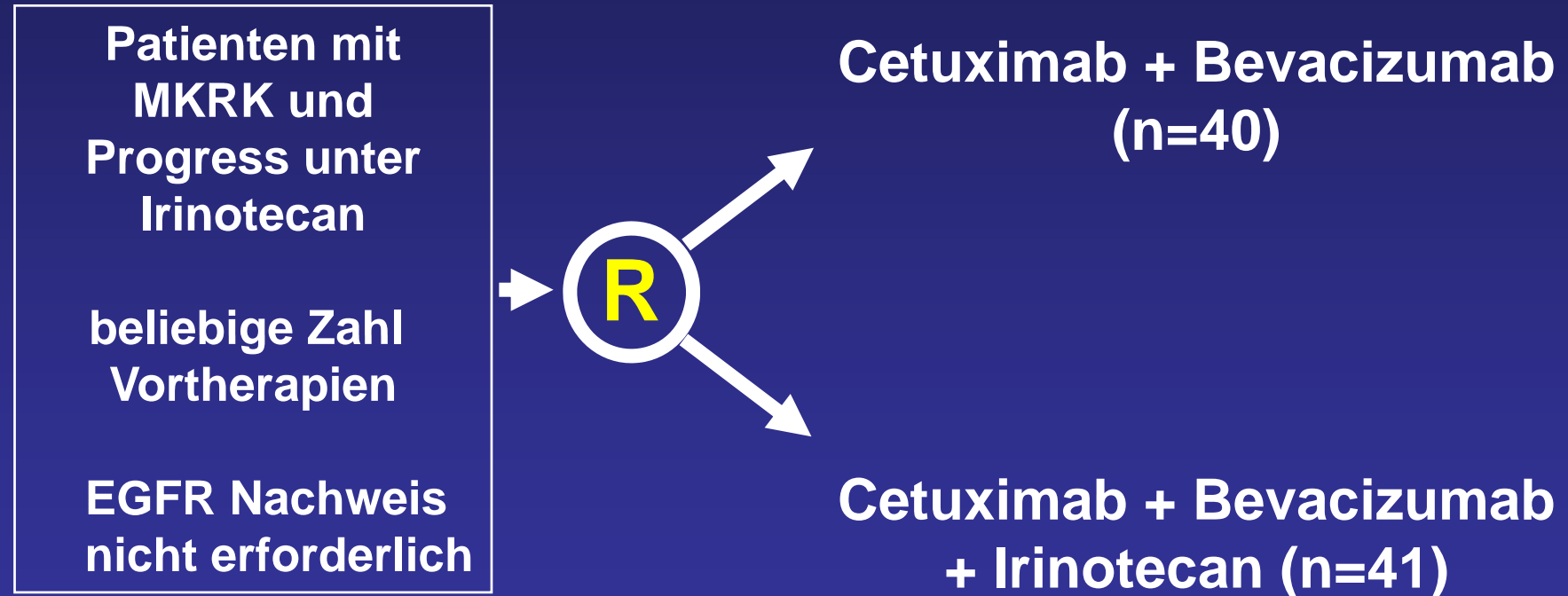
Cetuximab Shows Activity in Colorectal Cancer Patients With Tumors That Do Not Express the Epidermal Growth Factor Receptor by Immunohistochemistry Ki Young Chung et al. JCO 2005



PR in 4 von 16 (25 %) EGFP neg.
Chemotherapie resistenten
kolorektalen Karzinomen



**Bond II: Cetuximab/Bevacizumab/Irinotecan versus
Cetuximab/Bevacizumab bei Irinotecan-refraktären
kolorektalen Karzinomen** Salz et al. ASCO 2005 Abstr. 3508

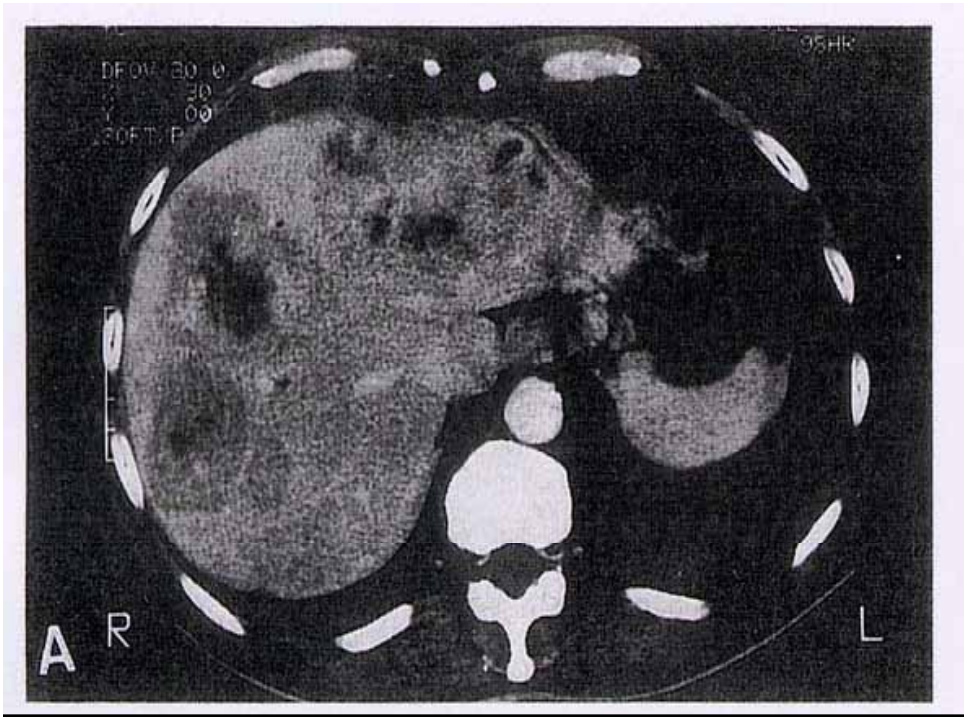


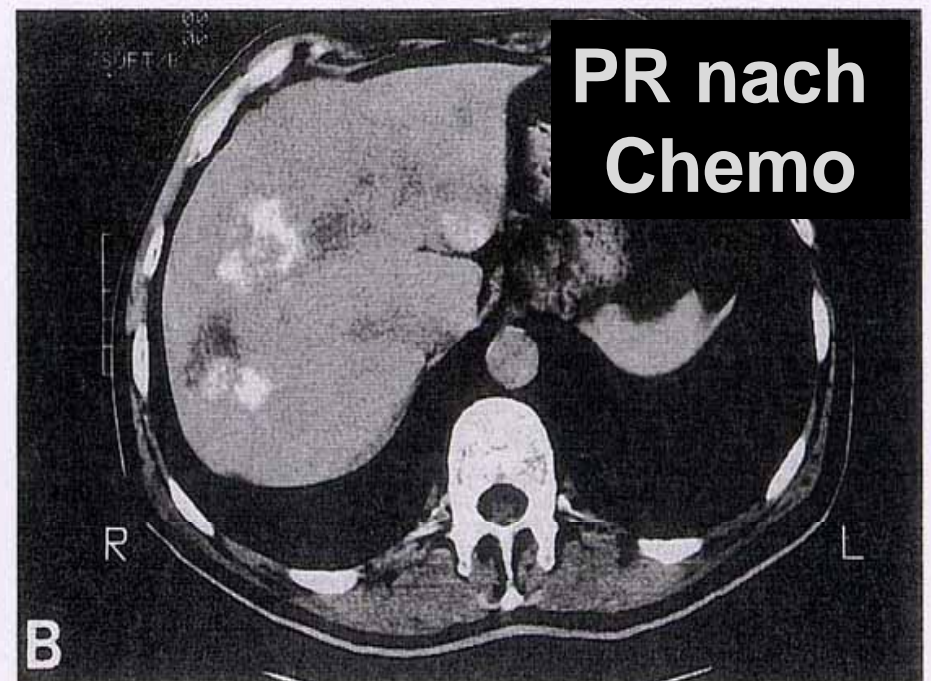
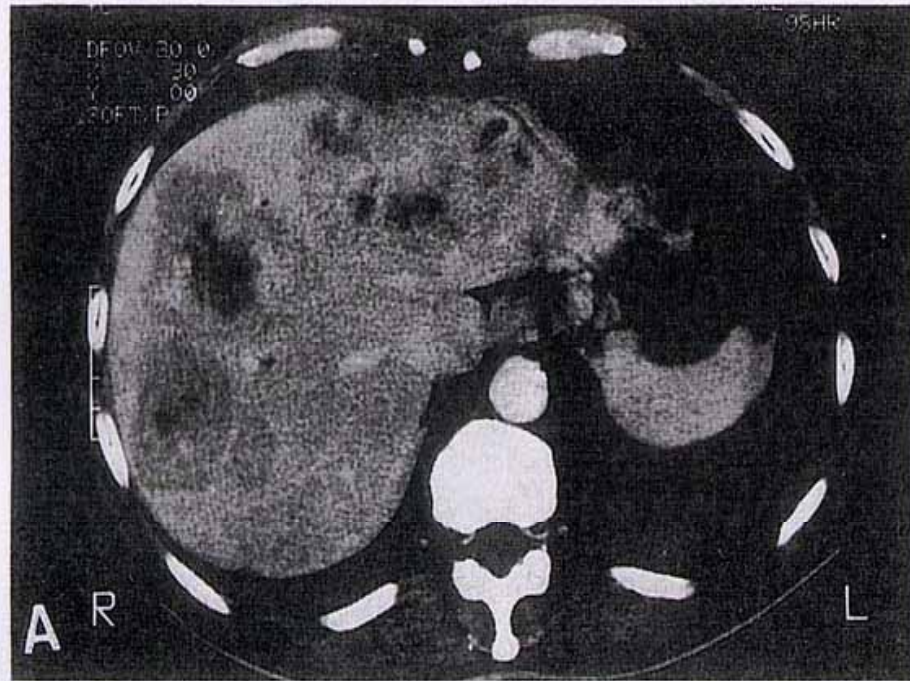
Bond I vs. Bond II - Effektivitäten

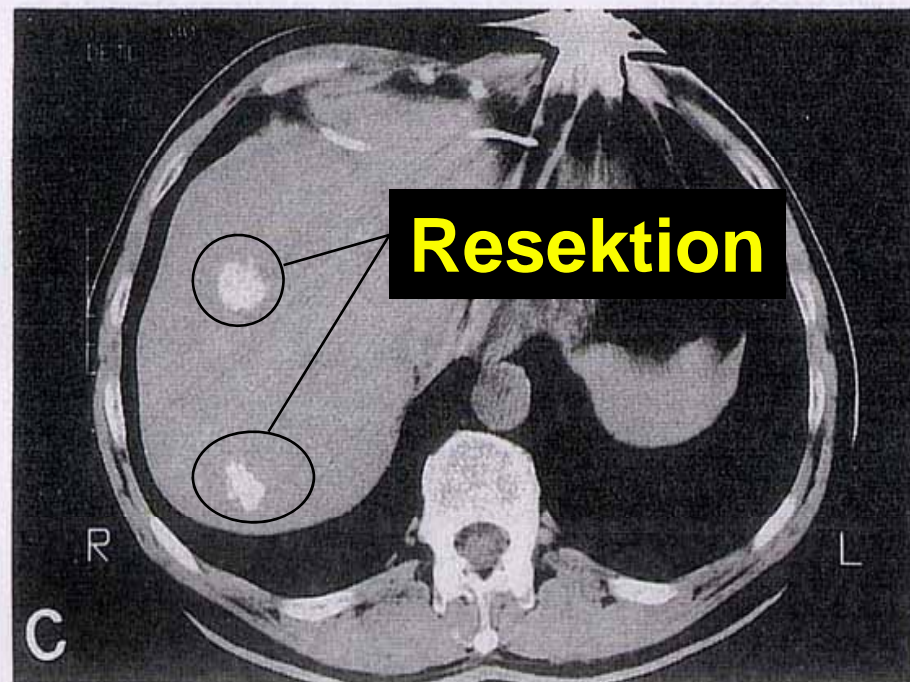
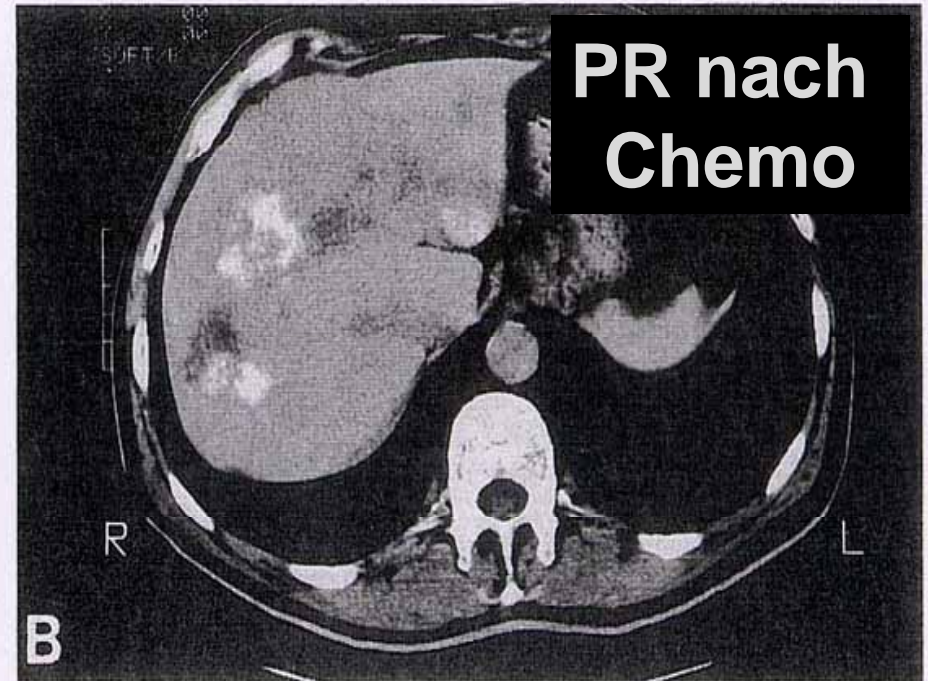
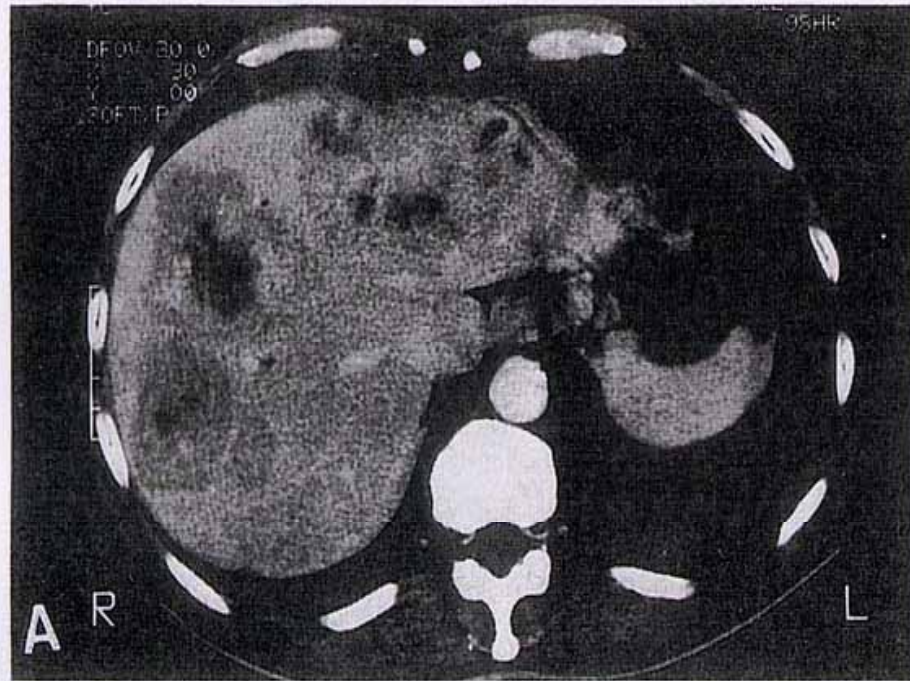
Cunnigham et al. NEJM 2004 / Salz et al. ASCO 2005

	<u>Cetux-Irino</u>	<u>Cetux</u>
PR	23 %	11 %
Median TTP	4 Mo	1,5 Mo

	<u>Cetux-Irino-Bev</u>	<u>Cetux-Bev</u>
PR	37 %	20%
Median TTP	7,9 Mo	5,6 Mo

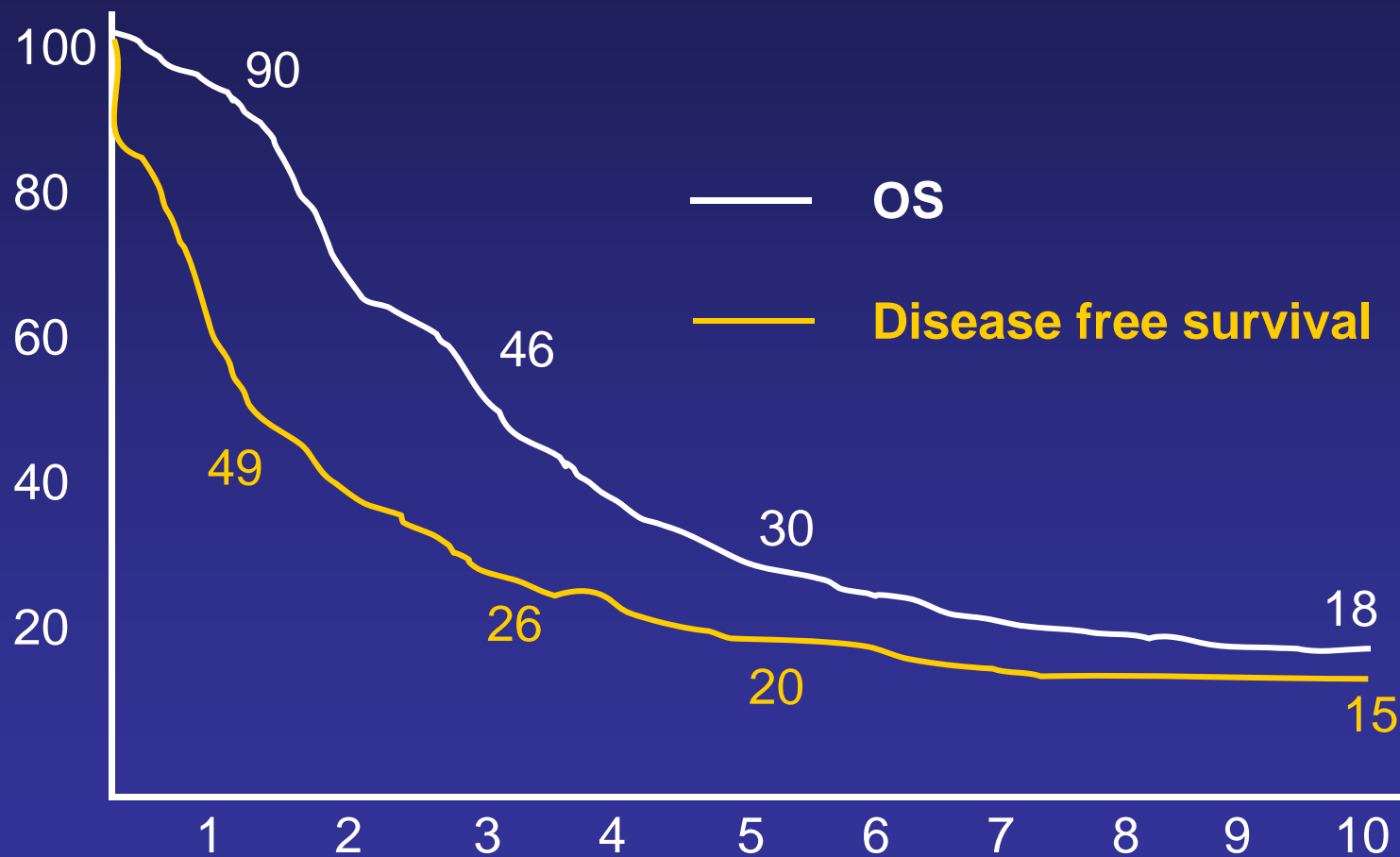






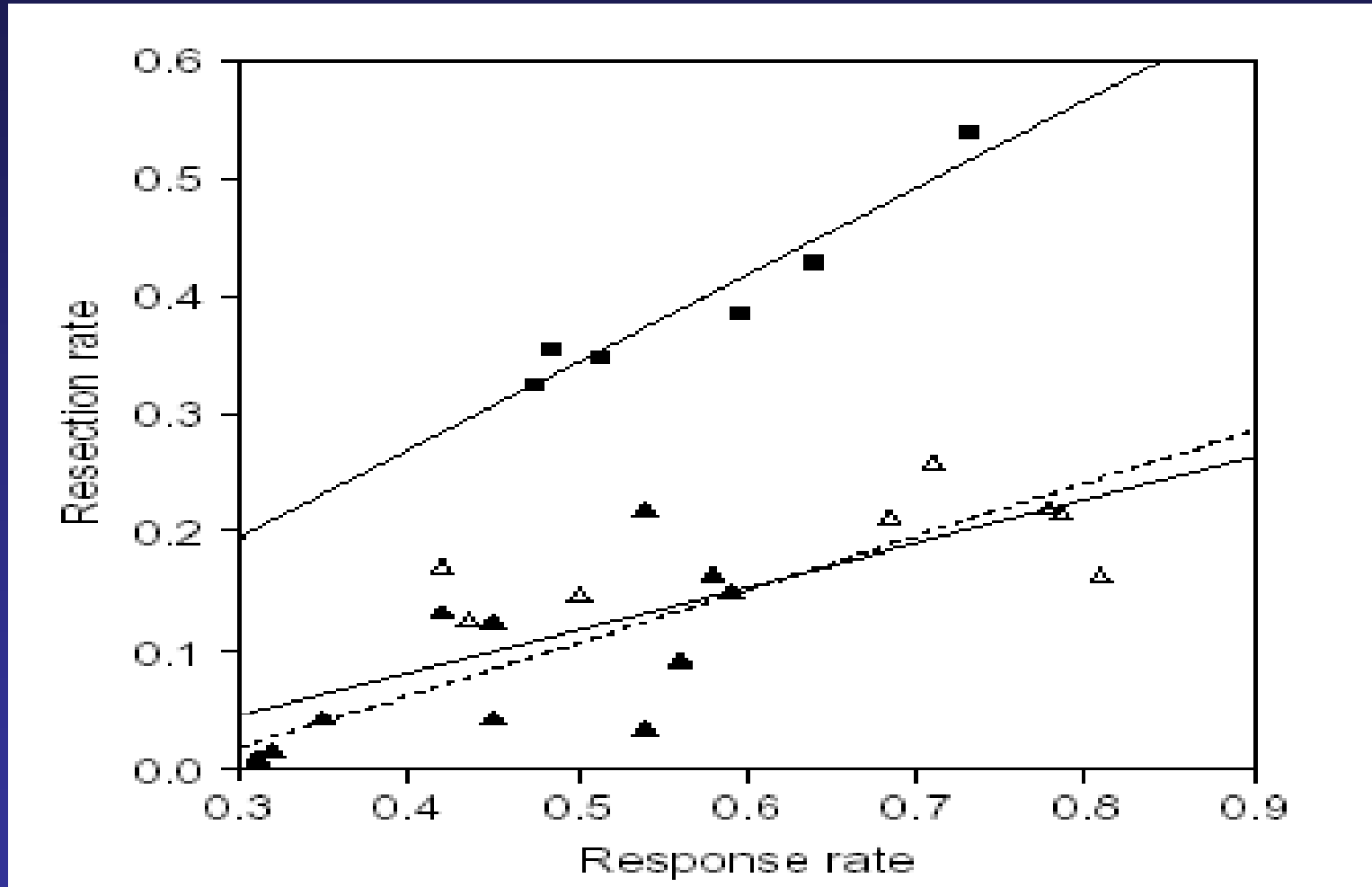
Survival after liver resection of non resectable colorectal metastases after systemic chemotherapy

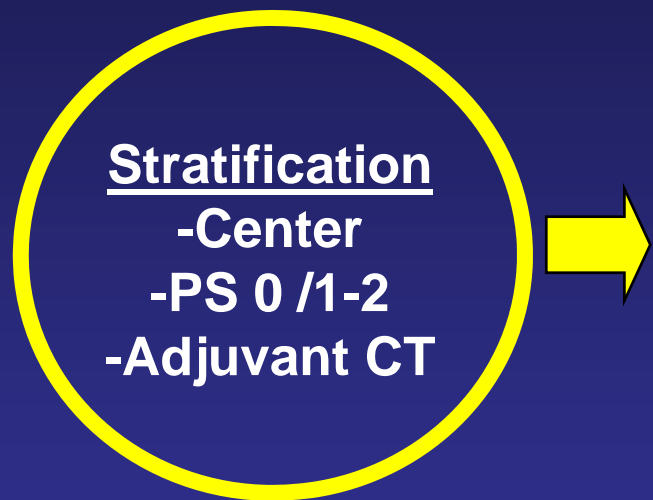
Paul Brousse Hospital – 205 pts (Apr 88 – Dez 2003)



Update ASCO 2006: Adam R et al. Ann Surg 2004

Resektabilität von Lebermetastasen in Abhängigkeit der Remissionsrate





**R
A
N
D
O
M**

FOLFIRI

CPT11 180mg/m² 1h d1
L-LV 100mg/m² 2h d1,2
5FU 400mg/m² bol.d1,2
5FU 600mg/m² 22h d1,2
Q 2 wks x 12 cycles

FOLFOXIRI

CPT11 165mg/m² 1h d1
LOHP 85mg/m² 2h d1
L-LV 200mg/m² 2h d1
5FU 3200mg/m² 48h d1
Q 2 wks x 12 cycles

	FOLFIRI	FOLFOXIRI
	122	122
Age	64 (21-75)	62 (27-75)
Sex (M/F)	69/53	75/47
ECOG PS 0 / 1-2	61% / 39 %	61 % / 39 %
Previous adjuvant CT	24 %	24 %
Synchronous mts	65 %	65 %
Multiple sites of disease	50 %	58 %
Liver mts only	34 %	32 %
Liver involvement >25%	56 %	53 %
LDH median	613	609

Responses (ITT analysis)

	FOLFIRI		FOLFOXIRI
	122		122
	<hr/>		
Complete	6 %		8 %
Partial	35 %		58 %
Complete + Partial	41 %*	.0002	66 %*
Stable	33 %		21 %
Progression	2 %		2 %

Post CT surgical resections

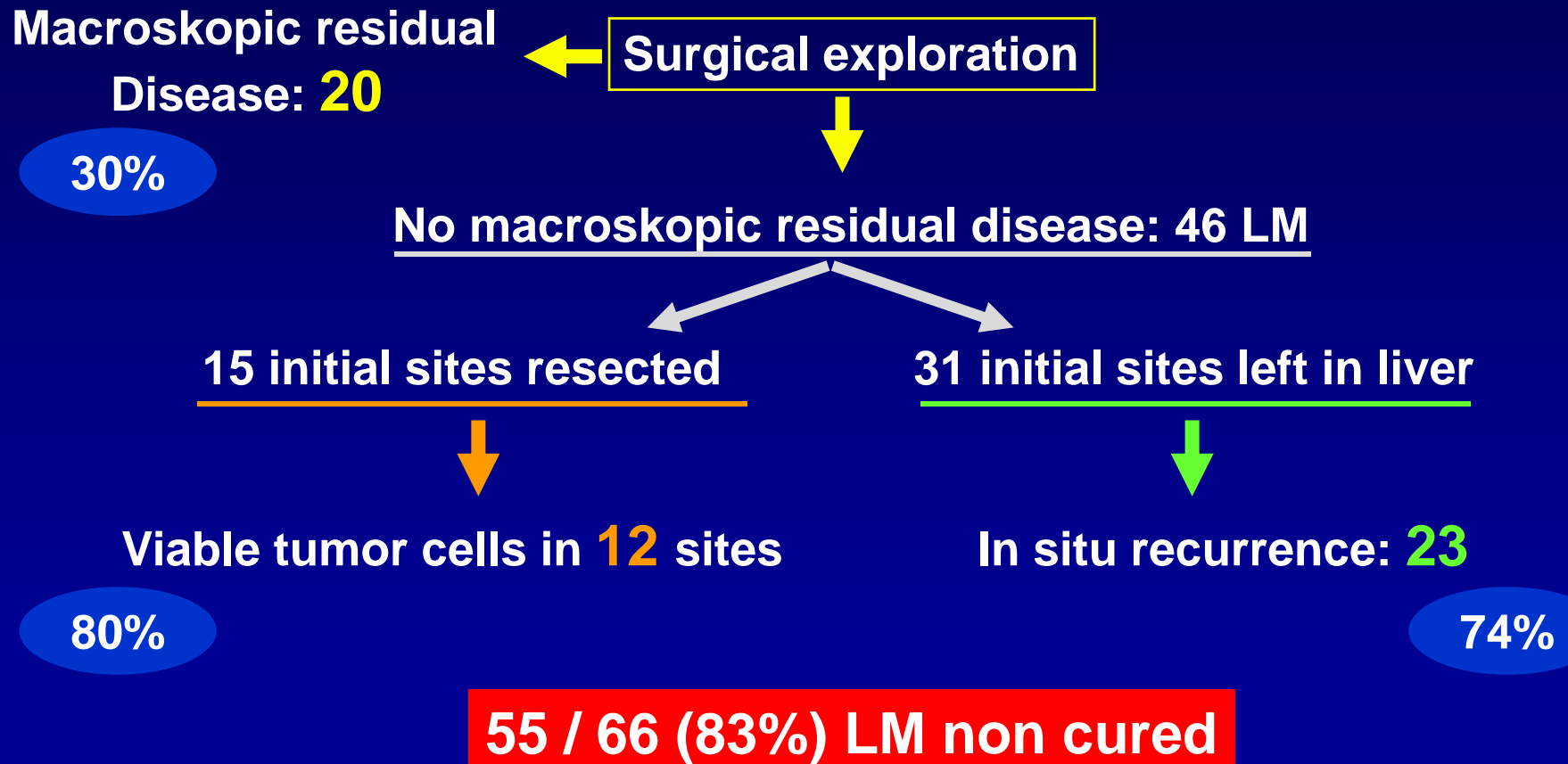
	FOLFIRI		FOLFOXIRI
ÂII	122 pts		122 pts
R0	6 % (7pts)	0.03	15 % (18pts)
R1	1 %		2 %
Explorative	8 %		1 %
Liver only	42 pts		39 pts
R0	12 % (5pts)	0.017	36 % (14pts)

Von 100 Patienten mit KRK wurden 15 statt 6 R0-reseziert
Bei einer Heilungsrate von 30% nach R0 heisst das:
von 100 Patienten wurden pot. **3 zusätzlich** geheilt.

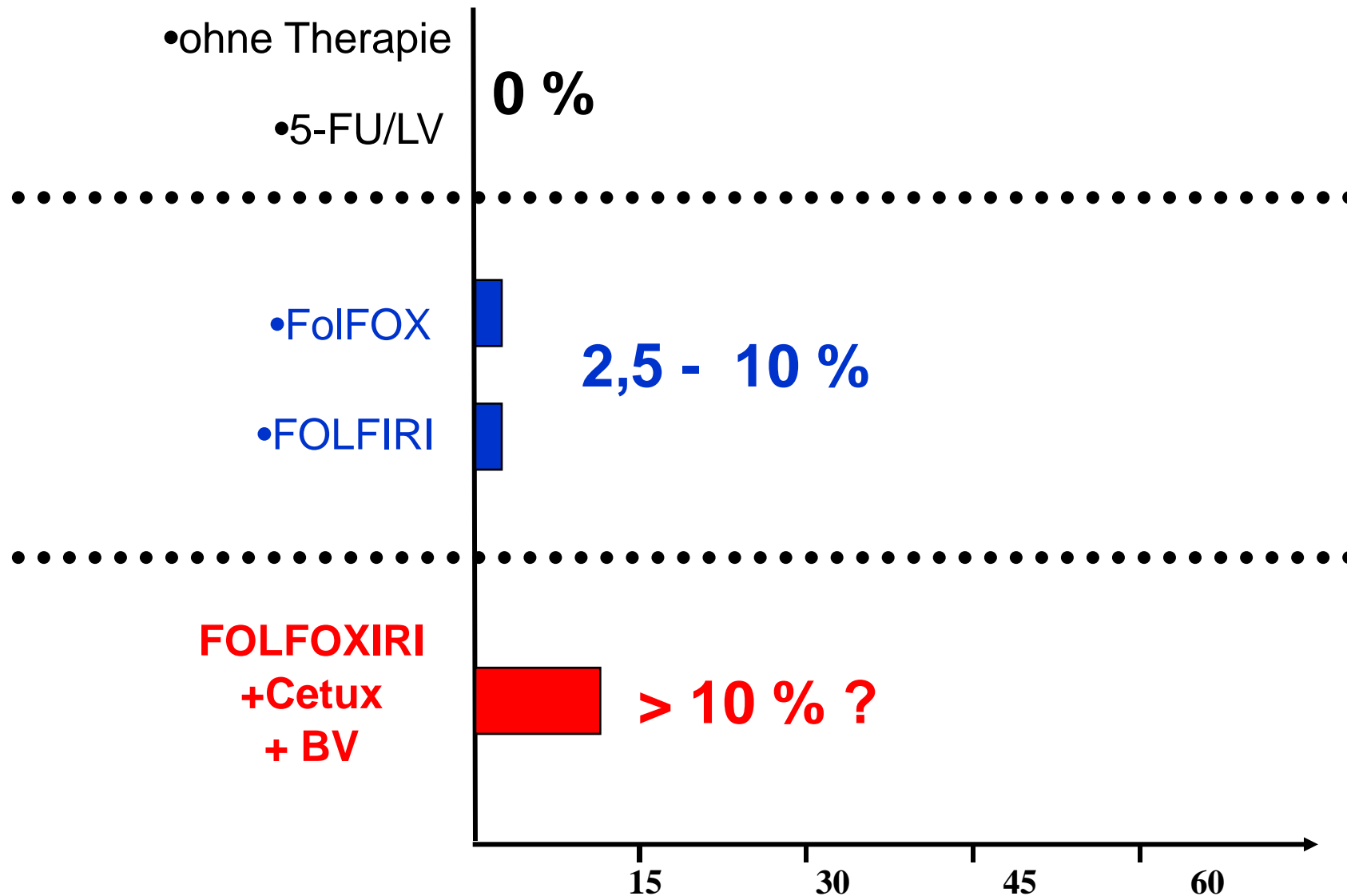
Von 100 Patienten mit „liver only“ KRK wurden 36 statt 12 R0-reseziert
d.h. von 100 Patienten wurden pot. **8 zusätzlich** geheilt.

LESION BASED EVALUATION

66 disappeared LM on imaging after CT



Heilungsraten bei irresektablen Lebermetastasen



RR

Patient potentially curable?

**PFS, OS
QoL**



**Induction Ctx (3-4 mo)
FoIF?? + BV / Cetux**

**Induction Ctx (3-4 mo)
FoIF?? + BV**

**Re-evaluation
of resectability**

**Evaluation of
tumor biology**



**Surgery with
curative intent**

Maintenance

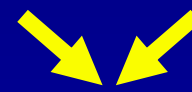
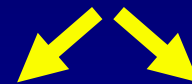
CFI

Adjuvant Ctx

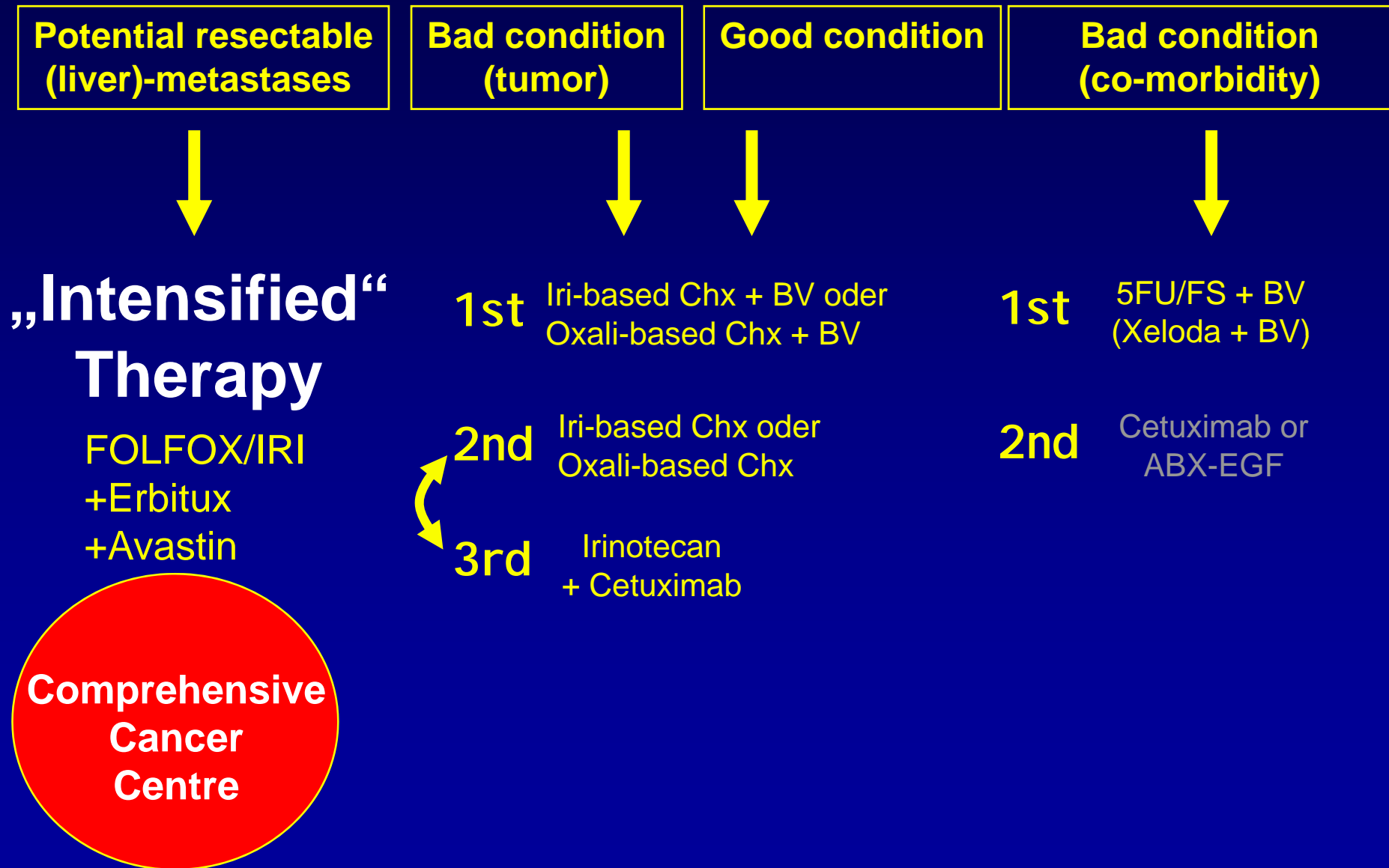
Re-Induction Ctx

Observation

All 5 drugs



Therapy of CRC



Steigerung der Behandlungskosten durch neue Substanzen

Kosten (6 Monate; 70kg; BSA 1,7 m²)

\$

5FU/LV (Mayo)	96
Infus. 5FU/LV (De Gramond)	352
Capecitabine 1250mg/m ² 2xtägl für 14d q3Wo	11648
Irinotecan 350mg/m ² q3Wo	30100
Irinotecan 125 mg/m ² (wöchentlich x 4 alle 6 Wo)	21500
FOLFIRI (alle 2 Wo)	23572
FOLFOX (alle 2 Wo)	29989
Bevacizumab (alle 2 Wo)	23897
Cetuximab (loading dose - dann alle 7d)	52131



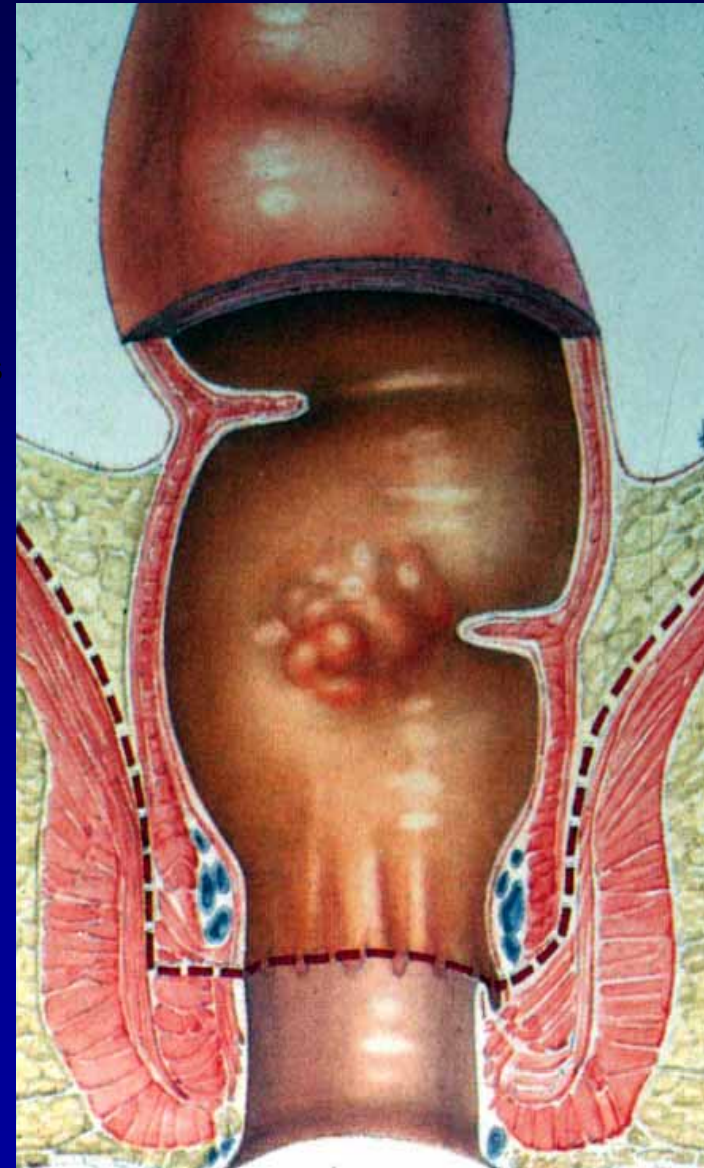
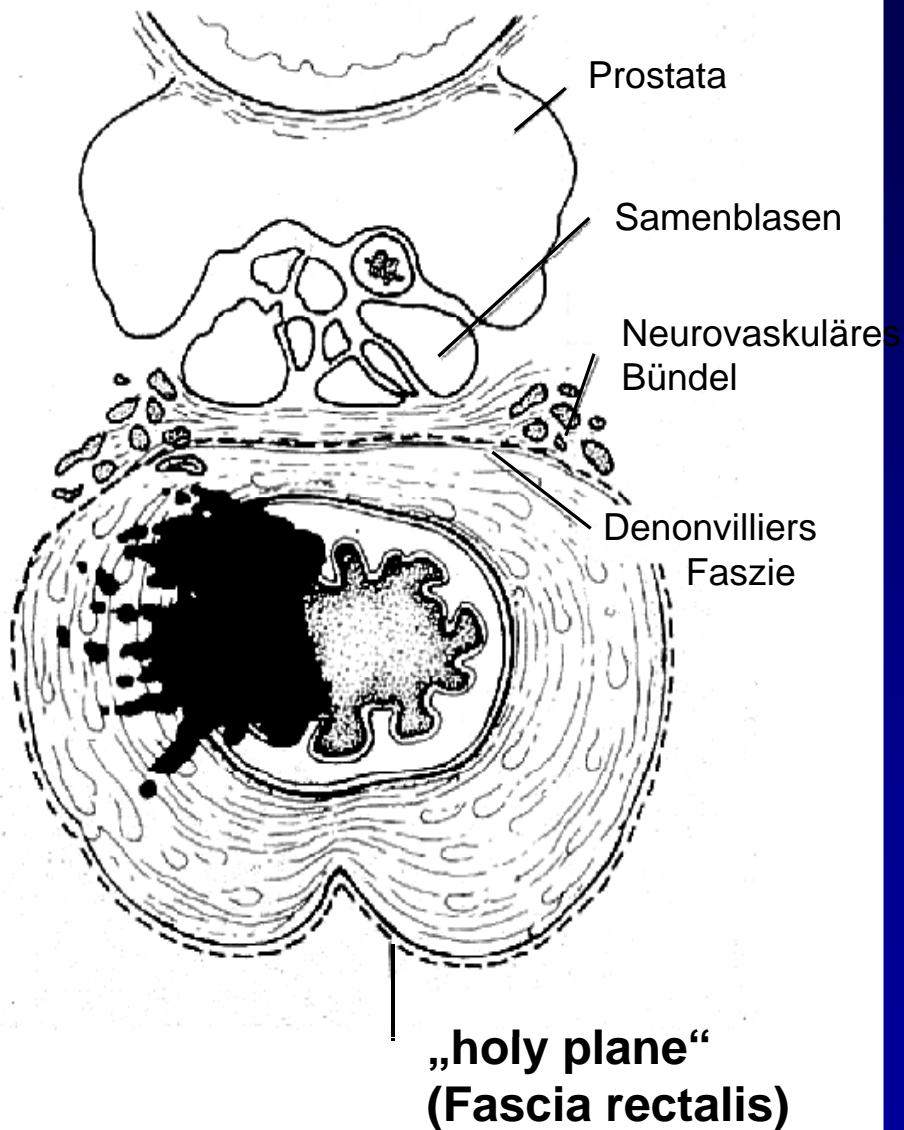
543-fold

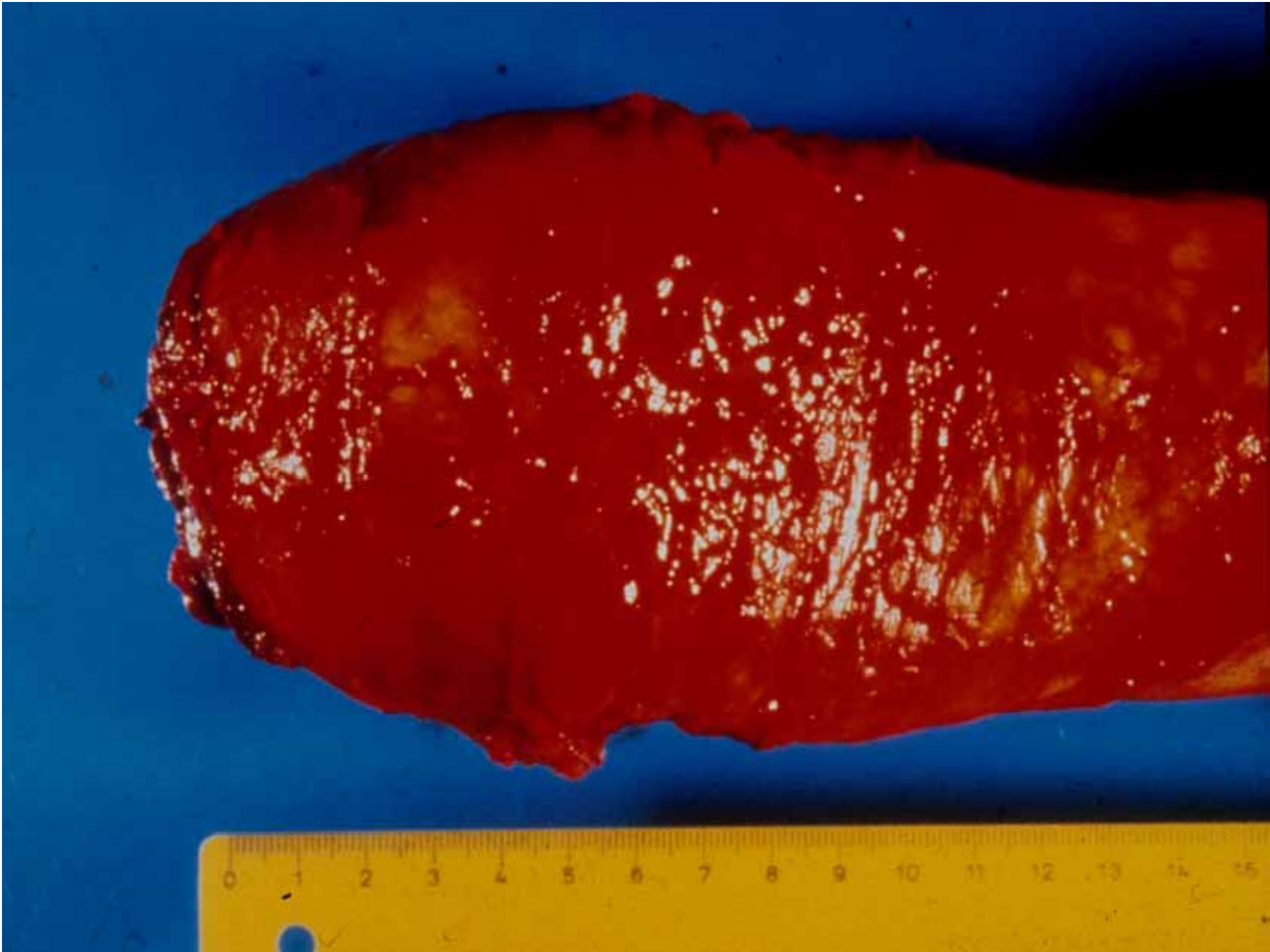
Falk gastro forum: Aktuelle Gastroenterologie und Hepatologie
Bremen, 11. November 2006

**REKTUMKARZINOM:
Welche Rolle spielt die
Radiochemotherapie im Zeitalter
der totalen mesorektalen Exzision?**

C. Rödel
Klinik für Strahlentherapie
Universität Erlangen

Chirurgie des Rektumkarzinoms: „Mesorektum“





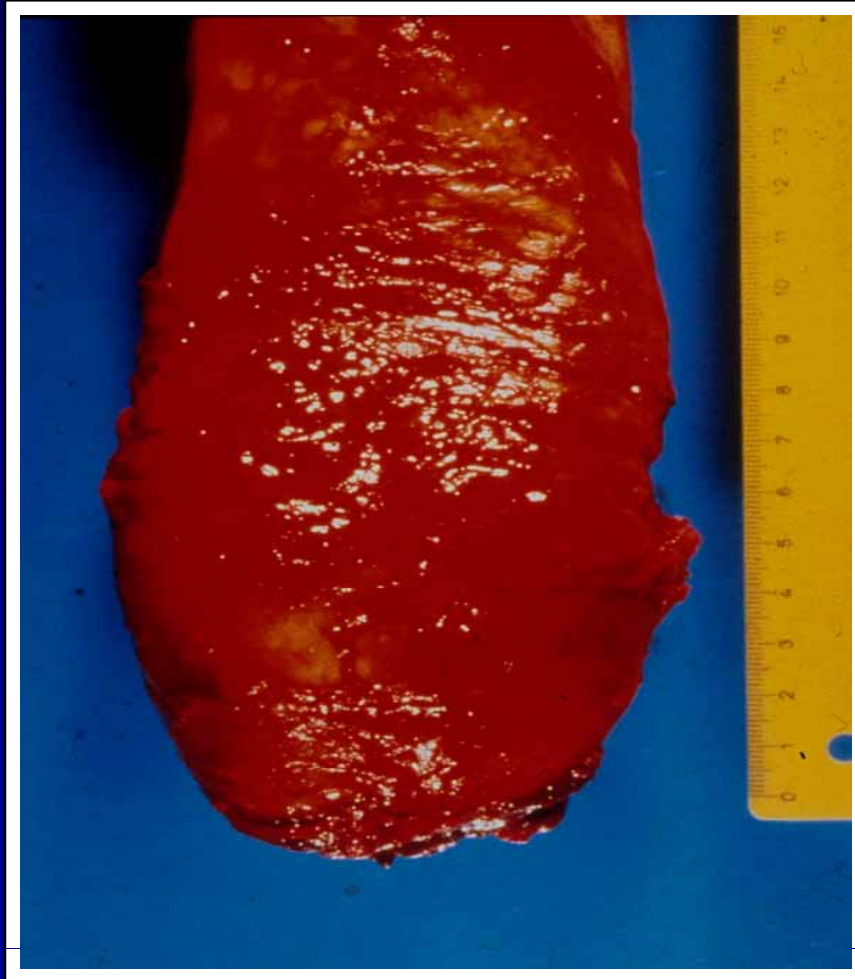
RT + TME

versus

TME

?

TME-Studie: RT+OP vs. OP



Lokalrezidivrate
nach 5 Jahren:

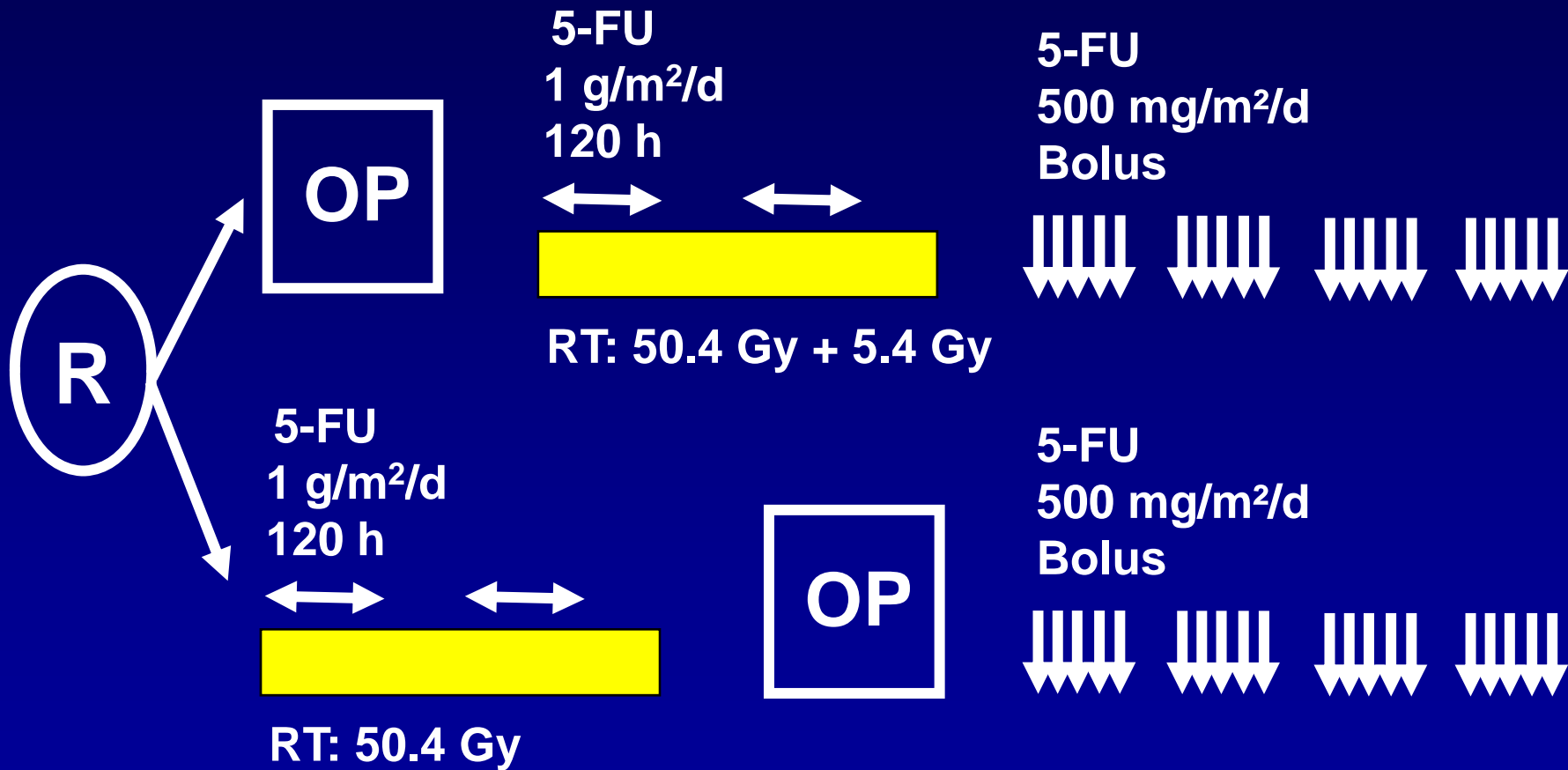
RT+OP: 5.8%

OP: 11.4%

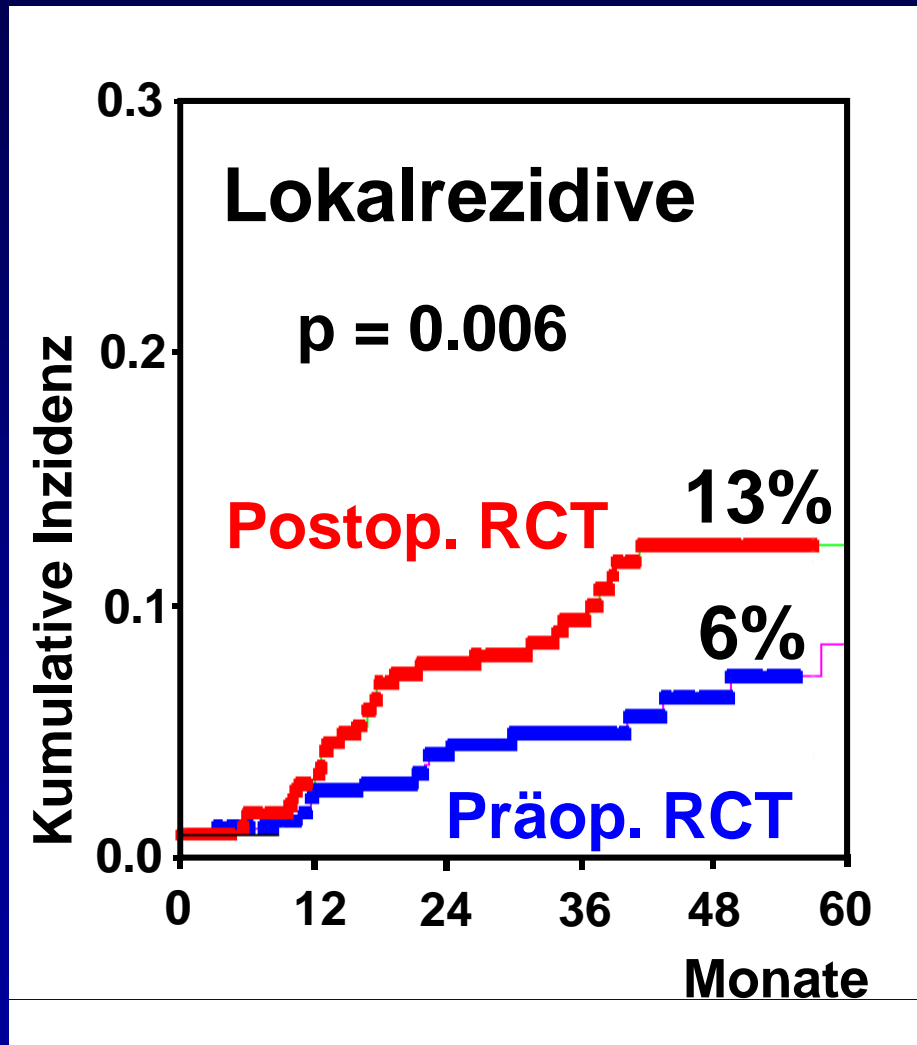
$p < 0.001$

*(Kapiteijn et al., N Engl J Med 2001,
Updated: Marijnen 2005)*

CAO/ARO/AIO-94



Prä.- vs. Postop RCT: CAO/ARO/AIO-94



Präop. RCT:



- Downstaging
- Compliance
- Lok. Kontrolle
- Toxizität
- Sphinkter

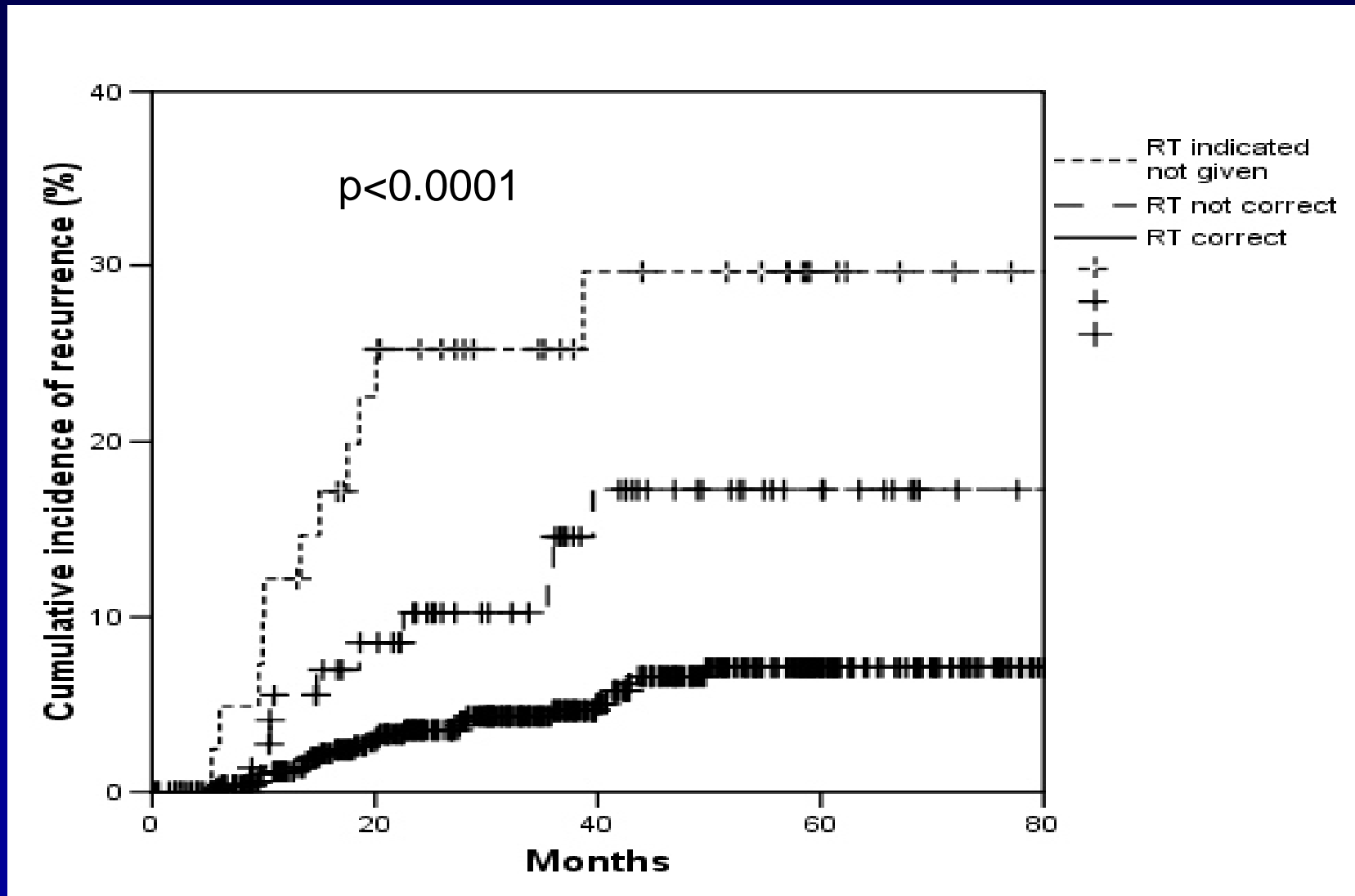
(Sauer et al., N Engl J Med 2004)

Aktualisierte Leitlinien der DGVS/DKG zum kolorektalen Karzinom 2004

„Im UICC-Stadium II und III ist die neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie indiziert.“

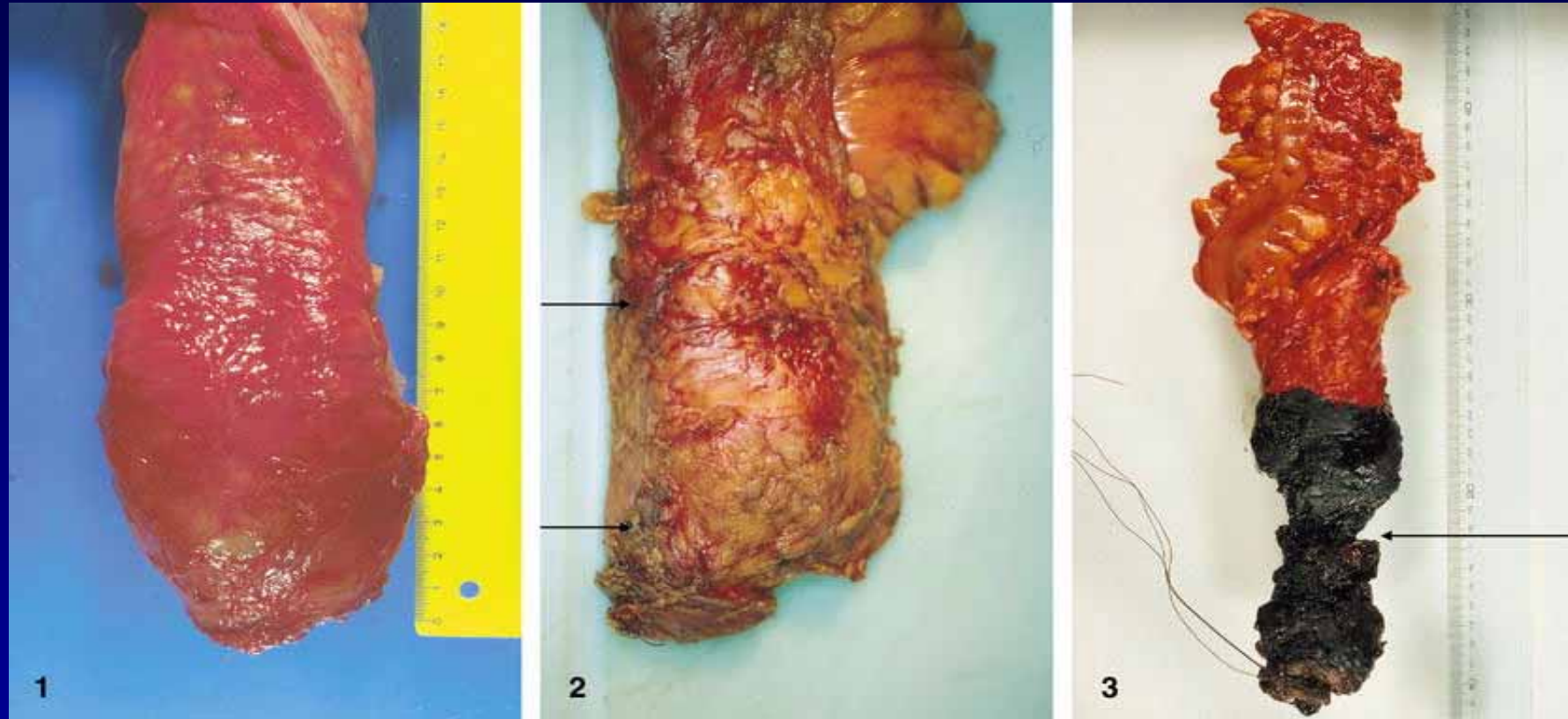
Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1-b, starker Konsens

Quality of Radiotherapy as a Prognostic Factor CAO/ARO/AIO-94



(R. Fietkau et al., 2006)

Qualität der „TME“



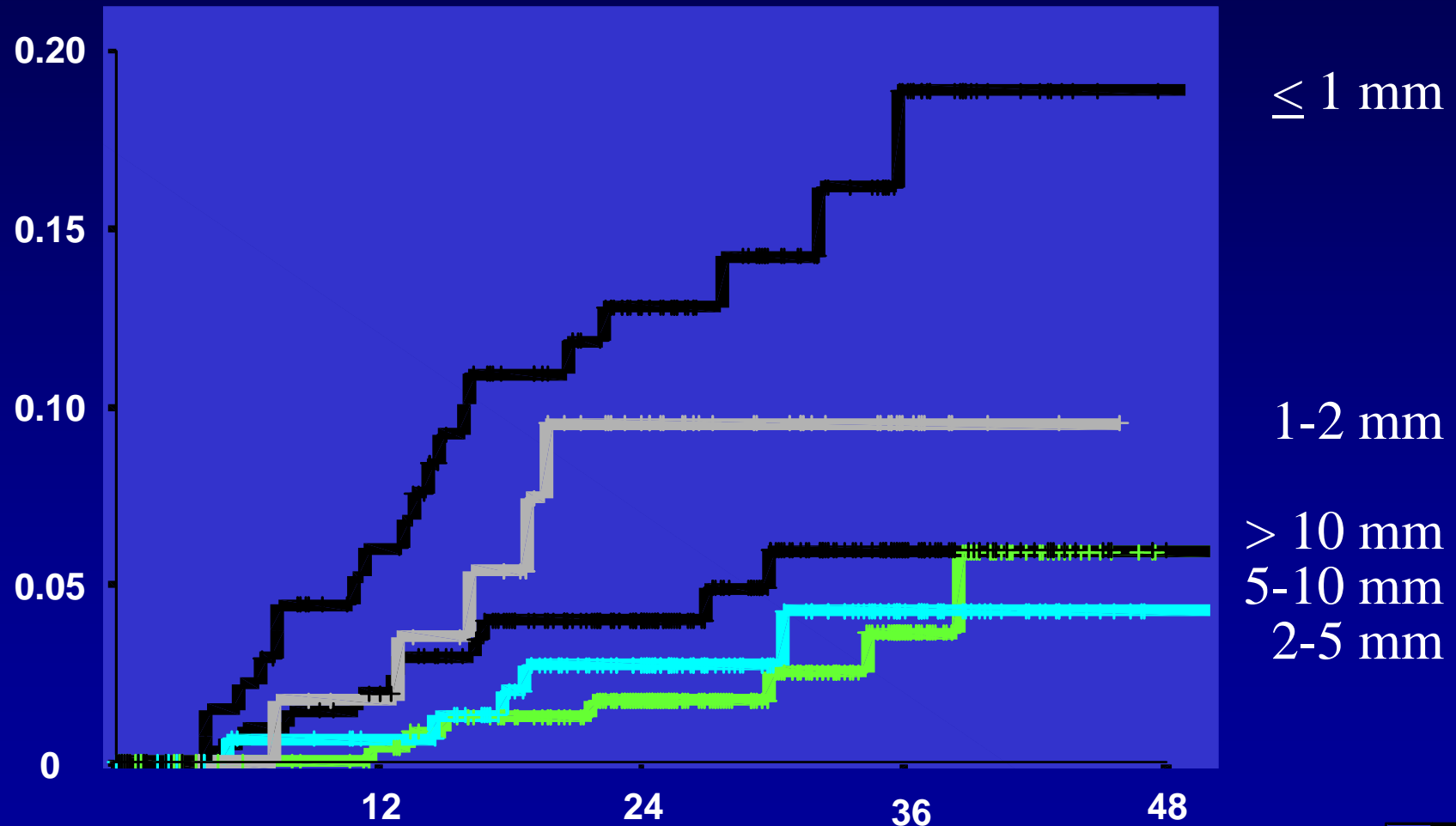
„Good“:
Intaktes Mesorektum;
Kein Coning

„Moderate“:
unregelmäßige Oberfläche, aber keine Muscularis propria sichtbar

„Poor“:
Defekte bis Muscularis propria sichtbar

Local recurrence after TME

Impact of Circumferential Resection Margin



Marijnen 2003



**RT nur bei nicht optimaler TME
(R1, zirkumferentieller
Resektionsrand +)**

?

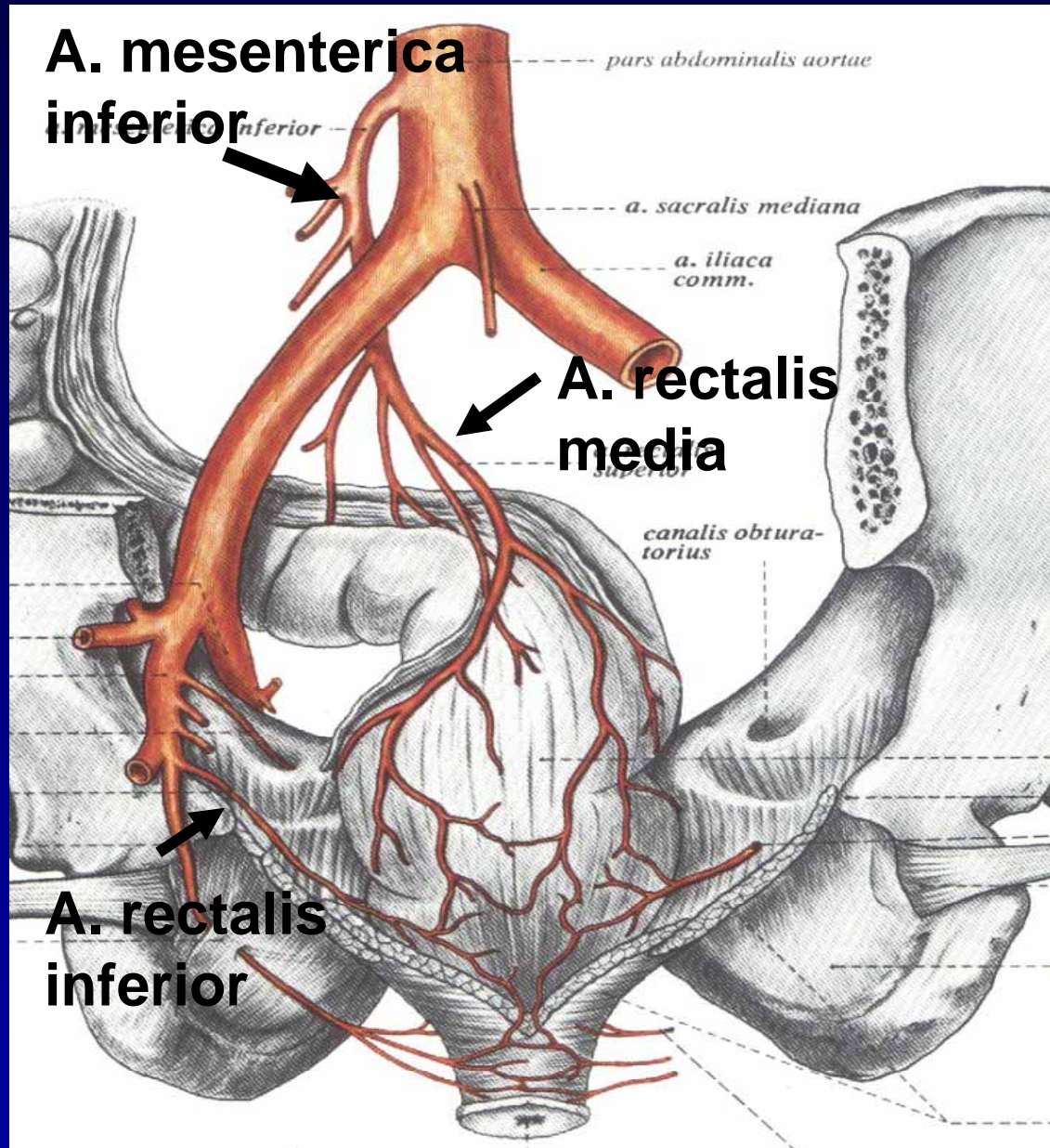
**M
R
C
-
C
R
O
7**



3-Jahres Ergebnisse	Präop. RT + OP (n=674)	OP + RCT bei CRM + (n=676)	Hazard-Ratio (95%CI)
Lokal-rezidive	4.7%	11.1%	2.5 (1.61-3.79)
Krankheitsfreies Überleben	79.5%	74.9%	1.31 (1.02-1.67)
Gesamtüberleben	80.8%	78.7%	1.25 (0.98-1.59)

MRC CR07: 5x5Gy+TME vs. TME+RCT bei CRM+

		Lokalrezidivrate nach 3 Jahren		
TME-Qualität	N	Präop. RT + OP	OP + RCT bei CRM +	Hazard-Ratio
„Poor“: Defekte bis Muscularis propria	141 (13%)	9%	29%	2.8
„Moderate“: Intra-mesorektale Exzision	382 (34%)	6%	12%	2.0
„Good“: Mesorektale Exzision	596 (53%)	1%	6%	4.5



**Tumor deposits
after TME
?**

**Lateral Lymph-
nodes?**

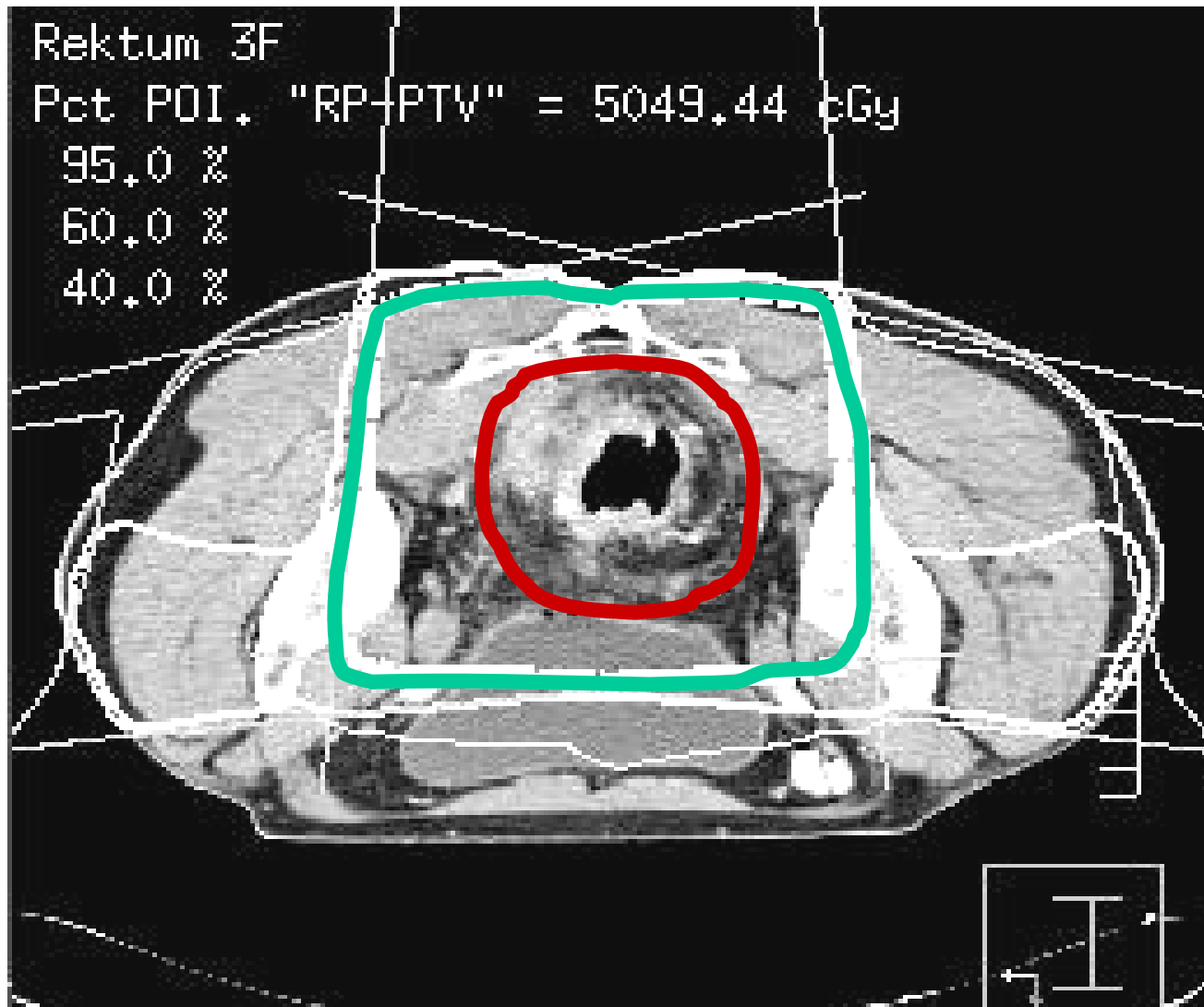
Patterns of Lymphatic Spread in Rectal Cancer: A Topographical Analysis on Lymph Node Metastases

n = 602 with extended lymph node dissection

	n	Lateral spread (iliacal intern)
Tumor above Peritoneal Reflection	133	1.5%
Tumor at PR	99	6%
Tumor below PR	373	18,2%

(Steup WH et al., EJC 2002)

Radiation Field Design

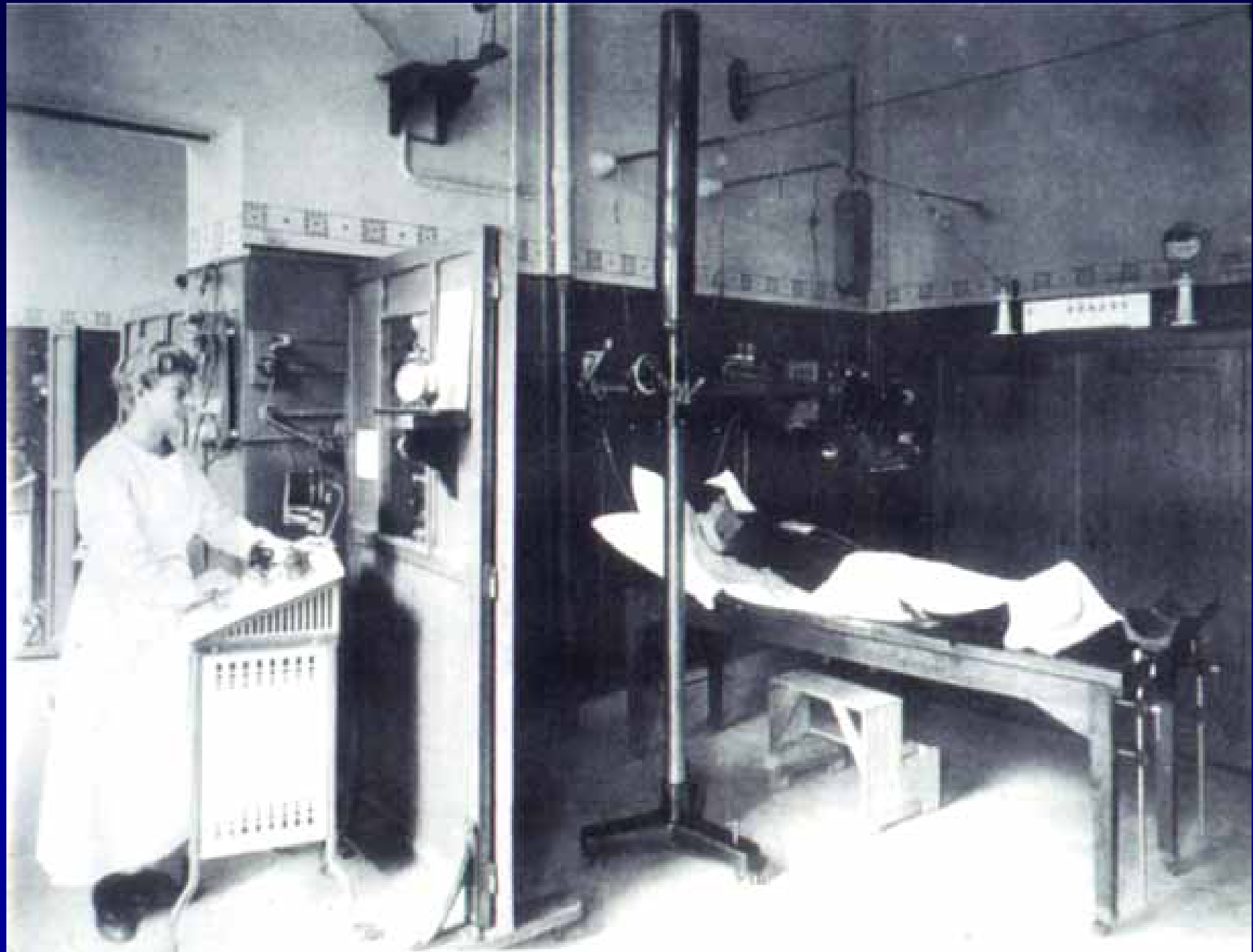


—
TME

—
PTV

emorrhoida mei
dicitur sic.





***Don't forget your friendly
radiotherapist !***