

Current congress

Universitätsklinikum Ulm

23.–24. Mai 2014



Foto: Stadtarchiv Ulm / UNT



Foto: D. Henne-Bruns

6 Rektumkarzinom

In den letzten Jahren haben sich in der Behandlung des Rektumkarzinoms erhebliche Fortschritte ergeben. Derzeit wird die Rolle der Strahlentherapie bei lokal begrenzten Rektumkarzinomen und positivem Lymphknotenstatus diskutiert.

10 Alkoholinduzierte Leberschäden

Der übermäßige Konsum von Alkohol ist mit zahlreichen Leberschädigungen verbunden. Bei Erstdiagnose einer äthyli-schen Hepatopathie ist eine sofortige Alkoholabstinenz einzufordern, um eine rasche Stabilisierung der Leberfunktion zu erzielen.

15 Ulm

Ulm bietet mehr als das Münster mit dem höchsten Kirchturm der Welt: Bei einem Bummel durch die ehemalige Reichsstadt an der Donau kann man weitere Baudenkmäler und Fassaden bewundern, die insbesondere aus den Epochen der Gotik und Renaissance stammen.

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen, sehr geehrte Damen und Herren,

zur XXV. Tagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie am 23. und 24. Mai 2014 begrüße ich Sie sehr herzlich in Ulm.

Die Tagung beginnt mit 3 parallel stattfindenden Workshops. Dabei werden die Teilnehmer im Workshop „Kritische Analyse wissenschaftlicher Publikationen“ in einem Crashkurs lernen, wie sie professionelle Mogeleyen (die 5 bedeutendsten Formen der systematischen Fehler) in Publikationen erkennen. Es wird der Blick geschult, jene Passagen in Publikationen zu finden, an denen man nachfragen sollte. Weiterhin werden im Workshop „Kontrastverstärkte Sonografie“ als Refresherkurs besondere Patientenfälle anhand von Videofalldemonstrationen präsentiert und diskutiert. Die Zielgruppe sind hierbei fortgeschrittene Untersucher. Für Anfänger bietet der Sonografie-workshop „Grundkurs mit praktischen Übungen“ daneben die Möglichkeit, an Probanden intensive Ultraschallübungen im Beisein von Tutoren durchzuführen.

Als Themenschwerpunkte des Kongresses haben wir in diesem Jahr folgende Bereiche ausgewählt:

- das kolorektale Karzinom,
- die akute und chronische Pankreatitis,
- das Pankreaskarzinom,
- alkoholinduzierte Leberschäden und ihre Folgen,
- parasitäre Lebererkrankungen sowie
- interessante klinische Fälle.

Das Thema „kolorektales Karzinom“ beleuchtet die Frage des Stellenwertes der virtuellen Koloskopie, die kritische Betrachtung der Strahlentherapie sowie den Einfluss der Operationstechniken und der Chemotherapie für das Überleben. Daneben steht in der Sitzung „Pankreaskarzinom“ die Analyse der Überlebenschancen nach Resektion mit und ohne neoadjuvante Therapie im Mittelpunkt. Die diesjährige State-of-the-Art-Lesung „20 Jahre Pankreaskarzinomforschung – Was sind die Ergebnisse für die Klinik“ wird die bisherigen und die zu erwartenden zukünftigen Entwicklungen von Therapieoptionen aufzeigen.

Hinsichtlich der Themen „Akute und chronische Pankreatitis“, „Alkoholinduzierte Leberschäden und ihre Folgen“ sowie „Parasitäre Lebererkrankungen“ werden die konservativen, interventionellen und operativen Verfahren beziehungsweise ihre jeweiligen Möglichkeiten und Grenzen vorgestellt und interdisziplinär diskutiert. Zudem stellen auch in diesem Jahr 6 Experten aus der Inneren Medizin und der Chirurgie in der Sitzung „Der interessante klinische Fall“ ihre gemeinsamen Fälle vor und diskutieren diese mit dem Auditorium. Weitere interessante Fälle werden im Rahmen der Posterausstellung zu sehen sein.

Parallel zum Kongress findet zudem wieder ein ganztägiges Seminar für Pflege- und Assistenzpersonal in der Endoskopie statt, bei dem die Themenkomplexe „Prävention und Manage-

ment von Komplikationen“, „Aktuelles zur Hygiene“, „Die Koloskopie“ und „Die Pflege in der Endoskopie“ im Mittelpunkt stehen. Darüber hinaus werden erneut mehrere wissenschaftliche Preise vergeben:

- der Adolf-Kußmaul-Preis, der für eine hochrangige wissenschaftliche Originalarbeit zum Thema Gastroenterologie oder Hepatologie vergeben wird,
- der Stiftungspreis der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, vergeben für wissenschaftliche Forschungsarbeiten, technische Entwicklungen und Fortbildungen auf dem Gebiet der Gastroenterologie, Hepatologie, Viszeralchirurgie, gastroenterologischen Radiologie und Pathologie, sowie
- der Posterpreis für das/die besten Poster in den Kategorien „Grundlagenforschung“, „Leber, Galle, Pankreas“, „Magen, Darm“ und „Endoskopie, MIC“.

Die Preise werden im Rahmen des Festabends verliehen, der in der historischen Altstadt von Ulm im Restaurant Krone stattfinden wird. Gerne lade ich Sie hierzu herzlich ein!

In diesem Sinne freue ich mich auf Ihre Teilnahme, wünsche uns allen interessante Tage mit spannenden Diskussionen und hoffe, dass Ihnen die Stadt Ulm nicht nur als Ort mit berühmtem Münster und als Geburtsstadt Albert Einsteins in guter Erinnerung bleibt.

Anmeldung unter:
www.sw-gastro2014.de



Mit herzlichen Grüßen
Ihre
Prof. Dr. Doris Henne-Bruns
Kongressvorsitzende

Freitag, 23. Mai 2014

Workshops

- 08:00–11:00 Uhr A Kritische Analyse wissenschaftlicher Publikationen (Prof. Dr. F. Porzolt, Ulm)
- B Refresherkurs – Kontrastverstärkte Sonografie (Prof. Dr. W. Kratzer, Dr. T. Gräter, Ulm)
- C Ultraschall Grundkurs mit praktischen Übungen (Prof. Dr. W. Kratzer, Dr. T. Gräter, Ulm)

Sitzungen

- 09:00–10:00 Uhr Sitzung des Beirates der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie
- 10:00–11:00 Uhr Vorstands- und Kuratoriumssitzung der Stiftung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie

Wissenschaftliches Programm

Hörsaal Innere Medizin

- 11:00 Uhr Kongresseröffnung
Frau Prof. Dr. D. Henne-Bruns, Ulm

Kolorektales Karzinom – Diagnostik und Therapie

- Vorsitz: Frau Prof. Dr. B. Kallinowski, Schwetzingen
Prof. Dr. M. Staritz, Villingen-Schwenningen
Prof. Dr. W. Stremmel, Heidelberg
- 11:10–11:30 Stellenwert der Koloskopie / virtuellen Koloskopie bei der Früherkennung kolorektaler Karzinome
Prof. Dr. J. F. Riemann, Ludwigshafen
- 11:30–11:50 Kritische Betrachtung der Bestrahlung bei Rektumkarzinom
Prof. Dr. J. Königer, Stuttgart

- 11:50–12:10 Einfluss operativer Techniken auf die Rezidivrate und das Überleben beim Rektumkarzinom
Prof. Dr. M. Kornmann, Ulm
- 12:10–12:30 Chemotherapie bei kolorektalem Karzinom
Prof. Dr. T. Seufferlein, Ulm
- 12:30–12:45 Mitgliederversammlung
- 12:45–13:30 Mittagspause – Besuch der Industrieausstellung
- 13:30–14:00

Begehung der Poster

- PD Dr. M. Dollinger, Ulm
- Prof. Dr. J.M. Kimmig, Stuttgart
- Frau Prof. Dr. M. Müller-Schilling, Regensburg
- Prof. Dr. A. Ochs, Freiburg
- Prof. Dr. M. V. Singer, Schriesheim
- Prof. Dr. L. Staib, Esslingen
- P1: Grundlagenforschung
- P2: Leber, Galle, Pankreas
- P3: Magen, Darm
- P4: Endoskopie / MIC

Pankreaskarzinom – kurative-palliative Therapieoptionen

- Vorsitz: Prof. Dr. R. Isenmann, Ellwangen
Prof. Dr. T. Schiedeck, Ludwigsburg
- 14:00–14:10 Falldarstellung:
Pankreaskarzinom mit Hirnmetastasen
Dr. J. Lemke, Ulm
- 14:10–14:30 Einfluss radikaler chirurgischer Resektionsverfahren mit / ohne neoadjuvanter Therapie auf das Überleben.
Prof. Dr. S. Post, Mannheim
- 14:30–14:50 Pankreaskarzinom: Polipragmasie in der palliativmedizinischen Behandlung
Dr. G. Illerhaus, Stuttgart
- 14:50–15:15 Kaffeepause – Besuch der Industrieausstellung

Akute und chronische Pankreatitis: Therapie konservativ, interventionell oder operativ?

- Vorsitz: Prof. Dr. J. Fangmann, Stuttgart
Prof. Dr. B. Kohler, Bruchsal
Prof. Dr. W. G. Zoller, Stuttgart
- 15:15–15:20 Falldarstellung:
Akute Pankreatitis und operative Therapie
Dr. G. Cammerer, Ulm
- 15:20–15:40 Akute Pankreatitis:
Möglichkeiten der konservativen Therapie
Prof. Dr. K. Caca, Ludwigsburg
- 15:40–16:00 Akute Pankreatitis: Indikationen zur Operation
Dr. M. Wittau, Ulm
- 16:00–16:10 Falldarstellung: Chronische Pankreatitis und konservative Therapie
Dr. W. Bohle, Stuttgart
- 16:10–16:30 Möglichkeiten der konservativen Therapie bei chronischer Pankreatitis
PD Dr. E. Fröhlich, Stuttgart
- 16:30–16:50 Operationsindikationen bei chronischer Pankreatitis
PD Dr. M. Müller, Stuttgart
- 16:50–17:05 Aufarbeitung der Resektate (Pankreas / Kolon-Rectum)
Prof. Dr. A. Bosse, Stuttgart
- 17:05–17:20 Kaffeepause – Besuch der Industrieausstellung
- 17:20–18:15 State of the Art: 20 Jahre Pankreaskarzinomforschung – Was sind die Ergebnisse für die Klinik?
Prof. Dr. H. Kalthoff, Kiel

Samstag, 24. Mai 2014

Wissenschaftliches Programm

Alkoholinduzierte Leberschäden und ihre Folgen

- Vorsitz: Prof. Dr. J. Werner, Heidelberg
Prof. Dr. M. Müller-Schilling, Regensburg
- 08:30–08:50 Aktueller Kenntnisstand zu den molekularen Grundlagen des hepatozellulären Karzinoms – neue Targets für die gezielte Intervention
Prof. Dr. M.P. Ebert, Mannheim
- 08:50–09:10 Therapeutische Optionen bei fortgeschrittener Leberzirrhose
Prof. Dr. N. Malek, Tübingen
- 09:10–09:30 Aktueller Stand zur Therapie von Ösophagusvarizen
Prof. Dr. L. Goßner, Karlsruhe
- 09:30–09:35 Falldarstellung: HCC in Zirrhose
Frau Dr. N. Huber, Ulm
- 09:35–09:55 Operation, Ablation oder Embolisation bei HCC in Zirrhose
Prof. Dr. M. Schemmer, Heidelberg

- 09:55–10:15 Indikationsstellung und Ergebnisse der LTX bei äthyltoxischer Leberzirrhose
Prof. Dr. A. Königsrainer, Tübingen
- 10:15–10:45 Kaffeepause – Besuch der Industrieausstellung

Der interessante klinische Fall

- Vorsitz: Prof. Dr. L. Ludwig, Ulm
PD Dr. W. Schlosser, Schorndorf
- 11:45–12:05 Prof. Dr. M. Schemmer / Prof. Dr. S. Müller (Heidelberg / Salem)
- 12:05–12:25 Prof. Dr. U.T. Hopt / Prof. Dr. R. Thimme (Freiburg)
- 12:25–12:45 Prof. Dr. J. Königer / Prof. Dr. W.G. Zoller (Stuttgart)
- 12:45–13:05 Prof. Dr. W. Steurer / Prof. Dr. E.F. Stange (Stuttgart)
- 13:05–13:25 Prof. Dr. M. Stumpf / Prof. Dr. L. Theilmann (Pforzheim)

- 13:25–13:45 Prof. Dr. S. Riedl / Prof. Dr. A. Schuler (Göppingen / Geislingen)
- 13:45–14:15 Mittagsimbiss – Besuch der Industrieausstellung

Parasitäre Lebererkrankungen

- Vorsitz: Prof. Dr. K. P. Thon, Stuttgart
Prof. Dr. R. Eehalt, Heidelberg
- 14:15–14:20 Falldarstellung: Echinokokkus alveolaris
Frau Dr. E. Hemper, Ulm
- 14:20–14:40 Aktueller Stand und offene Fragen in der Behandlung der alveolären Echinokokkose
Frau Dr. B. Grüner, Ulm
- 14:40–15:00 Chirurgie der alveolären Echinokokkose
Frau Prof. Dr. D. Henne-Bruns, Dr. A. Hillenbrand, Ulm

Impressum

Redaktionsleitung
Stephanie Schikora (V.i.S.d.P.)
Tel. 0711/8931-440

Redaktion
Simone Müller
Tel. 0711/8931-416

Herstellung & Layout
Wolfgang Eckl

Verantwortlich für den Anzeigenteil
Thieme.media
Pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH
Conny Winter (Anzeigenleitung)
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart
oder
Postfach 30 08 80, 70448 Stuttgart
Tel.: 0711/8931-509
Fax: 0711/8931-563
Conny.Winter@pharmedia.de
Zurzeit gilt Anzeigenpreisliste Nr. 11, gültig seit 1.10.2012

Druck
Grafisches Centrum Cuno, Calbe

Verlag
Karl Demeter Verlag
im Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart

Die Beiträge unter der Rubrik „Forum der Industrie“ stehen nicht in Zusammenhang mit den wissenschaftlichen Inhalten der Kongresszeitung. Die Rubrik „Forum der Industrie“ enthält Beiträge, die auf Unternehmensinformationen basieren und erscheint außerhalb der Verantwortung des Kongresspräsidiums.

Chirurgie der alveolären Echinokokkose

Kurative Resektion ermöglicht Heilung



D. Henne-Bruns



A. Hillenbrand

Die alveoläre Echinokokkose (Fuchsbandwurmerkrankung) ist die gefährlichste Parasitose Europas und wird durch die Larven des Fuchsbandwurmes (*Echinococcus multilocularis*) verursacht. Sie ist durch die Ausbildung infiltrativ wachsender, alveolär formierter Raumforderungen zumeist in der Leber gekennzeichnet und verläuft unbehandelt meist tödlich, berichten Prof. Doris Henne-Bruns und Dr. Andreas Hillenbrand, Ulm.

Vom Bandwurm befallene Füchse, aber auch betroffene Hunde und Katzen scheiden mit dem Kot Eier aus, die peroral durch Kontakt des Menschen mit diesen Tieren, aber auch durch kontaminierte Lebensmittel aufgenommen werden. Die sich aus den Eiern entwickelnden

Larven durchdringen im Menschen die Darmwand und gelangen zumeist in die Leber. Nach einer oft jahrelangen Inkubationszeit bilden sich anschließend in den betroffenen Organen Herde aus, die infiltrativ und tumorartig wachsen und das Organ nach und

nach zerstören. Durch eine Überschreitung der Organgrenze kann die alveoläre Echinokokkose auch auf benachbarte Strukturen oder Organe übergreifen oder durch eine hämatogene beziehungsweise lymphogene Streuung zu Fernmetastasen führen.

Fuchsbandwurmerkrankungen werden oft zufällig entdeckt

Fuchsbandwurmerkrankungen werden häufig zufällig im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung der Leber oder im Rahmen der Abklärung erhöhter Leberwerte festgestellt [1]. Mittels CT oder MRT kann eine genauere Lokalisationsdiagnostik erfolgen und mittels PET-CT (PET: Positronen-Emissions-Tomografie, CT: Computertomografie) kann die Aktivität des Parasiten abge-

schätzt werden. Serologische Untersuchungen (enzymgekoppelter Immunoassay [ELISA], Western-Blot) weisen spezifische Antikörper gegen Echinokokkus nach.

Operative Resektion als derzeit einzige kurative Therapie

Bei der Mehrzahl der Betroffenen (etwa 2 Drittel) ist die Erkrankung in der Leber bereits so weit fortgeschritten, dass eine operative Resektion der befallenen Bereiche der Leber nicht mehr möglich ist. Hier verbleibt als Therapieoption eine lebenslange Behandlung mit Benzimidazolen. Diese hält das Wachstum zumeist auf, führt jedoch nicht zu einem Absterben des Erregers. Derzeit ist die operative Resektion der befallenen Leberabschnitte mit einem Sicherheitsabstand die einzige kurative Thera-

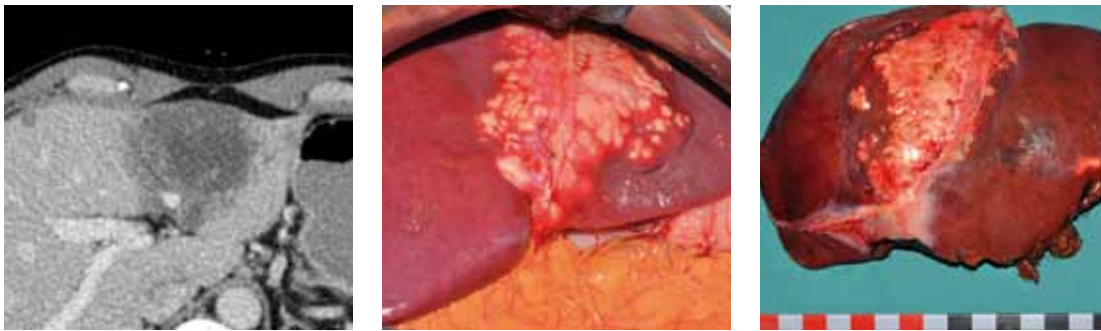


Abb. 1 Computertomografie (a), intraoperativer Befund (b) und Resektat (c) einer alveolären Echinokokkose.

pieoption. Es wird je nach Aktivität ein Sicherheitsabstand von bis zu 2 cm empfohlen, da die Larven okkulte, weder makroskopisch noch in der Bildgebung sichtbare Ausläufer in das umliegende Gewebe besitzen.

Wann ist eine Operation unter kurativem Ansatz sinnvoll?

Eine Operation unter kurativem Ansatz ist nur sinnvoll, wenn hierdurch eine vollständige Entfernung des befallenen Gewebes möglich ist. Bei der Mehrzahl der Betroffenen ist die Erkrankung jedoch so weit fortgeschritten, dass eine vollständige Entfernung des Befundes nicht möglich ist. Erschwert wird die Operation durch eine inflammatorische Reaktion der umliegenden Organe. So ist typischerweise das an betroffene Leberabschnitte angrenzende Zwerchfell oder die rechte Kolonflexur – auch ohne selbst befallen zu sein – entzündlich an der Leber adhären. Sind in der Leber hilusnahe Bereiche befallen oder reicht der Befall nahe an die dorsal der Leber verlaufende Vena cava, wird eine Resektion im Gesunden chirurgisch sehr anspruchsvoll. Ist bei potenziell kurativen Operationen präoperativ zu vermuten, dass das Volumen der verbleibenden Restleber grenzwertig gering ist, kann einige Wochen präoperativ eine Embolisation eines Pfortaderastes erfolgen, der zu einem von alveolärer Echinokokkose befallenen Lebersegment gehört. Dadurch wird die gesunde Restleber zur Hypertrophie angeregt und das postoperativ verbleibende gesunde Lebervolumen vergrößert sich.

Lebertransplantation ist als Ultima Ratio anzusehen

Im Rahmen einer palliativen chirurgischen Therapie kann auch eine inkomplette Resektion beziehungsweise eine Resektion ohne Sicherheitsabstand erfolgen, wenn hierdurch zum Beispiel eine durch eine alveoläre Echinokokkose herbeigeführte Cholestase behoben werden kann, eine Superinfektion besteht und der Infektherd saniert werden kann, oder Schmerzen bei sehr großen Befunden reduziert werden können. Eine Lebertransplantation wurde bei etwa 60 Patienten weltweit durchgeführt und ist als Ultima Ratio anzusehen.

In welchen deutschen Gebieten ist der Fuchsbandwurm verbreitet?

In Deutschland ist der Fuchsbandwurm vor allem in Bayern und Baden-Württemberg und den angrenzenden Regionen in der Schweiz und in Österreich verbreitet. Im Universitätsklinikum Ulm

wurden in den vergangenen 2 Jahren 64 Neuerkrankungen registriert und bei Meldepflichtigkeit nichtnamentlich an das Robert Koch-Institut gemeldet. Bei den meisten der neuerkrankten Patienten wurde eine medikamentöse Therapie eingeleitet. Insgesamt bestand bei 26 Patienten grundsätzlich die Option auf eine kurative operative Therapie; 17

Patienten davon konnten bereits operiert werden. Am häufigsten wurde dabei eine Hemihepatektomie rechts durchgeführt.

Alveoläre Echinokokkose tritt in Mitteleuropa selten auf

Trotz der Ausbreitung der Endemiegebiete und der ansteigenden Inzidenz in Süddeutschland ist die

alveoläre Echinokokkose in Mitteleuropa mit einer Prävalenz von aktuell etwa 0,5 Fälle pro 100 000 Einwohner eine seltene Erkrankung [3]. Empfehlenswert ist die Behandlung der Echinokokkose an einem Zentrum, das Erfahrung mit der Erkrankung hat.

Prof. Dr. Doris Henne-Bruns, Dr. Andreas Hillenbrand, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Literatur

- 1 Romig T, Kratzer W, Kimmig P et al. An epidemiological survey of human alveolar echinococcosis in southwestern Germany. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 566–773

- 2 Brunetti E, Kern P, Vuitton DA et al. for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 2010; 114: 1–16
- 3 Nothdurft HD, Jelinek T, Mai A et al. Epidemiology of Echinococcus in Bavaria. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120: 1151–1155

Samstag, 24. Mai 2014

Parasitäre Lebererkrankungen
14:15–15:00 Uhr, Hörsaal Innere
Medizin
(14:40–15:00 Uhr: Chirurgie der-
alveolären Echinokokkose)

Alveoläre Echinokokkose

Aktueller Stand und offene Fragen in der Behandlung



B. Grüner

Die alveoläre Echinokokkose (Fuchsbandwurmerkrankung) bei Echinococcus-multilocularis-Infektionen gehört mit einer Inzidenz von 0,10–0,26 pro 100 000 Einwohner und Jahr in Mitteleuropa zu den sehr seltenen Erkrankungen [1]. Seit der Einführung der Meldepflicht 2001 wurden pro Jahr etwa 15–30 Neuerkrankungen an das Robert Koch-Institut gemeldet. Für 2012 wird mit 39 Patienten die bisher höchste Fallzahl angegeben. Nach den Ergebnissen einer Datenabgleichstudie von 2003–2005 muss von einer höheren Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ausgegangen werden [2], berichtet Dr. Beate Grüner, Ulm.

In der Echinokokkose-Spezialambulanz am Universitätsklinikum Ulm wurden in 2012 und 2013 insgesamt 64 Patienten erstmals vorstellig. Hier erfolgte die Diagnosesicherung und die Therapieplanung in einem interdisziplinären Setting. Bei 32 Patienten (50%) wurden die Leberherde als resektabel eingeschätzt. Zudem wurde in allen Fällen zunächst eine anthelminthische Therapie mit Albendazol eingeleitet beziehungsweise empfohlen.

Insgesamt 312 Patienten von 1992–2011 in der Ulmer Ambulanz behandelt

In den Jahren 1992–2011 waren 312 Patienten mit alveolärer Echinokokkose in der Ulmer Ambulanz in Behandlung. Bis zum Ende der Nachbeobachtung (31.12.2012) waren von diesen 233 am Leben, 40 verstorben und 39 konnten nicht nachuntersucht werden. 157 Patienten wurden primär medikamentös mit einer Benzimidazol-Dauereinnahme therapiert – in der Regel bei lokal inoperablem Befund, aber auch bei Ablehnung einer Operation durch den Patienten beziehungsweise erhöhtem OP-Risiko bei Komorbiditäten. Insgesamt wurden 133 Patienten operiert und ergän-

zend gemäß den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [3] zusätzlich medikamentös therapiert.

Die alveoläre Echinokokkose wird oft zufällig entdeckt

Die alveoläre Echinokokkose wird oft zufällig bei einer aus anderen Gründen durchgeführten Sonografie entdeckt, da typische Frühsymptome für diese Erkrankung fehlen. Bei den nach 2000 diagnostizierten Patienten aus der Ulmer Kohorte war dieser Anteil signifikant höher (48%) als in den Vorjahren (28,7%). Gleichzeitig fanden sich mehr frühe Stadien der alveolären Echinokokkose (WHO PNM Stadium I und II mit 27 vs. 15,8%), wodurch häufiger eine komplette Resektion in kurativer Intention möglich wurde (57,7 vs. 20%) [4].

Therapieempfehlungen ergeben nach Durchführung eines Primärstaging

Die Therapieempfehlungen des Ulmer Zentrums ergeben nach Durchführung eines Primärstaging (Bildgebung meist mittels F[18] FDG-PET CT). Gemäß den WHO-Leitlinien wird eine operative Therapie nur in kurativer Intention empfohlen, also mittels

RO-Resektion des parasitären Herdes und einem Sicherheitsabstand von möglichst 2 cm, ergänzt durch eine medikamentöse Nachbehandlung für 2 Jahre.

Nach älteren Daten kommt aufgrund eines ausgedehnten parasitären Befalls nur bei etwa 30% der Neudiagnosen einer alveolären Echinokokkose eine komplette operative Resektion des parasitären Herdes zum Tragen. Der Großteil der Patienten benötigt eine medikamentöse Dauertherapie, meist Albendazol. Dieses sollte langfristig eingenommen werden und führt fast immer zu einer Stabilisierung beziehungsweise Regression der Erkrankung [5].

Höhere Aufmerksamkeit könnte zur früheren Diagnosestellung führen

Nachdem die Hälfte der in den beiden Vorjahren in Ulm neu vorstelligen Patienten als potenziell kurativ operabel eingestuft wurden, könnte dies als erster Trend gewertet werden, dass eine höhere Aufmerksamkeit für diese seltene Erkrankung zu einer früheren Diagnosestellung führt und damit potenziell mehr Patienten einem kurativen Konzept zugeführt werden können. Eigenen Daten zufolge ist die Qualität der medikamentösen Benzimidazol-Nachbehandlung (2 Jahre postoperative Einnahme von Benzimidazol in adäquater Dosis) für die Rezidivwahrscheinlichkeit gerade bei knapper RO-Resektion (Sicherheitsabstand am Resektat <1 cm) entscheidend. Allerdings ist die Frage noch offen, inwieweit solche „knapp RO resezierten“ Patienten von einer prolongierten postoperativen anthelminthischen Therapie profitieren und wie lange diese erfolgen sollte.



Quelle: CorelStock

Therapieindikation und -dauer bei inaktiv imponierenden Leberherden

Eine weitere zu untersuchende Frage betrifft die Therapieindikation und die Therapiedauer der medikamentösen Therapie bei inaktiv imponierenden Leberherden, die keine FDG-Mehrbelegung (FDG: Fluor-Desoxy-Glukose) zeigen, hinsichtlich der Morphologie in der Bildgebung wenig aggressiv wirken und häufig klein sind (<2 cm). Hier wären Biomarker wünschenswert, die das Risiko einer möglichen Progression aufzeigen [6].

Prognose der alveolären Echinokokkose ist bei adäquater Therapie gut

Zusammenfassend sollte bei einer zufällig entdeckten, morphologisch schwer einzuordnenden Leberläsion (vor allem in Süddeutschland als bekanntem Endemiegebiet von *E. multilocularis*) an eine alveoläre Echinokokkose gedacht und die entsprechende Diagnostik veranlasst werden (Echinokokken-Serologie, Schnittbild). Bei bildgebend suggestiven Befunden, jedoch negativer Serologie, kann die Diagnose nach einer Leberbiopsie immunhistochemisch gesichert werden, wofür auch ein zytologisches Präparat ausreichend ist. Die Prognose der alveolären Echinokokkose ist bei adäquater Therapie gut und die Vorstellung in einem Zentrum mit Erfahrung im Management dieser

seltenen Erkrankung empfehlenswert.

Dr. Beate Grüner, Comprehensive Infectious Diseases Center, Sektion Infektiologie und Klinische Immunologie, Zentrum für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm

Literatur

- Schweiger A, Ammann RW, Candinas D et al. Human alveolar echinococcosis after fox population increase, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 878–882
- Jorgensen P, an der Heiden M, Kern P et al. Underreporting of human alveolar echinococcosis, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 935–937
- Brunetti E, Kern P, Vuitton DA et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans; Writing Panel for the WHO-IWGE. *Acta Trop* 2010; 114: 1–16
- Grüner B, Kern P et al. Long-term follow-up of patients with alveolar echinococcosis in Germany. *Parasites* 2014; Abstrakt (accepted)
- Kern P. Clinical features and treatment of alveolar echinococcosis. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 505
- Barth TF, Herrmann TS, Tappe D et al. Sensitive and specific immunohistochemical diagnosis of human alveolar echinococcosis with the monoclonal antibody Em2G11. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1877
- Kern P, Wen H, Sato N et al. WHO classification of alveolar echinococcosis. Principles and application. *Parasitol Int* 2006; 55 (Suppl.): S283–287

Samstag, 24. Mai 2014

Parasitäre Lebererkrankungen
14:15–15:00 Uhr, Hörsaal Innere Medizin
(12:20–12:40 Uhr: Aktueller Stand und offene Fragen in der Behandlung der alveolären Echinokokkose)

Forum der Industrie

Sorafenib – bewährter Wirkstoff mit wachsender Bedeutung

Die 2006 erfolgte Einführung von Sorafenib (Nexavar®) zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (mRCC) hat zu einer deutlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse geführt [1]. Ein Jahr später wurde der Multikinaseinhibitor auch zur Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) zugelassen, wo er bis heute die einzige systemische Therapieoption ist. Dass die Entwicklung von Sorafenib damit jedoch keineswegs abgeschlossen ist, erläuterte Professor Dr. Dirk Jäger, Heidelberg, auf einem Symposium im Rahmen des 31. Deutschen Krebskongresses.

Dies gilt sowohl für die bisherigen Indikationen als auch für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte differenzierte Schilddrüsenkarzinom (DTC), bei dem die Zulassung von Sorafenib in Europa beantragt ist.

Reguläre Startdosis beim HCC von Vorteil

Zwei große nicht interventionelle Studien – GIDEON¹ und INSIGHT² – beleuchten den Einsatz von Sorafenib beim HCC im klinischen Alltag. In der globalen Studie GIDEON wurde die Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Dosierungsschemata von Sorafenib bei mehr als 3200 Patienten mit nicht resektablem HCC untersucht. „Hierbei zeigte eine Subgruppenanalyse von 1113 Patienten, dass Patienten mit einer Startdosis von 800 mg Sorafenib im Median länger leben als Patienten mit einer Startdosis

von 400 mg (12,1 vs. 9,4 Monate) [2]. „Eine Reduktion der Sorafenib-Startdosis von 800 auf 400 mg bei Patienten mit eingeschränkter Prognose ist demnach nicht erforderlich und scheint sogar nachteilig zu sein“, sagt Jäger. „Zudem war die mittlere Therapiedauer unter der höheren Dosierung mit 18 Wochen deutlich länger als unter der niedrigeren mit 13 Wochen – und das bei vergleichbaren Sicherheitsprofilen“, erläutert Jäger.

Wirksamkeit von Sorafenib bei HCC unabhängig von der Grunderkrankung

Die Ergebnisse der nationalen Studie INSIGHT (n = 778) belegen, dass Patienten mit HCC unabhängig von ihrer hepatischen Grunderkrankung von Sorafenib profitieren. Über alle HCC-Stadien lag das Gesamtüberleben im Median bei 15,8 Monaten. Im fortgeschritte-

nen BCLC-C-Stadium wurde ein medianes OS von 14,5 Monaten erzielt und im intermediären BCLC-B-Stadium sogar ein medianes OS von 25,1 Monaten [3]. „Neben diesen vielversprechenden Daten ergaben die Analysen der INSIGHT-Studie, dass sowohl Patienten über 65 Jahre als auch solche mit nicht alkoholischer Steatohepatitis oder Diabetes im Gesamtüberleben in ähnlicher Weise von dem Wirkstoff profitierten wie Patienten ohne diese Risikofaktoren“, fasst Jäger abschließend zusammen.

Literatur

- Escudier B et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–134
- Daniele B et al. ESMO 2013; Poster 2581
- Koschny R et al. ESMO 2013; P437

Quelle: nach Informationen der Bayer HealthCare AG, Leverkusen

¹ GIDEON = Global Investigation of therapeutic Decisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafenib

² INSIGHT = Internationale Studie mit Nexavar® zu Sicherheit und Wirkung im Rahmen der HCC Therapie

Therapie von Ösophagusvarizen

Wie ist der aktuelle Stand?



L. Goßner

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer Leberzirrhose liegen bei etwa der Hälfte der Patienten bereits Ösophagusvarizen vor. Bei etwa 30% aller Patienten mit Leberzirrhose ist eine obere gastrointestinale

Blutung, am häufigsten aus Ösophagusvarizen, die primäre Blutungsursache. Diese ist für den behandelnden Notfallendoskopiker eine therapeutische Herausforderung (Abb. 1), berichtet Prof. Liebwin Goßner, Karlsruhe.

Neben den Ösophagusvarizen müssen bei Patienten mit portaler Hypertension auch Fundusvarizen, eine hypertensive Gastropathie und peptische Ulzera als weitere, seltener potenzielle Blutungsquellen endoskopisch diagnostiziert und ausgeschlossen werden [1–4].

Akute Ösophagusvarizenblutung erfordert sofortige ÖGD

Grundsätzlich erfordert der Verdacht auf eine akute Ösophagus-

varizenblutung die sofortige Durchführung einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD). Bei Nachweis einer Ösophagusvarizenblutung sollte umgehend eine Ligaturtherapie erfolgen (Abb. 2), wodurch bei 70–95% der Patienten eine primäre Homöostase erreicht wird [4–7]. Alternativ kann auch, wie zum Beispiel bei blutenden Ligaturulzera, eine Sklerosierungstherapie erwogen werden (Abb. 3; Evidenzgrad I – 1A). Im Allgemeinen gibt es keine Kontraindikation für eine endoskopische Blutstillung, da die Ösophagusvarizenblutung lebensbedrohlich ist. In einigen Fällen ist eine intensivmedizinische Primärversorgung des Patienten notwendig. Wenn möglich, sollte bereits vor der Einleitung der endoskopischen Therapie eine medikamentöse Behandlung zur Senkung des Portaldrucks begonnen werden. Für diese Indikation stehen das Vasopressinanalogue Terlipressin oder Somatostatin und Somatostatinanaloga zur Verfügung [8].

Risiko für bakterielle Infektionen bei akuter Varizenblutung erhöht

Patienten mit akuter Varizenblutung haben ein hohes Risiko für

bakterielle Infektionen. Heute ist eine begleitende Antibiotikatherapie Standard, da bakterielle Infektionen im Zusammenhang mit einer Varizenblutung gerade unkontrollierte Blutungen und Rezidivblutungen signifikant erhöhen [9–10]. Zusätzlich können bei klinisch gesichertem Hämatin- oder Frischbluterbrechen magenentleerende Medikamente wie zum Beispiel Erythromycin zur Verbesserung der Übersichtlichkeit bei der Endoskopie intravenös verabreicht werden. Im Sonderfall einer Blutung aus Magenfundusvarizen ist die intravasale Injektion von Gewebekleber (Zyanoacrylat) zu empfehlen. Hier sollte in der Regel keine Ligatur oder Injektion von Sklerosierungsmitteln erfolgen (Evidenzgrad I – 2A) [11, 12].

Primärprophylaxe: Propranolol als Therapie der ersten Wahl

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer Leberzirrhose ist eine diagnostische ÖGD indiziert. Patienten mit stark blutungsgefährdeten Ösophagusvarizen (>5 mm Durchmesser, „red signs“) sollten primär prophylaktisch behandelt werden. Als medikamentöse Primärprophylaxe ist Propranolol die Therapie der

ersten Wahl (Evidenzgrad I – 1A). Bei Propranolol-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation sollten die vorgeschriebenen Ösophagusvarizen bei diesen Patienten endoskopisch ligiert werden [13].

Endoskopische Varizenligatur zur Rezidivblutungsprophylaxe

Nach akuter Varizenblutung ist eine Rezidivprophylaxe obligat. Die endoskopische Varizenligatur ist die Methode der ersten Wahl zur Rezidivblutungsprophylaxe und der endoskopischen Sklerosierungsbehandlung für diese Indikation eindeutig überlegen. Sollte im Einzelfall eine alleinige medikamentöse Rezidivblutungsprophylaxe durchgeführt werden, ist Propranolol die Therapie der Wahl. Shuntverfahren können dann eingesetzt werden, wenn trotz adäquater endoskopischer Rezidivprophylaxe erneute Blutungen nicht zu verhindern sind (Evidenzgrad I – 1A).

Komplikationsrate der endoskopischen Behandlung

Die Gesamtkomplikationsrate bei der wiederholten Ligatur- oder Sklerosierungstherapie liegt zwischen 20 und 40%. Zu den häufigsten – vorwiegend leichten



Abb. 1 Spritzende Ösophagusvarizenblutung.

– Komplikationen zählen Sklerosierungs-/Ligaturulzera (ca. 30%), Fieberreaktionen (10%), blutende Ösophagusulzera (5–10%), Ösophagusstenosen (5–10%) sowie Pleuraergüsse und pulmonale Komplikationen (5%). Letale Komplikationen treten bei 2–3% aller Patienten auf. Insgesamt ist die Komplikationsrate der Ligaturbehandlung im Vergleich zur Sklerosierungstherapie geringer [14].

Alternative Therapiemöglichkeiten der Ösophagusvarizenblutung

Neben der medikamentösen Therapie steht als Alternative der sogenannte transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) zur Verfügung. Shunts bewirken die effektivste portale Druckentlastung und reduzieren damit das Blutungsrisiko effektiver als lokale endoskopische Verfahren. Nachteilig ist die deutlich höhere Enzephalopathie-Rate. Metaanalysen der kontrollierten Studien haben keinen grundsätzlichen Über-

Rektumkarzinom

Einfluss operativer Techniken auf die Rezidivrate und das Überleben



M. Kornmann

Pro Jahr erkranken etwa 25 000 Menschen in Deutschland an einem Rektumkarzinom und die Hälfte stirbt an den Folgen der Erkrankung. Die flächendeckende Einführung der totalen mesorektalen Exzision (TME) als Standardoperationstechnik reduzierte die Lokalrezidivrate um mehr als 50% und führte zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose. Weitere Maßnahmen zur Qualitätsverbesserung wie chirurgisches Training sowie Aufarbeitung und Dokumentation der Resektionspräparate können helfen, die Ergebnisse weiter zu optimieren. Die Prognose des resektablen Rektumkarzinoms wird wesentlich von der Qualität der Chirurgie beeinflusst. Daher sollte die Rektumkarzinomchirurgie an spezialisierten Zentren erfolgen, konstatiert Prof. Marko Kornmann, Ulm.

flusst. Daher sollte die Rektumkarzinomchirurgie an spezialisierten Zentren erfolgen, konstatiert Prof. Marko Kornmann, Ulm.

Die Weltgesundheitsorganisation schätzt bis 2025 die Zahl der Krebsneuerkrankungen weltweit jährlich auf 20 Millionen. In 2012 waren es 14 Millionen, wobei Dickdarmkarzinome nach Bronchial- und Mamakarzinomen mit 1,4 Millionen Neuerkrankungen jährlich an dritter Stelle lagen. Fast die Hälfte der Dickdarmkarzinome betrifft dabei das Rektum. Fortschritte auf vielen Gebieten haben in den letzten Jahrzehnten die Prognose von Patienten mit Dickdarmkarzinomen verbessert, was zum Beispiel an einer Senkung der Sterberate in den USA um 3% von 2000–2009 erkennbar ist. Die Steigerung der Heilungsraten beim nicht fernmetastasierten Rektumkarzinom ist primär in der Einführung der von Heald und Stelzner propagierten TME begründet.

Wandel der chirurgischen Technik zur TME-Resektion

Die Muskelwand des Zökums und des Kolons sind aufgrund ihrer Lage im Abdomen fast vollständig von Peritoneum überzogen. Die Muskelwand des Rektums ist bis auf den obersten ventralen Abschnitt von einer teilweise mehrere zentimeterdicken Fettgewebeschicht umgeben, die von der sogenannten mesorektalen Hüllfaszie umschieden ist. Im perirektalen Fettgewebe befinden sich die regionären Lymphknoten und die versorgenden Gefäße. Bis in die 1990er Jahre wurden Rektumkarzinomresektionen häufig im Fettgewebe entlang der Muskelwand vollzogen. Lokalrezidivraten von 25–45% für das primär resektable Rektumkarzinom waren die Folge. Mit der flächendeckenden Einführung der

Rektumresektion in TME-Technik unter Mitnahme des kompletten perirektalen Fettgewebes und der Präparation in der Ebene der mesorektalen Hüllfaszie (Abb. 1) gelang für die primär resektablen Stadien eine Reduktion der Lokalrezidivraten von über 25 auf etwa 12% und eine Verbesserung der Prognose [1].

Kombination von TME mit neoadjuvanten Therapiekonzepten

Eine Kombination von TME mit neoadjuvanten Therapiekonzepten kann die Lokalrezidivrate nochmals halbieren. Ein zusätzlicher Nutzen neoadjuvanter Konzepte im Rahmen einer qualitätskontrollierten Chirurgie in TME-Technik hinsichtlich der Prognose konnte bisher jedoch nicht nachgewiesen werden. Somit ist die qualitätskontrollierte TME-Chirurgie für die Prognose von Patienten mit Rektumkarzinomen außerordentlich bedeutsam. Als Nebeneffekt der klareren und an den anatomischen Strukturen orientierten Präparation konnten auch funktionelle Langzeitschäden der Beckenorgane von 25% vor der Einführung der TME durch einen besseren Nervenerhalt auf 12% reduziert werden [1].

Qualität des Resektionspräparates

Als wichtiger Prognosefaktor wird die Qualität der TME und somit die

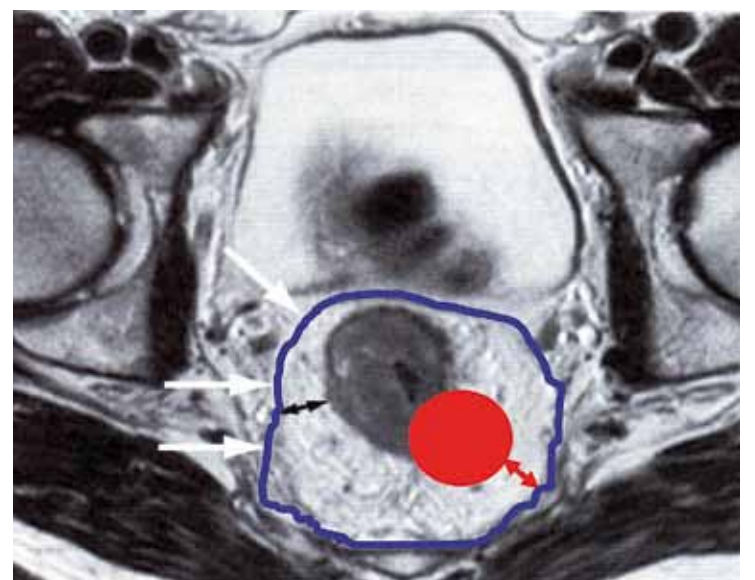


Abb. 1 Magnetresonanztomografie des Beckens mit Darstellung des Rektums und der mesorektalen Hüllfaszie (blau markiert mit weißen Pfeilen). Das mesorektale Fettgewebe ist unterschiedlich dick (schwarzer Doppelpfeil). Der minimale Abstand des Karzinoms (rot) zur Hüllfaszie ist ein wichtiger Prognosefaktor (roter Doppelpfeil).

Quelle: Prof. Dr. Marko Kornmann, Universitätsklinikum Ulm

Unversehrtheit der Hüllfaszie des Präparates angesehen, wie aus der holländischen Rektumkarzinomstudie und anderen Untersuchungen hervorging [2]. Einfache Qualitätskriterien hierfür sind die makroskopisch intakte, glänzende und spiegelnde Oberfläche des Präparates (Abb. 2). Ein zusätzlicher Test ist die Injektion von Blaulösung über die Arteria rectalis superior (Abb. 3). Bei TME-Qualität 1 ist die Hüllfaszie vollständig intakt und es tritt keine Blaulösung aus. Bei TME-

Qualität 2 ist sie punktuell offen, was an einzelnen Stellen zu Blauaustritt führt (Abb. 3), während bei TME-Qualität 3 die Hüllfaszie breit eingerissen ist. Dies hat einen flächigen Blauaustritt zur Folge.

Qualität der TME ist maßgeblich vom Chirurgen abhängig

Neuere Untersuchungen zeigen, dass Karzinome mit einem Abstand zur mesorektalen Hüllfaszie >1–2 mm ein deutlich niedrigeres Lokalrezidivrisiko und eine bes-



Abb. 2 Endoskopische Ligaturtherapie zur Eradikation von Ösophagusvarizen.

lebensunterschied zwischen lokal endoskopischer Therapie und TIPS-Therapie finden können [15, 16].

Neue Therapiemöglichkeiten bedürfen weiterer Evaluation

Neue Therapiemöglichkeiten wie der Einsatz eines hämostaseinduzierenden Pulvers (Hämospay) [16]

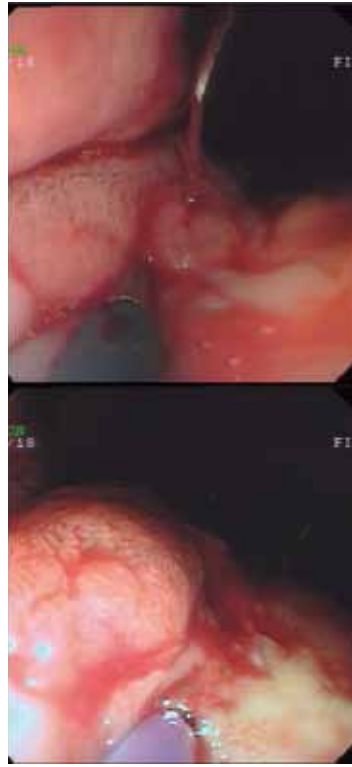


Abb. 3 Endoskopische Sklerosierungstherapie.

oder auch die EUS gezielte Applikation von Coils oder Zyanoacrylat [17] sowie neuere radiologische Methoden mittels eines Gelatineschwammes [18] bedürfen der weiteren Evaluation (EUS: endoskopischer Ultraschall). Bei absolutem Therapieversagen kann nach wie vor eine Ballontamponade erwogen [19] oder auch der sogenannte Danis-Varizen-Stent (Danis Stent™, Nicolai Medizintechnik GmbH, Langenhagen) eingesetzt werden [20].

Prof. Dr. Liebwin Goßner, Medizinische Klinik II, Städtisches Klinikum Karlsruhe

Literatur

- 1 Stiegmann GV, Goff JS, Sun JH et al. Endoscopic variceal ligation: an alternative to sclerotherapy. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 431–434
- 2 de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762–768
- 3 Sackmann M, Gerbes AL. Application of a multiple-band ligator in active variceal bleeding. *Endoscopy* 1996; 28: 533
- 4 Laine L. Management of actively bleeding esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 83–84
- 5 Stiegmann GV, Goff JS, Sun JH et al. Technique and early clinical results of endoscopic variceal ligation (EVL). *Surg Endosc* 1989; 3: 73–78
- 6 Hou MC, Lin HC, Kuo BI et al. Comparison of endoscopic variceal injection sclerotherapy and ligation for the treatment of esophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized trial. *Hepatology* 1995; 21: 1517–1522
- 7 Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND et al. Prevention and Management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922–938
- 8 Abid S, Jafri W, Hamid S et al. Terlipressin vs. octreotide in bleeding esophageal varices as an adjuvant therapy with endoscopic band ligation: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 617–623
- 9 Fernández J, Ruiz des Arbol L, Gómez C et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 131: 1049–1056
- 10 Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Telles-Avila F et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding – an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 509–518
- 11 Seewald S, Ang TL, Imazu H et al. A standardized injection technique and regimen ensures success and safety of N-butyl-2-cyanoacrylate injection for the treatment of gastric fundal varices (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 447–454
- 12 Binmoeller KF, Weilert F, Shah JN et al. EUS-guided transesophageal treatment of gastric fundal varices with combined coiling and cyanoacrylate glue injection (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1019–1025
- 13 Hung HH, Chang CJ, Hou MC et al. Efficacy of non-selective β -blockers as adjunct to endoscopic prophylactic treatment for gastric variceal bleeding: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2012; 56: 1025–1032
- 14 Saltzman JR, Arora S. Complications of esophageal variceal band ligation. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 185–186
- 15 Boyer TD, Haskal ZJ. American Association for the Study of Liver Diseases. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009. *Hepatology* 2010; 51: 306
- 16 Orloff MJ, Isenberger JJ, Wheeler HO et al. Randomized trial of emergency endoscopic sclerotherapy versus emergency portacaval shunt for acutely bleeding esophageal varices in cirrhosis. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 25
- 17 Holster IL, Poley JW, Kuipers EJ et al. Controlling gastric variceal bleeding with endoscopically applied hemostatic powder (Hemospray™). *J Hepatol* 2012; 57: 1397–1398
- 18 Romero-Castro R, Ellrichmann M, Ortiz-Moyano C et al. EUS-guided coil versus cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: a multicenter Study (with videos). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 711–721
- 19 Gwon DI, Ko GY, Yoon HK et al. Gastric varices and hepatic encephalopathy: treatment with vascular plug and gelatin sponge-assisted retrograde transvesous obliteration – a primary report. *Radiology* 2013; 268: 281–287
- 20 Bajaj JS, Ananthakrishnan S, Saeian K. Survey of attitudes of AASLD members toward balloon tamponade. *Hepatology* 2005; 41: 1435–1436
- 21 Dechêne A, El Fouly AH, Canbay A et al. Die Blutung steht – was nun? Selbst-expandierende Metallstents bei refraktärer Ösophagus-varizenblutung und als Teil multimodaler Therapiestrategien. *Endo heute* 2010; 23 – FV20

Samstag, 24. Mai 2014

Alkoholinduzierte Leberschäden und ihre Folgen
08:30–10:15 Uhr, Hörsaal Innere Medizin
(09:10–09:30 Uhr: Aktueller Stand zur Therapie von Ösophagusvarizen)



Abb. 2 Anteriores Rektumresektat mit glänzender und unversehrter mesorektaler Hüllfaszie.

Quelle: Prof. Dr. Marko Kornmann, Universitätsklinikum Ulm

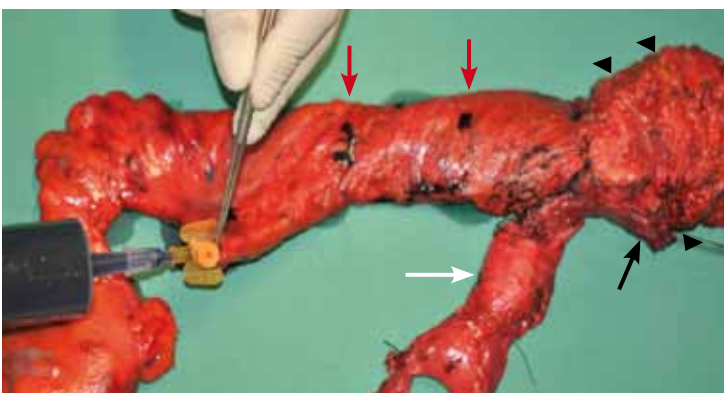


Abb. 3 Multiviscerales Resektat bei T4-Rektumkarzinom als hintere Exenteration unter Mitnahme des Uterus (weißer Pfeil) und der Vaginahinterwand (schwarzer Pfeil). Die Blauprobe durch Injektion von Methylenblau über die A. mesenterica inferior zeigt nur punktuell (rote Pfeile) einen Austritt. Zudem erkennt man gut den weiten extralevatorischen Gewebesaum (schwarze Pfeilspitzen) nach abdominoperinealer Resektion ohne sanduhrförmige Einschnürung im muskulären Beckenbodenbereich.

Quelle: Prof. Dr. Marko Kornmann, Universitätsklinikum Ulm

sere Prognose aufweisen als Tumoren mit geringerem Abstand, also mit einem sogenannten zirkumferenziellen Resektionsrand <math><1-2\text{ mm}</math>. Die Qualität der TME ist maßgeblich vom Chirurgen abhängig, wird jedoch auch vom Situs mitbestimmt. In einer größeren Untersuchung waren die TME-Qualität 1 und 2 mit einem rezidivfreien 3-Jahres-Überleben von

91% assoziiert; das der TME-Qualität 3 lag lediglich bei 77% [2].

Optimierung der TME-Technik

Die Optimierung der TME-Technik kann durch ein unmittelbares Feedback des Chirurgen am OP-Tisch anhand der durchgeführten Blauprobe erfolgen. Darüber hinaus haben chirurgische Trainingsprogramme in Holland und Skan-

dinavien eindrucksvoll bewiesen, dass durch diese Maßnahmen die Lokalrezidivraten und die Prognose der Patienten verbessert werden können [3]. Als Nebeneffekt der Trainingsprogramme konnte ebenfalls häufiger eine Operation mit Darmkontinuitäts- und Sphinktererhalt durchgeführt werden. Hinsichtlich der Lokalrezidivraten sind allerdings immer noch die tiefen Rektumkarzinome (0–6 cm ab Anokutanlinie) als problematisch einzustufen. Diese weisen auch unter Anwendung der TME-Technik und multimodaler Therapien die höchsten Rezidivraten auf.

Extralevatorische abdominoperineale Exzision plus TME

Bei der Durchführung der weiten extralevatorischen abdominoperinealen Exzision konnte gezeigt werden (vgl. Abb. 3), dass durch die Anwendung der von Holm propagierten Technik in Kombination mit der TME der zirkumferenzielle Resektionsrand und die intraoperative Perforation im Vergleich zur gewöhnlichen abdominoperinealen Exzision von 50 auf 20% und von 28 auf 8% reduziert wurden. Hierdurch sind zukünftig auch Verbesserungen bezüglich des Lokalrezidivs des tiefen Rektumkarzinoms zu erwarten, auch wenn lokale postoperative Komplikationen wie Wundheilungsstörungen häufiger beschrieben sind [4].

Minimalinvasive Techniken

Rektumresektionen in TME-Technik können ebenfalls laparoskopisch oder laparoskopisch assistiert durchgeführt werden. Die technischen Voraussetzungen sind in spezialisierten Zentren gegeben. Die Patienten profitieren im unmittelbaren postoperativen Verlauf in Bezug auf die Schmerzmedikation, das Ingaugkommen der Darmtätigkeit und des Krankenhausaufenthaltes sowie vom geringeren Auftreten von Hernien und Verwachsungen. Hinsichtlich des onkologischen Langzeitergebnisses liegen jedoch derzeit noch wenige Daten vor. Somit sind Aussagen über die Rezidivraten und die Prognose momentan nur eingeschränkt möglich.

Fazit und Ausblick: Rezidivraten können weiter verbessert werden

Die Etablierung der TME-Technik als Standard der Rektumkarzinomchirurgie führte zu einer Reduktion der Lokalrezidivraten und zu einer Verbesserung der Prognose. Durch Qualitätskontrollen und chirurgisches Training können die Rezidivraten weiter verbessert werden. Da die Prognose des Rektumkarzinoms wesentlich von der Qualität der Chirurgie beeinflusst wird, sollte die Rektumkarzinomchirurgie an spezialisierten Zentren erfolgen. Zukünftig werden immer häufiger minimalinvasive

Techniken mit dem Vorteil der rascheren postoperativen Rekonvaleszenz eingesetzt werden. Hier fehlen allerdings noch solide Daten zum onkologischen Outcome und zu Subgruppen, die davon profitieren können.

Prof. Dr. Marko Kornmann, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Literatur

- 1 Link KH, Kornmann M, Bittner R et al. [Quality criteria for treatment of colorectal cancer. From a surgeon's viewpoint]. *Chirurg* 2010; 81: 222–230
- 2 Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26: 303–312
- 3 Martling AL, Holm T, Rutqvist LE et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000; 356: 93–96
- 4 Martijnse IS, Dudink RL, West NP et al. Focus on extralevator perineal dissection in supine position for low rectal cancer has led to better quality of surgery and oncologic outcome. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 786–793

Freitag, 23. Mai 2014

Kolorektales Karzinom – Diagnostik und Therapie
11:10–12:30 Uhr, Hörsaal Innere Medizin
(11:50–12:10 Uhr: Einfluss operativer Techniken auf die Rezidivrate und das Überleben beim Rektumkarzinom)

Rektumkarzinom

Bestrahlen wir zu viel?



J. Köninger

In den letzten Jahren haben sich bei der Behandlung des Rektumkarzinoms erhebliche Fortschritte ergeben. Eine konsequente interdisziplinäre Betreuung der Patienten in entsprechenden Tumorboards führt zur Individualisierung der Therapie unter Ausschöpfung aller chirurgischen sowie chemo- und strahlentherapeutischen Möglichkeiten. In letzter Zeit wird die Rolle der Strahlentherapie bei lokal begrenzten Rektumkarzinomen und positivem Lymphknotenstatus diskutiert, berichtet Prof. Jörg Köninger, Stuttgart.

In den letzten beiden Dekaden haben sich bei der Behandlung des Rektumkarzinoms erhebliche Fortschritte ergeben. Die totale mesorektale Exzision (TME) basiert auf der grundlegenden Vorstellung, dass die Organe des kleinen Beckens unterschiedlicher embryonaler Herkunft und daher in unterschiedlichen, anatomisch klar definierten Kompartimenten untergebracht sind.

Organe des kleinen Beckens in klar definierten Kompartimenten untergebracht
In grundlegenden Arbeiten wurde diese Idee vom Bonner Anatomen Friedrich Stelzner bereits in den 1950er Jahren aufgebracht. So spricht Stelzner vom sogenannten somatischen Individuum im kleinen Becken, mit dem er die Urogenitalorgane meint, sowie dem viszeralen System im kleinen Becken, dem Rektumschlauch mit



Abb. 1 Rektumresektat.

Quelle: Prof. Dr. Jörg Köninger, Klinikum Stuttgart

umgebendem Fettgewebe und den darin enthaltenen, zu ebendiesem Organsystem gehörenden Lymphknoten [1]. Der entscheidende und für die chirurgische Strategie wesentliche Teil dieser Überlegungen besteht darin, dass die beiden Organsysteme aufgrund ihrer unterschiedlichen embryonalen Herkunft von klar definierten und chirurgisch zuverlässig zu präparierenden Hüllfasziaschichten und Grenzlamellen umgeben sind.

TME zeichnet sich durch ausgesprochene Kontrolliertheit aus

Dem englischen Chirurgen Heald [2] gebührt der Verdienst, diese Gedanken konsequent weitergedacht und eindrucksvoll in das chirurgische Wirken umgesetzt zu haben. Durch die Präparation in anatomisch definierten blutleeren Schichten zeichnet sich die TME durch eine ausgesprochene Kontrolliertheit aus mit minimalem Blutverlust, maxi-

maler Radikalität und Schonung des für die korrekte Beckenboden-, Blasen- und Sexualorganfunktion elementar wichtigen vegetativen Nervenplexus im kleinen Becken. Ganz entscheidend ist, dass im Unterschied zur konventionellen Operation die Präparation des Rektums und der dazugehörigen Lymphknoten bis unmittelbar an den Beckenboden heran kontrolliert durchgeführt werden kann, sodass auch sehr tief sitzende Tumoren knapp oberhalb des Schließmuskels kontinenzerhaltend operiert werden können (Abb. 1). Die Amputation des Rektums mit Anlage eines dauerhaften Kolostomas ist nur indiziert, wenn der Tumor den Schließmuskel oder Beckenboden infiltriert. Obgleich mit dieser Technik auch sehr tief sitzende Tumoren operiert werden, wurde das Lokalrezidivrisiko von historisch 20-40%

Chemotherapie bei kolorektalem Karzinom 2014

Therapeutisches Repertoire erweitert sich kontinuierlich



T. Seufferlein

Die Chemotherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mKRR) hat sich in den letzten 10 Jahren deutlich gewandelt. Neue Medikamente eröffneten neue Therapiemöglichkeiten in mehreren Linien und neue Strategien wie die Lebermetastasenresektion eine Chance auf eine Heilung oder zumindest auf Langzeitremission der Tumorerkrankung im metastasierten Stadium, berichtet Prof. Thomas Seufferlein, Ulm.

Durch die Verfügbarkeit neuer Substanzen wurde intensiv über ihren optimalen Einsatz nachgedacht. So wurde erstmals 2008 in der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ das Konzept einer an klinischen und tumorbiologischen Parametern orientierten Zuordnung von Patienten mit mKRR zu bestimmten Gruppen vorgeschlagen. Diese Einteilung wurde von der European Society for Medical Oncology (ESMO) im Jahr 2012 übernommen. Es werden 4 Gruppen unterschieden (Tab. 1). Allerdings sind die Kriterien, insbesondere bei Patienten der Gruppe 3, die etwa 2 Drittel der Patienten mit mKRR ausmacht, nicht immer einfach zu definieren (Tab. 2).

Patientenalter als eindeutiges Kriterium
Ein eindeutiges Kriterium ist das Alter der Patienten. Ältere Patienten wünschen durch Komorbidität, aber auch durch die eigene Lebensplanung bedingt, häufiger eine wirksame Therapie bei Erhaltung einer guten Lebensqualität. Hier zeigte die AVEX-Studie, die überwiegend bei älteren Patienten durchgeführt wurde, dass in der Erstlinientherapie die Kombination aus Capecitabin und Bevacizumab deutlich effektiver ist als die Monotherapie mit Capecitabin bei guter Verträglichkeit der Kombination (mittleres progressionsfreies Überleben [mPFS] Kombination 9,1 vs. 5,1 Monate Monotherapie; Hazard Ratio [HR] 0,53; Tumoransprechen: 19,3 vs. 10%; $p < 0,042$; [1]).

Was spricht gegen eine sequenzielle Therapiestrategie?
Gegen die für die Gruppe 3 vorgeschlagene sequenzielle Therapiestrategie spricht die Tatsache, dass pro Therapielinie etwa 20-30% der Patienten für eine weitere Therapie verloren gehen, das heißt diese Patienten erhalten keine weiteren Therapielinien mehr. Erhalten Patienten nach einer Monotherapie bei Progress aktivere Therapieschemata, kommt zudem die Toxizität dieser Schemata in einer Phase des Krankheitsprogresses zum Tragen, das heißt wenn der Allgemeinzustand des Patienten tumorbedingt möglicherweise schlechter wurde. Neben der Einteilung in Therapiegruppen hat sich daher eine weitere Therapiestrategie etabliert. Hier wird mit einer intensive(re)n Therapie als Induktionstherapie begonnen. Diese wird anschließend auf eine Erhaltungs-

therapie deeskaliert und bei Tumorprogress wieder intensiviert.

Welche Konzepte eignen sich nun als Induktionstherapie?

Von der italienischen Arbeitsgruppe um A. Falcone wurde eine Dreifachchemotherapie, das sogenannte FOLFOXIRI-Protokoll, vorgeschlagen. Mit dieser Therapie wird ein mPFS von 9,1 Monaten und ein mittleres Gesamtüberleben (mOS) von 22,6 Monaten erreicht [2]. Ob durch Kombination von FOLFOXIRI mit Bevacizumab diese Zahlen signifikant verbessert werden können, ist aktuell unklar, da ein direkter Vergleich fehlt. Das berichtete mPFS liegt jedoch für FOLFOXIRI plus Bevacizumab bei eindrucksvollen 12,1 Monaten.

Direkter Vergleich von Kombinationschemotherapien

Für den direkten Vergleich von Kombinationschemotherapien wie dem FOLFIRI-Protokoll in Kombination mit dem anti-EGFR-Antikörper (EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor) Cetuximab oder dem anti-VEGF-Antikörper (VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) Bevacizumab gab es bis vor Kurzem keine Daten. Die aktuelle FIRE-3-Studie der FIRE- und der AIO-Studiengruppen (AIO: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie) führte diesen Vergleich mit dem primären Endpunkt Tumoransprechen und den sekundären Endpunkten PFS und OS durch. Die Studie und ihre Auswertung mussten aufgrund der Erkenntnisse zur Nichtwirksamkeit von anti-EGFR-Antikörpern bei Tumoren mit zunächst K-Ras-, dann aber auch

N-Ras-Mutationen mehrfach modifiziert werden.

Ergebnisse der FIRE-3-Studie

Bei der reinen Auswertung von Patienten, die einen K-Ras-Wildtypstatus im Exon 2 ihres Tumors hatten, zeigte sich im primären Endpunkt (Tumoransprechen) in der „Intention-to-treat“-Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen der FOLFIRI-Cetuximab- und der FOLFIRI-Bevacizumab-Gruppe. Auch das mPFS war in beiden Armen identisch. Unterschiedlich war allerdings das mediane Überleben der Patienten mit einem Vorteil von 3,5 Monaten zugunsten des Cetuximab-Arms. Dieser Vorteil erhöhte sich auf 7,5 Monate (HR 0,70), wenn alle Tumoren mit Mutationen in den K-Ras-Exons 2, 3 und 4 und in den Exons 2, 3 und 4 von N-Ras aus der Analyse ausgeschlossen wurden



Quelle: Fotolia; photowoman

[3]. Den Unterschied zwischen mPFS (keine Differenz zwischen den Armen) und mOS (bis zu 7,5 Monaten Differenz zwischen den Armen) erklären die Autoren damit, dass die Bestimmung des Tumoransprechens nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) das wahre Ausmaß der

Tab. 1 Gruppeneinteilung bei klinischer Stratifizierung von Patienten mit mKRR (nach [8]).

Gruppe	Klinisches Bild	Therapieziel	Therapieintensität
0	klar resektable Leber- +/- Lungenmetastasen	• Kuration, Senkung des Rezidivrisikos	keine oder mäßig
1	potenziell sekundär resektable Leber- +/- Lungenmetastasen	• maximale Tumolvolumenreduktion	aktivste verfügbare Kombinationen
2	multiple Metastasen mit • raschem Progress • symptomatischer Tumorerkrankung +/- oder Risiko schneller Verschlechterung des Allgemeinzustandes • bei geringer Komorbidität	• Tumolvolumenreduktion sobald wie möglich • zumindest Kontrolle des Tumorstadiums	aktive Kombinationen
3	multiple Metastasen ohne • Option für eine Resektion • Symptome oder Risiko der raschen Verschlechterung oder bei • schwerer Komorbidität	• Verhinderung von Progress • Tumolvolumenreduktion weniger relevant • geringe Toxizität/ gute Lebensqualität	• „watchful waiting“ • sequenzielle Therapie, d. h. Beginn mit Monotherapie oder wenig toxischer Doublette • selten Dreifachtherapie

auf realistisch unter 5% in erfahrenen Kliniken gesenkt [3].

Reduktion der Lokalrezidivrate verlängert Überleben nicht

Den Leitlinien entsprechend werden alle Rektumkarzinome im mittleren und distalen Rektumdrittel, die mindestens eine Infiltration der Submukosa (T3) und/oder Lymphknotenmetastasen aufweisen, im Sinne einer neoadjuvanten Strahlenchemotherapie vorbehandelt. Die Rationale dieser Behandlung besteht in einer Verringerung der Lokalrezidivrate und einer Verlängerung des Überlebens der Patienten, wobei der überwiegende Teil der zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Studien noch aus einer Zeit stammt, in der die Zuverlässigkeit und die Konsequenz der Durchführung der TME berechtigterweise angezweifelt wurden. Tatsächlich führt insbe-

sondere die präoperative Strahlentherapie zu einer deutlichen Reduktion der Lokalrezidivrate resezierter Rektumkarzinome, wobei diese Reduktion umso größer ist, je unkontrollierter der Chirurg operiert hat. Der ganz entscheidende Punkt ist jedoch, dass die Reduktion der Lokalrezidivrate trotz Nachbeobachtungszeiten von zwischenzeitlich mehr als 10 Jahren zu keiner Verlängerung des Überlebens der Patienten führt [4].

Indikation muss in jeweiligen Tumorboards individuell diskutiert werden

Die Nebenwirkungen der neoadjuvanten Strahlenchemotherapie sind dabei jedoch nicht unerheblich [5]. Ein Teil der Patienten leidet nach dem Verlust des Kontinenzorgans ohnehin schon unter einer mehr oder weniger ausgeprägten Einschränkung der Lebensqualität im Sinne eines post-

anterioren Resektionssyndroms, bestehend aus der Trias fraktionierte Stuhleerung, imperativer Stuhldrang und Inkontinenz. Unterschiedliche Studien zeigen zuverlässig, dass insbesondere die Strahlenkomponente der (neo-) adjuvanten Therapie diese Funktionseinschränkung erheblich verstärkt. In Verbindung mit der oben genannten Tatsache, dass die Strahlentherapie zu keiner nachweisbaren Verlängerung des Überlebens führt, muss die Indikation in den jeweiligen Tumorboards individuell diskutiert werden.

Unterschiedliche wissenschaftliche Studien sind wegweisend

Wegweisend in dieser Diskussion sind unterschiedliche wissenschaftliche Studien, im Rahmen derer die Indikation zur neoadjuvanten Therapie nicht formalistisch ab einem gewissen Tumor-

stadium (T3 N+) gestellt wird, sondern individuell auf der Basis subtiler MRT- und Endosonografie-Diagnostik. Entscheidend ist nicht das formale Tumorstadium, sondern der in der MRT des Beckens sehr gut darstellbare Abstand des Tumors von der mesorektalen Hüllfaszie (<1 mm) sowie die Invasionstiefe des Tumors in das Mesorektum (<5 mm). Wenn hier also entsprechende Kriterien erfüllt sind, was in der Tumorkonferenz gemeinsam diskutiert werden muss, kann in Einzelfällen auf eine neoadjuvante Therapie verzichtet werden.

Prof. Dr. Jörg Königer, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart

Literatur

1 Stelzner F. Über 50 Jahre persönliche Erfahrungen mit der Radikaloperation des Rektumkarzinoms. In: Büchler MW, Heald RJ, Maurer CA, Ulrich B (Hrsg.). Rektumkarzinom: Das

Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision. Basel: Karger; 1995
 2 Heald RJ. Et al., The 'Holy Plane' of rectal surgery. J R Soc Med 1988; 81: 503-508
 3 Taylor FG, Quirke P, Heald RJ et al. One millimetre is the safe cut off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer. Br J Surg 2011; 98: 872-879
 4 Rahbari NN, Elbers H, Askoxyklakis V et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Surg Oncol 2013; 20: 4169-4182
 5 Bruheim K, Guren MG, Skovlund E et al. Late side effects and Quality of life after radiotherapy for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76: 1005-1011

Freitag, 23. Mai 2014

Kolorektales Karzinom – Diagnostik und Therapie
 11:10–12:30 Uhr, Hörsaal Innere Medizin
 (11:30–11:50 Uhr: Kritische Betrachtung der Bestrahlung bei Rektumkarzinom)



Tumolvolumenreduktion im jeweiligen Arm nicht widerspiegelt. Ein Progress im Cetuximab-Arm könnte von einem viel geringeren Tumolvolumen ausgehen als ein Progress im Bevacizumab-Arm, womit der Überlebensunterschied erklärt sein könnte. Tumormetriemrien zur Überprüfung dieser Hypothese werden aktuell durchgeführt.

Patienten mit Ras-Mutation sollen keinen anti-EGFR-Antikörper erhalten

Die Daten der FIRE-3-Studie werden durch eine randomisierte Phase-2-Studie bestätigt, in der

FOLFOX mit Panitumumab oder Bevacizumab kombiniert wurde. Auch in dieser Studie, der sogenannten PEAK-Studie, war bei Patienten mit Ras-Wildtyp-Tumoren der Arm mit dem anti-EGFR-Antikörper dem Arm mit dem anti-VEGF-Antikörper überlegen (der Effekt war jedoch statistisch nicht signifikant; [4]). Damit lässt sich festhalten, dass durch die Bestimmung aller Ras-Mutationen im Tumor eine bessere Auswahl von Patienten mit mKRK für eine anti-EGFR-Therapie möglich ist. Eventuell wandelt sich damit die Eigenschaft von Ras als negativem Prädiktor (keine Wirkung von anti-

EGFR-Antikörpern, wenn im Tumor mutiert) zu einem positiven Prädiktor (sehr gute Wirksamkeit von anti-EGFR, wenn Wildtyp im Tumor). Weiteren Aufschluss zu dieser Fragestellung wird die CALGB-Studie geben, die wahrscheinlich im Juni 2014 auf dem ASCO vorgestellt wird. Bereits jetzt ist klar, dass Patienten mit einer Ras-Mutation im Tumor keinen anti-EGFR-Antikörper erhalten sollen.

Erhaltungstherapie oder Therapiepause nach Induktionstherapie?

Nach einer Induktionstherapie stellt sich die Frage nach der optimalen Erhaltungstherapie. Zur Frage, ob überhaupt eine Erhaltungstherapie erfolgen soll oder eine komplette Therapiepause nicht ebenso gerechtfertigt ist, hat die holländische CAIRO-3-Studie erste Ergebnisse geliefert. Die Studie zeigte, dass die Kombination von Bevacizumab plus Capecitabin als Erhaltungstherapie im Vergleich zu einer reinen Beobachtung das PFS bis zum Tumorprogress und das PFS nach der Reinduktion mit CAPOX plus Bevacizumab verlängert. Zur Frage, ob eine Monotherapie mit Bevacizumab eventuell auch ausreichend ist, wird die AIO-KRK-0207-Studie in Kürze Ergebnisse liefern.

Unterschiedliche Therapiekonzepte in der Zweitlinie möglich

Nach Progress sind in der Zweitlinie unterschiedliche Therapiekonzepte möglich. Die TML-Studie unter der Federführung der AIO zeigte, dass bei Progress unter der Kombination aus einer Chemo-

therapie und Bevacizumab die Weiterführung der Bevacizumab-Therapie bei Änderung der Chemotherapie das Überleben der Patienten signifikant verlängert [5]. Alternativ kann als etwas breiteres antiangiogenetisches Konzept in der Zweitlinie auch Aflibercept in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt werden [6]. Für die Drittlinientherapie steht mit dem Multikinaseinhibitor Regorafenib erstmals ein sogenanntes „small molecule“ als Monotherapie zur Verfügung. Mit Regorafenib konnte in der CORRECT-Studie das mediane Überleben um 1,4 Monate (HR 0,77) bei Patienten mit chemotherapierefraktärem mKRK verlängert werden [7].

Therapie des mKRK wird immer differenzierter

Die Therapie des mKRK wird immer differenzierter. Wir bewegen uns von bloßen Therapielinien hin zu Behandlungsphasen unterschiedlicher Intensität und von klinischer Stratifizierung der Patienten hin zu einer zunehmend molekularen Stratifizierung des Tumors. Dabei wird die Qualitätssicherung der molekularen Diagnostik zunehmend bedeutsam. Erfreulich ist, dass sich das therapeutische Repertoire für das mKRK kontinuierlich erweitert, und dies auch für Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung.

Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm

Literatur

1 Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously un-

treated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 1077-1085
 2 Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III Trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol 2007; 25: 1670-1676
 3 Heinemann V et al. Survival benefit observed with cetuximab in Ras wild-type colorectal cancer. ESMO 2013
 4 Schwartzberg LS et al. J Clin Oncol 2013; 30 (Suppl. 34): 446
 5 Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 29-37
 6 Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 2012; 30: 3499-3506
 7 Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013; 381: 303-312
 8 Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 2012; 23: 2479-2516

Freitag, 23. Mai 2014

Kolorektales Karzinom – Diagnostik und Therapie
 11:10–12:30 Uhr, Hörsaal Innere Medizin
 (12:10–12:30 Uhr: Chemotherapie bei kolorektalem Karzinom)

Tab. 2 Bewertung der Kriterien für die Gruppenzuordnung von Patienten mit mKRK.

Kriterium	beurteilbar	unsicher	nicht beurteilbar
potenziell sekundär resektabel		x	
Patient verträgt intensive Chemotherapie		x	
Patient kann Operation tolerieren	x	x	
aggressive Tumordynamik		x	x (up front)
„fortgeschrittene Erkrankung“		x	
„drohende Symptome“		x	
Alter	x		

Früherkennung kolorektaler Karzinome

Wie ist der derzeitige Stellenwert der (virtuellen) Koloskopie?



J. F. Riemann



M. Ebert

Das Kolonkarzinom gehört in der westlichen Welt zu den häufigsten metastasierenden Tumoren. In Deutschland erkrankten in 2010 33 800 Männer und 28 620 Frauen neu, 13 489 Männer und 12 510 Frauen starben an dieser Erkrankung [1]. Seit 2002 gibt es für die Versicherten ein opportunistisches bimodales Darmkrebs-screening, das aus dem Guajak basiertern fäkalen okkulten

Bluttest (g-FOBT) ab dem 50. Lebensjahr und der Koloskopie ab dem 55. Lebensjahr besteht. Die Koloskopie kann bei unauffälliger Erstuntersuchung nach 10 Jahren wiederholt werden, der g-FOBT wird ab dem 55. Lebensjahr 2-jährlich durchgeführt, berichten Prof. Jürgen F. Riemann, Ludwigshafen, und Prof. Matthias Ebert, Mannheim.

Das Zentralinstitut für die Kasernenärztliche Versorgung begleitet die Vorsorgekoloskopien, die nach klaren Qualitätskriterien durchgeführt werden müssen – seit ihrer Einführung wissenschaftlich. In einer 10-jährigen Bilanz konnten Altenhofen et al. zeigen, dass analog zu Daten aus den Vereinigten Staaten bei einer asymptomatischen Bevölkerung ohne Risiko in etwa 1% Karzinome und in etwa 6–7% fortgeschrittene Adenome gefunden wurden [2]. Die Karzinome fanden sich zu 2

Dritteln in den günstigen UICC-Stadien I und II (UICC: Union for International Cancer Control), die mit einer sehr guten Prognose verbunden sind.

Darmspiegelung ist eine weitgehend sichere Methode

Bereits 2010 konnten Brenner et al. anhand der vorliegenden Daten hochrechnen, dass bis zu diesem Zeitpunkt über 100 000 Karzinome verhindert und etwa 50 000 frühzeitig entdeckt und damit kurativ behandelt werden konnten



[3]. Amerikanische Daten machen deutlich, dass 20 Jahre nach konsequenter Polypektomie gegenüber einer Kontrollgruppe ein um die Hälfte verringertes Risiko zu verzeichnen ist, an Darmkrebs zu sterben. Entgegen der weitverbreiteten Furcht vor dieser invasiven Maßnahme liegt die Gesamtkomplikationsrate mit 2,1 Ereignissen pro 1000 Koloskopien in den ganzen Jahren auf ähnlichem Niveau (Blutungen 1,3/1000; kardiopulmonale Probleme 0,4/1000; Perforationen 0,2/1000). Die Daten zeigen, dass die Darmspiegelung eine weitgehend sichere Methode ist.

Teilnahme am Screening kann deutlich erhöht werden

Die gesetzliche Regelung hin zu einem bundesweit organisierten Einladungsverfahren analog zum Mammascreeing durch das Krebsfrüherkennungsregistergesetz (KFRG) lässt erwarten, dass die nur

mäßige Teilnahme am Darmkrebs-screening, insbesondere an der Koloskopie (18% der Männer, 20% der Frauen in 10 Jahren), deutlich gesteigert werden kann, wie in anderen europäischen Ländern gezeigt.

Virtuelle Kolonografie besitzt eine sehr gute Datenlage

Die virtuelle Kolonografie, die sich insbesondere als CT-Kolonografie in den Vereinigten Staaten etabliert hat, besitzt eine sehr gute Datenlage. Die Zuverlässigkeit dieses bildgebenden Verfahrens ist eindeutig. Aus Gründen der Strahlenexposition darf diese Methode zumindest in Deutschland jedoch nicht zum Screening eingesetzt werden. Sie hat ihren Stellenwert dort, wo eine Koloskopie nicht komplett durchführbar ist, beispielsweise bei einer Stenose, oder wenn ein Patient diese Methode speziell wünscht. Die MR-Kolonografie ist methodisch und hinsichtlich der Auflösung derzeit noch im Stadium der Entwicklung. Erste Daten sind vielversprechend. Bei Vorliegen entsprechender Studien wäre sie eine denkbare Alternative als nichtinvasive Bildgebung, da hier die Strahlenexposition fehlt.

Prof. Dr. Jürgen F. Riemann, Vorstandsvorsitzender der Stiftung LebensBlicke, Ludwigshafen; Prof. Dr. Matthias Ebert, Direktor der II. Medizinischen Klinik, Universitätsmedizin Mannheim

Literatur

- 1 Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausg. Berlin; 2013
- 2 Altenhofen L, El Mahi C, Weber A et al. Abschlussbericht 2012 und Rückblick auf 10 Jahre Früherkennungs-Koloskopie in Deutschland. Sitzung des Wissenschaftlichen Beirats „Früherkennungs-Koloskopie“. Berlin; 2013 und Schäfer M, Altenhofen L, Graf von Stillfried D. Darmkrebsprävention: Teilnehmeraten stagnieren – mehr Information erforderlich. Dtsch Arztebl 2012; 109: A-528/B-452/C-448
- 3 Brenner H, Altenhofen L, Hoffmeister M. Zwischenbilanz der Früherkennungs-Koloskopie nach 8 Jahren: Eine Hochrechnung und erste Ergebnisse. Dtsch Arztebl 2010; 107: 753–759

Freitag, 23. Mai 2014

Kolorektales Karzinom – Diagnostik und Therapie
11:10–12:30 Uhr, Hörsaal Innere Medizin
(11:10–11:30 Uhr: Stellenwert der Koloskopie / virtuellen Koloskopie bei der Früherkennung kolorektaler Karzinome)

Alkoholinduzierte Leberschäden und ihre Folgen

Welche therapeutischen Optionen gibt es bei fortgeschrittener Leberzirrhose?



U. M. Lauer



N. P. Malek

Der übermäßige Konsum von Alkohol ist mit zahlreichen Leberschädigungen verbunden. Hierzu zählen in erster Linie die alkoholische Fettlebererkrankung (mit oder ohne Steatohepatitis), die alkoholische Hepatitis und – nach längerem Verlauf – insbesondere die äthylische Leberzirrhose sowie auf deren Boden das hepatozelluläre Karzinom (HCC), berichten Prof. Ulrich M. Lauer und Prof. Nisar P. Malek, Tübingen.

Bei Erstdiagnose einer äthylischen Hepatopathie ist eine sofortige Alkoholabstinenz einzufordern, um eine rasche Stabilisierung der Leberfunktion zu erzielen. Tritt trotz nachhaltiger Karenz eine termi-

nale Leberinsuffizienz beziehungsweise ein HCC auf, kann als Ultima ratio eine Lebertransplantation erforderlich werden.

Erhöhtes Risiko für eine Leberzirrhose bei ≥ 30 g Alkohol pro Tag

Ein Konsum von ≥ 30 g Alkohol pro Tag ist mit einem erhöhten Risiko für eine Leberzirrhose assoziiert [1]. In aller Regel verläuft die durch einen übermäßigen Alkoholkonsum verursachte Leberschädigung zunächst asymptomatisch, sodass Patienten aufgrund des Fehlens von eindeutigen „Alarmzeichen“ ihren schädlichen Alkoholenuss und den damit verbundenen Lifestyle über Jahre hinweg fortsetzen. Dementsprechend sind bei Routinekontrollen auffallende erhöhte Leberwerte häufig einer der wenigen Ansatzpunkte für eine frühzeitige Erkennung und Intervention.

Strikte Alkoholkarenz als Sofortmaßnahme

Als Sofortmaßnahme sollte eine strikte Alkoholkarenz verordnet werden, deren Einhaltung neuerdings über die Bestimmung des mehrtägig stabilen Alkoholabbauproduktes Ethylglukuronid (EtG) im Urin in einfacher Weise objektiviert werden kann [2]. Normalisieren sich die Leberwerte unter Alkoholkarenz vollständig, kann davon ausgegangen werden, dass

die wesentliche Noxe identifiziert wurde und erfolgreich kontrolliert wird. Wird der schädliche Alkoholkonsum allerdings trotz aller Bemühungen fortgesetzt, müssen auch anderweitige Organschädigungen und damit verbundene Karzinomrisiken (an Speiseröhre, Magen, Darm, Bauchspeicheldrüse, Gehirn) mitberücksichtigt werden.

miRNAs als moderne Zielstrukturen für gezielte therapeutische Intervention

Nach neuen Erkenntnissen werden beim Alkoholismus die Expressionsmuster der microRNAs¹ (miRNAs) alteriert, wodurch zentrale Signalmechanismen gestört werden:

1. Experimentelle Arbeiten weisen darauf hin, dass Alterationen von miRNAs zu der unter Alkohol gestörten präfrontalen Kontrolle des Alkoholkonsums führen [3].
2. In der Leber selbst sind alterierte miRNA-Muster an der Induktion von Steatose und Inflammation beteiligt [4].

Dementsprechend sind miRNAs moderne Zielstrukturen für eine gezielte therapeutische Intervention der Alkoholkrankheit. Darüber hinaus bieten sich neuartige Interventionsansätze auch über eine therapeutische Regulation des intestinalen Mikrobioms an, da nicht nur die simple Translokation bakterieller Produkte zu ei-

ner Leberdekomensation führen kann, sondern mikrobielle Metaboliten ganz offensichtlich auch direkt in vulnerable Signalwege der Leber eingreifen [5].

Dekompensationszeichen bei fortgeschrittener Leberzirrhose

Tritt in der Folge alkoholinduzierter Leberschäden eine fortgeschrittene Leberzirrhose auf, bilden sich nahezu zwangsläufig Dekompensationszeichen aus: Episoden mit hepatischer Enzephalopathie, portale Hypertension (mit lebensbedrohlichen Varizenblutungen, Aszites, spontan bakterielle Peritonitis) und hepatorenales Syndrom.

Prognose wird wesentlich von fortgeschrittener Leberinsuffizienz bestimmt

Allerdings sind die in dieser terminalen Erkrankungsphase therapeutischen Ansätze (Antibiotikatherapie, Ligaturbehandlung, TIPSS-Anlage, etc.) in der Regel nicht in der Lage, die Prognose noch entscheidend zu verbessern, da diese wesentlich von der fortgeschrittenen Leberinsuffizienz bestimmt wird. Deshalb sollten Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung trotz nachweislicher Alkoholabstinenz möglichst frühzeitig in einem Transplantationszentrum zur Evaluation für eine Lebertransplantation vorgestellt werden.



Quelle: ccvision

Prof. Dr. Ulrich M. Lauer und Prof. Dr. Nisar P. Malek, Innere Medizin I (Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie), Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Literatur

- 1 Bellentani S, Saccoccio G, Costa G et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. Gut 1997; 41: 845–850
- 2 Høiseth G, Yttredal B, Karinen R et al. Ethyl glucuronide concentrations in oral fluid, blood, and urine after volunteers drank 0.5 and 1.0 g/kg doses of ethanol. J Anal Toxicol 2010; 34: 319–324
- 3 Tapocik JD, Solomon M, Flanagan M et al. Coordinated dysregulation of mRNAs and microRNAs in the rat medial prefrontal cortex following a history of alcohol dependence. Pharmacogenomics J 2013; 13: 286–296
- 4 Szabo G, Bala S. MicroRNAs in liver disease. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology 2013; 10: 542–552
- 5 Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. Gastroenterology 2014; [Epub ahead of print]

Samstag, 24. Mai 2014

Alkoholinduzierte Leberschäden und ihre Folgen
08:30–10:15 Uhr, Hörsaal Innere Medizin
(08:50–09:10 Uhr: Therapeutische Optionen bei fortgeschrittener Leberzirrhose)

¹ miRNAs definieren sich als nicht-kodierende RNAs mit einer Länge von 18–24 Nukleotiden, die durch Bindung an mRNAs die zelluläre Translation modulieren und damit in zentrale Regulationsmechanismen eingreifen.

Hepatozelluläres Karzinom

Neue Targets für die gezielte Intervention



M. Ebert

Die differenzierte Therapie des hepatozellulären Karzinoms beruht auf der Einteilung der Tumoren nach der Tumorgroße, der Lage der Tumoren, der Leberfunktion und der klinischen Performance des Patienten. In der

Therapie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms wird Sorafenib eingesetzt. Derzeit werden neue Therapiekonzepte auf der Grundlage relevanter Targets in dieser Entität geprüft. Dabei scheint die Inhibition der Tyrosinkinase c-MET hier ein vielversprechender neuer Ansatz zu sein, konstatiert Prof. Matthias Ebert, Mannheim.

Das hepatozelluläre Karzinom ist weltweit einer der häufigsten Tumoren. Die Therapie dieser Karzinome hängt sowohl von der Größe,

der Zahl sowie der Lage der Tumore in der Leber, der Leberfunktion und dem klinischen Zustand des Patienten ab. Entsprechend dieser Vorgaben berücksichtigt die „Barcelona-Clinic-Liver-Cancer“-Klassifikation diese verschiedenen Parameter in der Wahl der individuellen Therapiestrategie [1].

Therapie erfordert interdisziplinäre Entscheidung

Unter Berücksichtigung dieser Faktoren ist die Therapie dieser Tumoren individuell sehr verschieden und kann von Resektion und Transplantation bis hin zur systemischen Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren und symptomatischer Therapie im Sinne von „Best Supportive Care“ reichen. Diese komplexe und differenzierte Therapie erfordert daher eine interdisziplinäre Abstimmung bei der Entwicklung geeigneter Therapiestrategien und sollte daher standardisiert in entsprechenden Leberboards getroffen werden.

Zielgerichtete Therapie durch neue Erkenntnisse

Neue Erkenntnisse in der Biologie von Tumoren führen zu zielgerichteten Therapieansätzen. Auch beim hepatozellulären Karzinom haben sich aufgrund der Biologie und der spezifischen Charakteristika der Morphologie und insbesondere der Tumolvaskularität neue Therapiestrategien ergeben. Die erfolgreiche Integration der Tyrosinkinaseinhibition mittels Sorafenib in die systemische Therapie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms lässt sich auf die spezifische Hemmung der Rezeptortyrosinkinasen PDGFR („platelet-derived growth factor receptor“) und VEGFR („vascular endothelial growth factor receptor“) und auch intrazellulärer Signalüberträger wie der Raf-Kinase zurückführen.

Sorafenib-Therapie verlängert Überleben

In den derzeit verfügbaren Studien zeigt sich unter anderem ein ver-

Pankreas- und Kolon-/Rektumkarzinom

Aufarbeitung der Resektate aus pathomorphologischer Sicht



A. Bosse

Die Dokumentation von diagnostischen, prognostischen und prädiktiven Parametern ist die zentrale Aufgabe der Pathologie. Vor dem Hintergrund der leitlinienorientierten Medizin mit standardisierten

und reproduzierbaren Methoden der morphologischen Aufarbeitung ist in den letzten Jahren ein regelrechter Paradigmenwechsel bei der Aufarbeitung von Operationsresektaten eingetreten, berichtet Prof. Alexander Bosse, Stuttgart.

Ein Schwerpunkt der Beurteilung ist die korrekte umfangreiche Aufarbeitung der Absetzungsebenen im Hinblick auf den R-Status. Die Aufarbeitung der Pankreas- und Kolon-/Rektumkarzinome steht im Fokus der aktualisierten Aufarbeitungsstrategie, wobei Schnittführung, Farbmarkierungen und die Miteinbeziehung von bis dato nicht hinreichend berücksichtigten anatomischen Kompartimenten (wie z.B. die mesorektale Faszie des Rektumkarzinoms oder der zirkumferenzielle Absetzungsrand bei Pankreasneoplasien) eine herausragende Bedeutung erlangen. Inwieweit aus der umfangreichen Aufarbeitung prognostisch und auch therapeutisch relevante weitere medizinische Aspekte abzuleiten sind, wird zur Zeit kontro-

vers diskutiert und lässt sich möglicherweise erst bei hinreichender Erfahrung konstruktiv beurteilen.

Pankreaskarzinom: ≥ 10 regionäre Lymphknoten sollen entfernt werden

Die aktualisierte S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom (Oktober 2013) [1] beschreibt unter dem Themenpunkt „Chirurgische Therapie“ (Kapitel 6) die pathologische Aufarbeitung und Beurteilung von OP-Resektaten. Beim Pankreaskarzinom sollen mindestens 10 regionäre Lymphknoten entfernt werden, wobei das Verhältnis von befallenen zu insgesamt entfernten Lymphknoten im pathologisch-histologischen Befundbericht anzugeben ist. Die Zahl 10 ist durch keine Literaturangaben untermauert. Um jedoch valide und reproduzierbare Ergebnisse im Nodalstatus zu erzielen, ist diese Anzahl als Minimum anzusehen.

Beurteilung der Tumorfreiheit des Pankreasresektionsrandes

Zur Beurteilung der Tumorfreiheit des Pankreasresektionsrandes kann eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden. Dieses Vorgehen erhöht zwar die Rate der R0 resezierten Karzinome, eine Verlängerung des Langzeitüberlebens ist in der Literatur jedoch nicht dokumentiert. Darüber hinaus muss auch der zirkumferenzielle Resektionsrand (RR) nach standardisierten Vorgaben aufgearbeitet werden. Um der besonderen Situation duktaler Adenokarzinome gerecht zu werden (diskon-

tinuierliche Tumorzellausbreitung, desmoplastische Stromareaktion), sollte das sogenannte „Konzept des zirkumferenziellen Resektionsrandes“ (CRM-Konzept) angewandt werden. Hierfür ist eine eindeutige und generelle Markierung/Tuschung des anterioren, medialen und posterioren Kompartimentes / Resektionsrandes notwendig, wodurch anschließend nach zum Beispiel axialer Auflamellierung makroskopisch und histologisch der Abstand des Tumors zum RR in mm angegeben werden kann [2].

Welcher Abstand besitzt prognostische und therapeutische Relevanz?

Welcher konkrete Abstand prognostische und therapeutische Relevanz besitzt, ist bis dato noch nicht geklärt. Die standardisierte Aufarbeitung ermöglicht es aber, einheitliche Ergebnisse zu gewinnen, die zukünftig hoffentlich einen definitiven Abstand liefern können. Der momentane „Cut-off“-Wert zur Befundung liegt bei 0,1 cm. Tumoren, deren Zellen im RR zu finden sind, werden als R1 klassifiziert. Liegen Tumorzellen im Abstand von >0,1 cm zum RR, erhält die R0-Klassifikation den Zusatz CRM+; im Abstand <0,1 cm CRM-. Im Rahmen der evidenzbasierten Empfehlung sind die Angaben der pT-, pN- und M-Kategorie sowie das Tumorgading obligatorisch. Darüber hinaus sollte eine mögliche Lymphgefäßinvasion (L), Perineuralscheideninfiltration (Pn) und Blutgefäßinvasion (V) Bestandteil der Pathologiebefundung sein.

Kolorektales Karzinom: Aufarbeitung orientiert sich an aktueller Leitlinie

Auch die Aufarbeitung des kolorektalen Karzinoms orientiert sich an der entsprechenden aktualisierten Leitlinie (Juni 2013) [3]. Im Unterkapitel „Postoperative pathohistologische Diagnostik“ (Kapitel 7.8) wird betont, dass 12 und mehr Lymphknoten entfernt und untersucht werden sollen. Ebenso wird empfohlen das Verhältnis von untersuchten zu befallenen Lymphknoten anzugeben. Je größer die Zahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten, desto besser ist die Prognose/das Überleben der Patienten mit kolorektalem Karzinom [4]. Die Zahl kann damit als Surrogatparameter für die Behandlungsqualität gelten. Die Lymphknotengröße korreliert dabei nicht mit der Wahrscheinlichkeit einer Metastase.

Zirkumferenzieller RR ist auch beim Kolon-/Rektumkarzinom bedeutsam

In Analogie zum Pankreaskarzinom kommt beim Kolon-/Rektumkarzinom ebenfalls dem zirkumferenziellen RR eine wesentliche Bedeutung zu. Der Abstand der Tumorzellen zum zirkumferenziellen RR geht als Spezifizierung des R-Status in den pathologisch-histologischen Befundbericht mit ein und wird als CRM+/- aufgeführt. Eine wesentliche Bedeutung in der korrekten Dokumentation des Rektumkarzinoms hat die Beschreibung der mesorektalen Faszie, die im Rah-

men der sogenannten Mercury-Klassifikation dokumentiert wird. Die Intaktheit beziehungsweise die Form wird vom Pathologen beschrieben und gibt Auskunft über die Qualität des chirurgischen OP-Resektates, womit Rückschlüsse auf die Prognose hinsichtlich der Entwicklung eines Lokalrezidivs möglich sind.

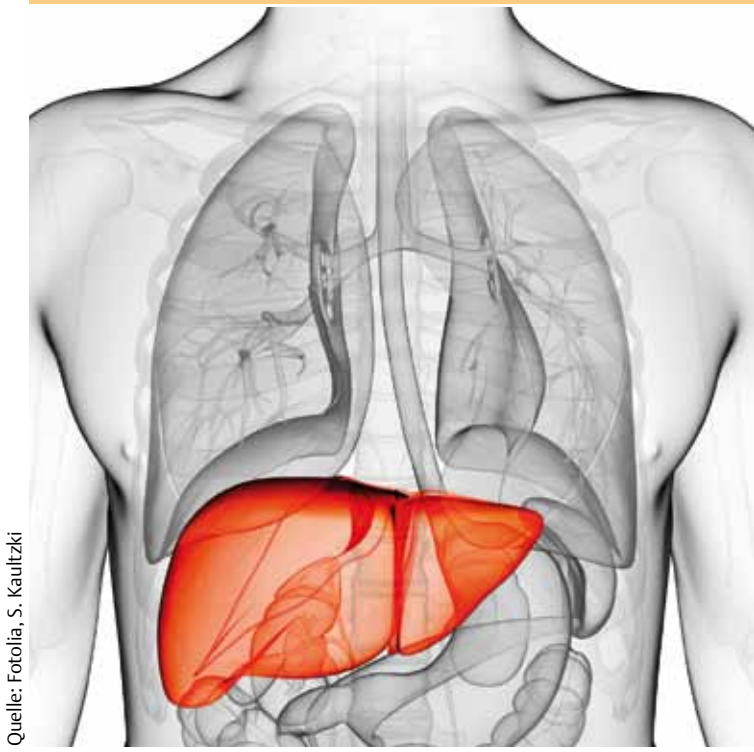
Prof. Dr. Alexander Bosse, Zentrum für klinische Pathologie, Pharmazie und Hygiene, Klinikum Stuttgart; Institut für Pathologie, Katharinenhospital Stuttgart

Literatur

- AWMF. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. Version 1.0 – Oktober 2013. AWMF-Registernummer: 032/010OL. Im Internet: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-010OLk_S3_Exokri nes_Pankreaskarzinom_21112013.pdf (Stand: 20.03.2014)
- Verbeke CS. Resection margins in pancreatic cancer. Pathologie 2013; 34 [Suppl 2]: 241–247
- AWMF. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 1.0 – Juni 2013. AWMF-Registernummer: 021/007OL. Im Internet: http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_krk_langfassung_ol.pdf (Stand: 20.03.2014)
- Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of Intergroup Trial INT-0089. J Clin Oncol 2003; 21: 2912–2919

Freitag, 23. Mai 2014

Akute und chronische Pankreatitis: Therapie konservativ, interventionell oder operativ?
15:15–18:15 Uhr, Hörsaal Innere Medizin
(16:50–17:05 Uhr: Aufarbeitung der Resektate [Pankreas/Kolon-Rektum])



Quelle: Fotolia, S. Kaultzki

längertes Überleben bei Patienten mit Sorafenib-Therapie gegenüber dem Placeboarm (10,7 vs. 7,9 Monate; Hazard Ratio 0,69) [2]. Interessanterweise waren nachfolgende Studienkonzepte mit anderen Tyrosinkinaseinhibitoren wie beispielsweise Sunitinib und Bivanib nicht erfolgreich [3]. Die Gründe für diese unterschiedlichen Ergebnisse sind derzeit noch nicht vollständig aufgeklärt. Ein

Schlüsselfaktor ist jedoch die spezifische Toxizität dieser Substanzen in diesem Tumor.

Neue Therapiestrategien beim hepatozellulären Karzinom

Der Erfolg der Therapie des hepatozellulären Karzinoms mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib und der Misserfolg anderer Tyrosinkinaseinhibitoren in dieser Entität

andererseits führten zu weitergehenden Studien, in denen neue therapeutische Optionen mit oder ohne Sorafenib geprüft wurden. Die Kombination von Sorafenib mit Erlotinib war allerdings ebenfalls nicht erfolgreich. Auch hier ist die Toxizität die wesentliche Grundlage für den Misserfolg dieser Kombination. Neue Strategien zielen daher auf andere Targets beim hepatozellulären Karzinom.

Wovon hängt der Erfolg zielgerichteter Strategien ab?

Auf der Grundlage der Erfahrungen aus der Therapie anderer Tumoren wird auch beim hepatozellulären Karzinom zunehmend deutlich, dass der Erfolg der zielgerichteten Strategie von der Bedeutung des Targets für die Biologie und die Progression der Erkrankung abhängt. Zudem ist die Toxizität dieser Substanzen in dieser Tumorentität eine zusätzliche Herausforderung. Im Fokus steht derzeit die Prüfung der Therapiestra-

tegien mittels VEGFR-2-Inhibition durch Ramucirumab beziehungsweise mTOR-Inhibition durch Everolimus.

Target c-MET steht im Fokus neuer Therapiestrategien

Ein neuer Aspekt ergibt sich derzeit durch Studiendaten zur c-MET-Inhibition [4]. Dieses Target steht derzeit im Fokus der neuen Therapiestrategien und erste Daten zur Therapie bei Patienten mit Progression unter Sorafenib sind vielversprechend. Auch hier steht jedoch die Bedeutung des Targets c-MET für die Biologie des Tumors im Vordergrund, sodass eine gezielte Inhibition bei Tumoren mit spezieller Überexpression beziehungsweise Amplifikation von c-MET sinnvoll erscheinen könnte. Weitere Targets sind theoretisch ebenfalls im Wnt-Signalweg, im Notch-Signalweg beziehungsweise auch in der epigenetischen Genregulation zu sehen und werden derzeit in ersten Studienkonzepten überprüft.

Prof. Dr. Matthias Ebert, II. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim

Literatur

- 1 Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Liver Dis* 1999; 19: 329–338
- 2 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–390
- 3 Cheng AL, Kang YK, Lin DY et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4067–4075
- 4 Santoro A, Rimassa L, Borbath I et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 55–63

Samstag, 24. Mai 2014

Alkoholinduzierte Leberschäden und ihre Folgen
08:30–10:15 Uhr, Hörsaal Innere Medizin
(08:30–8:50 Uhr: Aktueller Kenntnisstand zu den molekularen Grundlagen des hepatozellulären Karzinoms – neue Targets für die gezielte Intervention)

Clostridium difficile

Ein Erreger macht Probleme



A. Essig

Clostridium difficile ist ein zunehmend relevanter Erreger der antibiotikaassoziierten Kolitis. Nosokomiale Infektionen mit Clostridium difficile verlängern die Liegedauer und erhöhen die Mortalität bei hospitalisierten Patienten und führen nicht zuletzt zu erhöhten Behandlungskosten. Neue Entwicklungen in der Diagnostik, der Therapie und der Prävention bieten die Perspektive, einem weiteren Anstieg der Inzidenz von Clostridium-difficile-Infektionen entgegenzuwirken, konstatiert Prof. Andreas Essig, Ulm.

Der obligate Anaerobier Clostridium difficile gilt als wichtigster Erreger der antibiotikaassoziierten Diarrhö. Das klinische Bild ist dabei höchst variabel und reicht von wässrigen Diarrhöen über die pseudomembranöse Kolitis (Abb. 1) bis hin zum stets lebensbedrohlich verlaufenden toxischen Megakolon.

Behandlung mit fast allen Antibiotika kann Erkrankung auslösen

Letztlich kann eine Behandlung mit nahezu allen Antibiotika die Erkrankung auslösen. Meistens sind jedoch Cephalosporine, Fluorochinolone sowie Clindamycin beteiligt, die die Zusammensetzung der mukosalen physiologischen Darmflora verändern und somit die Kolonisation mit toxinbildenden Clostridium-difficile-Stämmen ermöglichen. Nur Clostridium-difficile-Stämme mit der Pathogenitätsinsel (PaLoc) weisen die genetische Information für die beiden Toxine Toxin A (TcdA, Enterotoxin) beziehungsweise Toxin B (TcdB, Zytotoxin) auf, wobei aktuelle Studien darauf hinweisen, dass Toxin B für

die Auslösung der Erkrankung entscheidend ist. Darüber hinaus bildet Clostridium difficile umweltresistente Sporen, sodass ausgehend von infizierten Patienten die Erreger fäkal-oral über die Hände des Personals oder durch kontaminierte Flächen oder Gegenstände weiterverbreitet werden können und nosokomiale Ausbrüche nicht selten sind.

Clostridium-difficile-Infektionen nehmen stetig zu

Seit einigen Jahren wird über eine stetige Zunahme von Clostridium-difficile-Infektionen berichtet, auch durch neuartige hochvirulente Stämme, die zu einer verlängerten Liegedauer und einer erhöhten Mortalität bei hospitalisierten Patienten beitragen. Als wichtige Risikofaktoren neben einer vorausgehenden Antibiotikatherapie insbesondere für schwer verlaufende Infektionen gelten ein hohes Alter, eine Immunsuppression, eine Therapie mit Antazida und gastrointestinale Grunderkrankungen oder abdominalchirurgische Eingriffe [1].



Abb. 1 Plaques und fleckförmige Rötung bei Clostridium-difficile-Kolitis.

Quelle: Prof. M. Wagner, Universitätsklinik Ulm

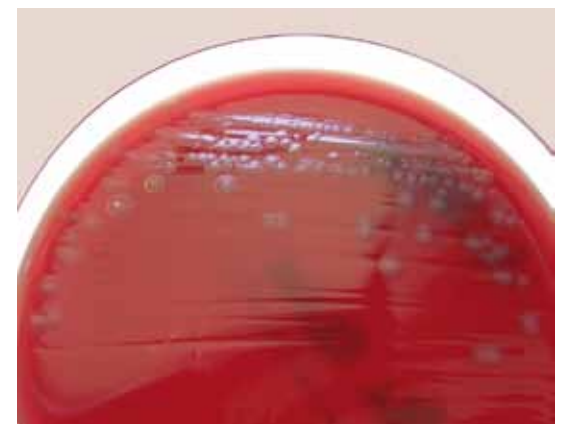


Abb. 2 Typisches Wachstum von Clostridium difficile auf Selektivnährboden.

Quelle: Prof. A. Essig, Universitätsklinik Ulm

Perspektive auf qualitativ bessere und schnellere Diagnostik

Die frühzeitige mikrobiologische Diagnostik des Erregers nimmt eine Schlüsselrolle im klinischen Management der Clostridium-difficile-Infektion ein, denn dadurch wird sowohl die Einleitung gezielter medikamentöser als auch klinikhygienischer Maßnahmen ermöglicht. Die Einführung neuer kommerziell verfügbarer, standardisierter molekularbiologischer Verfahren zum Nachweis der Toxingene von Clostridium difficile ermöglicht einen hochsensitiven und spezifischen Erregernachweis innerhalb von wenigen Stunden. Damit eröffnet sich die Perspektive auf eine qualitativ bessere und deutlich schnellere Diagnostik im Vergleich zu den bisher eingesetzten Verfahren des Toxin-Enzym-Immunoassays beziehungsweise des kulturellen Nachweises (Abb. 2) [2, 3].

Neuere Substanzen versprechen teilweise günstigere Rezidivraten

Therapeutisch stehen das Absetzen der auslösenden Antibiotikatherapie und die Gabe von oralem Me-

tronidazol oder oralem Vancomycin zunächst im Vordergrund. Dabei muss jedoch mit einer relativ hohen Rate von Therapieversagen oder des Auftretens von Rezidiven gerechnet werden. Neuere Substanzen versprechen teilweise günstigere Rezidivraten. Mit der sogenannten Stuhltransplantation rückt ein Verfahren in den Blickpunkt, das auch bei therapieresistenter Clostridium-difficile-Kolitis zu einer dauerhaften Remission führt und damit eine ernsthafte Therapiealternative bei Rezidiven ist [4].

Wirksame Präventionsmaßnahmen sind zunehmend bedeutsam

Aufgrund der schwierigen Therapie und der zunehmenden Häufigkeit von Infektionen sind wirksame Präventionsmaßnahmen zunehmend bedeutsam. Moderne Präventionsstrategien umfassen dabei neben klinikhygienischen Maßnahmen auch Maßnahmen des sogenannten Antibiotic Stewardship (ABS), da gezeigt wurde, dass durch Ordnungsbeschränkungen von bestimmten Antibiotikaklassen wie Cephalosporine und/oder Fluorochinolone die

Häufigkeit der Infektionen durch Clostridium difficile gesenkt werden kann [5].

Prof. Dr. Andreas Essig, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinik Ulm

Literatur

- 1 Robert Koch Institut. Clostridium difficile. RKI Ratgeber für Ärzte. Im Internet: www.rki.de (Stand: 11.02.2014)
- 2 Brecher SM, Novak-Weekley SM, Nagy E. Laboratory diagnosis of Clostridium difficile Infections: There is light at the end of the colon. *Clin Inf Dis* 2013; 57: 1175–1181
- 3 Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478–498
- 4 Kleger A, Schnell J, Essig A et al. Stuhltransplantation bei therapieresistenter Clostridium difficile-assoziiierter Kolitis. *Dtsch Arztebl* 2013; 7: 108–115
- 5 De With K, Allerberger F, Amann S et al. Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) 2013

Freitag, 23. Mai 2014

Seminar für Pflege- und Assistenzpersonal in der Endoskopie: Aktuelles zur Hygiene
11:45–13:15 Uhr, Hörsaal Chirurgie
(12:15–12:45 Uhr: C. difficile – Ein Keim macht Probleme)

Kritische Analyse wissenschaftlicher Publikationen

Oder: Wer zu viel glaubt, den bestraft das Leben



Die Gesundheitsversorgung lässt sich auf 2 Wegen beeinflussen, konstatiert Prof. Franz Porzolt, Ulm: Auf dem traditionellen Weg wird eine neue, attraktiv erscheinende Methode beschrieben, mit der gut aussehende Daten unter Idealbedingungen erhoben werden. Diese Daten beinhalten das

Versprechen, dass die guten Ergebnisse auch unter Alltagsbedingungen erreicht werden. Die Validität der Studien wird jedoch nicht hinterfragt. Der zweite, kritische Weg zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung stellt zunächst die Frage, ob das, was unter den Idealbedingungen einer randomisierten Studie beschrieben wurde, auch und unter Alltagsbedingungen überhaupt erreicht werden kann [1].

Wie dieser zweite Weg zu begehen ist und welche Konsequenzen sich daraus für die Praxis ergeben könnten, wird im **Workshop „Kritische Analyse wissenschaftlicher Literatur“** diskutiert.



Wissenschaftliche Arbeiten mit „offenen Augen“ lesen

Wie der Leser die Validität von Studien relativ rasch analysieren kann, wird anhand von Beispielen gezeigt. Die Teilnehmer werden sich wundern, was zu erkennen ist, wenn wissenschaftliche Arbeiten aus international renommierten Zeitschriften mit „offenen Augen“ gelesen werden. Der Workshop vermittelt:

- wie man zeitsparend herausfinden kann, ob eine wissenschaftliche Arbeit lesenswert ist,
- welche Eckpunkte anzusehen sind, um den Ergebnissen dieser Arbeit vertrauen zu können, und

- welche Kriterien bei diesem Schritt beachtet werden sollten.

Für diejenigen, die tiefer einsteigen wollen, wird erklärt:

- weshalb Sie eine Analyse leichter in Kleingruppen durchführen können (z. B. Qualitätszirkel) und
- welche Hilfen man bekommen kann, um diese Kleingruppen arbeitsfähig zu machen.

Institute of Clinical Economics e.V.

Die Anforderung an die Patientensicherheit und die Wirtschaftlichkeit erfordern vor

dem Hintergrund der zunehmenden Kommerzialisierung der Medizin neue Ideen und kritische Betrachtungen. Um diese Aktivitäten durchzuführen, wurden an der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie neue Strukturen geschaffen. Im Institute of Clinical Economics e.V. (www.ice-ev.de) halten wir dazu Informationen bereit, bieten Kurse an und etablieren Netzwerke, die sich untereinander weiterhelfen können. Der Workshop wird am 23. Mai 2014 von 08:00–11:00 Uhr kostenfrei angeboten.

Prof. Dr. Franz Porzolt, Versorgungsforschung, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Ulm; Institute of Clinical Economics e.V., An-Institut der Hochschule Neu-Ulm; Hochschloss Vöhl, Illertissen (www.ice-ev.de)

Literatur

- 1 Porzolt F (Hrsg.). Grundlagen der Klinischen Ökonomik. Schriftenreihe PVS Verband Band 11, 1. Aufl. Berlin: 2011

Freitag, 23. Mai 2014

Workshop: Kritische Analyse wissenschaftlicher Publikationen
08:00–11:00 Uhr, Seminarraum Innere Medizin

Forum der Industrie

Mikroskopische Kolitis – eine chronisch entzündliche Darmerkrankung mit Besonderheiten

Die mikroskopische Kolitis mit den Formen kollagene und lymphozytäre Kolitis rückt zunehmend in das Interesse der Fachwelt. Denn diese zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) gerechnete Krankheitsentität hat mittlerweile nahezu vergleichbare Inzidenzraten erreicht wie die „klassischen“ CED Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Was es bei der Diagnostik der mikroskopischen Kolitis zu beachten gilt, welche diagnostischen Fallstricke bestehen, welche Therapiemöglichkeiten evidenzbasiert sind und welche Ursachen angenommen werden, darüber berichteten Experten während eines internationalen Symposiums der Dr. Falk Pharma GmbH im Rahmen des ECCO-Kongresses 2014 in Kopenhagen.

Die mikroskopische Kolitis ist in der Regel durch chronische, nicht blutige Diarrhöen, die auch nachts auftreten, Stuhlinkontinenz, leichtem Gewichtsverlust und Bauchschmerzen gekennzeichnet, erläuterte Prof. Jean-Frederic Colombel, New York. Was die Diagnose erschwert ist der Umstand, dass bei vielen Patienten diese Symptome anfänglich als Reizdarmsyndrom fehlinterpretiert werden. Auch weist die mikroskopische Kolitis mit den anderen CED Ähnlichkeiten auf, aber auch bestimmte Unterschiede.

Denn während bei den „klassischen“ CED die Diagnose meist in einem früheren Alter gestellt wird, ist dies bei der mikroskopischen Kolitis eher bei Patienten im mittleren Alter zwischen 50 und

60 Jahren der Fall. Weiter fällt die Geschlechterverteilung auf. Während bei den anderen CED Männer und Frauen ungefähr das gleiche Risiko haben, beträgt bei der kollagenösen Kolitis das Geschlechterverhältnis Frauen:Männer=4:1. Schwere Komplikationen treten bei der mikroskopischen Kolitis meist nicht auf, ein erhöhtes Karzinomrisiko besteht offensichtlich nicht.

Die Routinelaborwerte und die Koloskopie sind in der Regel unauffällig, so Colombel weiter. Die Koloskopie ergibt in 70% einen normalen Befund, in circa 30% finden sich fleckförmige Läsionen wie Erytheme, Ödeme und kleinere Erosionen. Zur Entnahme von Gewebeprobe sollte das gesamte Kolon komplett endoskopiert werden mit Biopsien auch aus unauffälligen Bereichen. Die Diagnose, ob eine lymphozytäre, kollagene oder eine inkomplette mikroskopische Kolitis vorliegt, wird anschließend histologisch gestellt (Abb. 1).

Kontrollierte Studien belegen Effektivität von Budesonid

Da die Symptome der mikroskopischen Kolitis zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität führen, ist eine rasche Einleitung einer Therapie notwendig. Das orale Glukokortikoid Budesonid ist derzeit bei der kollagenen Kolitis die einzige evidenzbasierte Therapie, betonte Prof. Stephan Miehlke, Hamburg. Budesonid verfügt über eine hohe lokale und eine geringe systemische Aktivität und zeigte in randomisierten, pla-

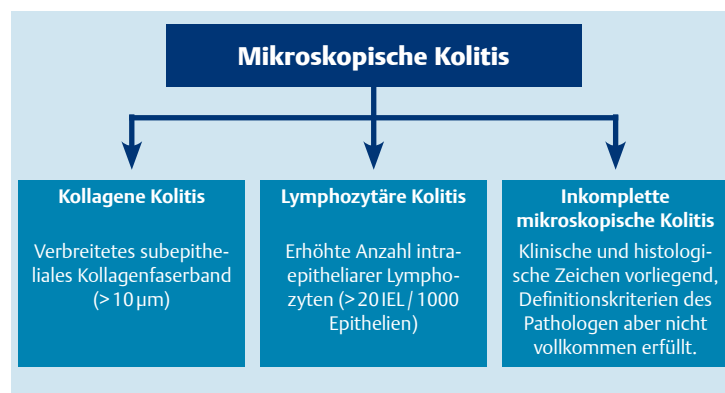


Abb. 1 Formen der mikroskopischen Kolitis.

Quelle: Falk Foundation e.V.

(IEL = intraepitheliale Lymphozyten)

cebokontrollierten Studien eine schnelle Wirksamkeit bei der Behandlung der aktiven kollagenen Kolitis.

Zur Therapie der kollagenen Kolitis liegen inzwischen 4 solcher Studien vor [1], in denen nach einer 4- bis 6-wöchigen Behandlung mit Budesonid (Budenofalk® Uno 9 mg) pro Tag Remissionsraten von über 80% erzielt wurden (Placebo 12–38%). Für die lymphozytäre Kolitis belegen 2 kleinere Untersuchungen ähnlich hohe Remissionsraten bei Nebenwirkungen im Placebobereich. Wie Miehlke weiter sagte, gibt es derzeit keinen anderen Wirkstoff, dessen Wirksamkeit evidenzbasiert belegt wurde. Dies gilt auch für Prednisolon, Mesalazin, Probiotika sowie Boswellia-serrata-Extrakt.

Ein Problem der Therapie der kollagenen Kolitis besteht darin, dass 60–80% der Patienten einen rezidivierenden Verlauf aufweisen. Dieser Umstand deutet darauf hin, dass ein großer Teil der Patienten

eine Langzeittherapie benötigt. Drei Studien über bis zu 12 Monate Dauer zeigten, dass mit einer Gabe von durchschnittlich 4,5 beziehungsweise 6 mg Budesonid pro Tag eine klinische Remission bei circa 75% der Patienten erhalten werden konnte.

Mittlerweile konnten Risikofaktoren für ein Rezidiv nach Beendigung einer erfolgreichen Budesonid-Therapie identifiziert werden, so Miehlke weiter. In einer multivariaten Analyse von 4 Studien waren eine Frequenz von über 5 Stühlen pro Tag bei Therapiebeginn und das Bestehen von Diarrhöen über 12 Monate unabhängige Risikofaktoren für ein Rezidiv. Bei dieser Patientengruppe sollte frühzeitig an eine remissionserhaltende Therapie gedacht werden.

Assoziation zwischen Autoimmunerkrankungen und mikroskopischer Kolitis

„Viele Patienten mit mikroskopischer Kolitis werden immer noch

übersehen, fehldiagnostiziert oder nicht zur Koloskopie mit Biopsien überwiesen“, bemerkte Miehlke. „Diese erhalten dann nicht die adäquate Therapie. Deshalb ist es wichtig, dass Gastroenterologen, Pathologen und Allgemeinmediziner mehr auf diese Erkrankung aufmerksam werden.“

Mit zunehmender Anerkennung der Bedeutung der mikroskopischen Kolitis wird intensiv an der Pathophysiologie geforscht. Demnach scheint die Induktion einer Inflammation in der Lamina propria der Schlüsselfaktor zu sein, erläuterte Dr. Marieke J. Pierik, Maastricht. Epidemiologische Studien zur Ursache weisen auf eine genetische Disposition, eine infektiöse Ursache, insbesondere aber auf eine Assoziation mit verschiedenen Medikamenten wie Protonenpumpeninhibitoren und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) sowie Rauchen hin. Bemerkenswert ist außerdem die Tatsache, dass über 40% der Patienten mit mikroskopischer Kolitis eine zusätzliche Autoimmunerkrankung aufweisen.

Literatur

- 1 Miehlke S, Aust D, Madisch A. [Microscopic colitis--new insights relevant to clinical practice]. Z Gastroenterol 2013; 51: 1389–1394

Quelle: nach dem Falk Lunchtime Symposium „Microscopic colitis – an emerging IBD?“, 21. Februar 2014, anlässlich des 9th Congress of ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) in Kopenhagen, veranstaltet von der Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg

Ulm

Foto: Stadtarchiv Ulm (2), Nicole Huck, Reinhold Mayer, Franz Neuhussler, Horst Hörger/UNT



„Bibliothek und Rathaus



Stadthaus Ulm



Bundesfestung



Münster



Schiefes Haus



Nabada am Schwörmontag



Einstein-Brunnen beim Zeughaus

Sehenswertes

Ulmer Münster

Das im gotischen Stil erbaute Münster besitzt mit einer Höhe von 161,53m den höchsten Kirchturm der Welt und ist darüber hinaus die größte evangelische Kirche in Deutschland. Schon seit dem Mittelalter prägt das imposante Bauwerk das Bild der ehemals freien Reichsstadt, das aus Mitteln der Ulmer Bürgerschaft finanziert wurde. Der Bau der Kirche begann bereits 1377, doch wie viele andere gotische Großkirchen wurde auch das Ulmer Münster erst im 19. Jahrhundert (1890) vollendet. Die vielschichtige historische Bausubstanz blieb durch andauernde Pflege- und Restaurierungsarbeiten über die Jahrhunderte hinweg erhalten. Heute lädt das Münster neben Gottesdiensten und Konzerten auch zu kulturellen Veranstaltungen, Besichtigungen, Führungen und einer Turmbesteigung ein. Der Hauptturm kann über 768 Stufen bestiegen werden. Von dort bietet sich dem Besucher ein eindrucksvoller Überblick über die Stadt und ihre Umgebung.

Rathaus

Das Ulmer Rathaus befindet sich etwa 150m entfernt vom Münster und ist aufgrund seiner opulenten Außenbemalung aus der Frührenaissance kaum zu übersehen. Die Malerei zeigt lehrhafte Darstellungen von Tugenden, Geboten und Lastern. Der komplexe Bau des aus 3 verschiedenen Bauteilen bestehende Gebäudes begann im 14. Jahr-

hundert. Wegen seiner Fresken und reichverzierten astronomischen Uhr, die um 1520 an der Ostfront des Gebäudes angebracht wurde, zählt das Rathaus zu den herausragenden Baudenkmälern Ulms. Im Treppenhaus findet man den Nachbau des Fluggerätes von Albrecht Ludwig Berblinger, auch bekannt als der „Schneider von Ulm“.

Bibliothek

In der historischen Altstadt von Ulm ist die Zentralbibliothek in einer gläsernen Pyramide untergebracht. Mit einer Höhe von 35m lädt sie ihre Besucher zum Lesen und zur Kommunikation ein (Öffnungszeiten: Di–Fr 10:00–19:00 Uhr, Sa 10:00–14:00 Uhr).

Schiefes Haus

Das ursprüngliche spätgotische Fachwerkhäus aus dem 14. Jahrhundert liegt am Fuße der Staufermauer an der Blau. Ab dem ersten Stockwerk ragt das Gebäude aufgrund schräger Verstrebungen teilweise über den Fluss hinaus. Dies bot einen geschützten Anlegeplatz für Boote, den Schiffsmeister von Ulm nutzten. Nach mehrfachen An- und Umbauten 1443 hat das heute 5-geschossige Haus sein Aussehen mit einer Neigung von 9–10 Grad erhalten. Seit seiner Restaurierung im Jahre 1995 und mehreren Besitzerwechseln wird das Schiefe Haus als Hotel genutzt.

Stadthaus Ulm

Das Ulmer Stadthaus auf dem Münsterplatz ist heute aus der Mitte Ulms nicht mehr wegzudenken. Auf der Fläche des heutigen

Gebäudes befand sich über viele Jahrhunderte zunächst ein Kloster. Mit dem Abriss des sanierungsbedürftigen Klostergebäudes aus dem 13. Jahrhundert sollte das Ulmer Münster den Platz alleine beherrschen. Doch die nächsten 100 Jahre stritt man sich über die richtigen Bauwerke, die das nun verloren dastehende Münster auf dem weitflächigen Platz aufwerten könnten. 1986 entschied man sich für den Entwurf des New Yorker Architekten Richard Meier. Nach seiner Eröffnung 1993 blieb das Stadthaus in der Bevölkerung lange weiter umstritten, da es nach Ansicht vieler architektonisch nicht zum Münster passe. Mit seiner modernen Architektur und weißen Fassade stellt das Stadthaus heute einen deutlichen Kontrast zum Münster dar und passt sich damit in die architektonische Neugestaltung der sogenannten Neuen Mitte Ulms ein. Im Stadthaus sind unter anderem Wechselausstellungen zeitgenössischer Kunst zu sehen.

Nabada

Das Ulmer Nabada (schwäbisch für „Hinunterbaden“) bezeichnet einen traditionellen Wasserumzug auf der Donau in karnevalistischer Art, der am Nachmittag des Schwörmontags, dem vorletzten Montag im Juli, stattfindet. Zahlreiche Boote und Flöße, aber auch viele freie Schwimmer sind Teil dieses Umzugs, der auf einer Länge von 7 km etwa 60000 Zuschauer anlockt. Jedes Jahr stellen fantasievoll und aufwendig gestaltete Themenboote mit zum Teil ganzen Musikkapellen die aktuelle Politik oder das kommunale Geschehen dar und eifern so um die Gunst der Zuschauer, die am Ende dem originellsten Boot ihre Stimme geben können.

Bundesfestung

Die Bundesfestung Ulm wurde 1842–1859 erbaut und ist neben Landau, Luxemburg, Mainz und Rastatt eine von 5 Bundesfestungen sowie Europas größte Festungsanlage. Darüber hinaus war sie zur damaligen Zeit die größte Festungsanlage Deutschlands und bei ihrer Fertigstellung im Jahre 1859 eine der modernsten Anlagen ihrer Art in Europa. Moritz von Prittwitz entwarf – angepasst an die topografischen Gegebenheiten – eine Stadtumwallung von rund 9 km ohne regelmäßigen Grundriss. Die verschiedenen Bauten der Festung lassen die Größe der gesamten Anlage am Rande der Innenstadt, an der Donau, in den Grünanlagen und auf den Hügeln erahnen.

Genießenswertes

Restaurant Gerber Haus

Weinhofberg 9, 89073 Ulm
Tel.: 0731/1755771
Öffnungszeiten: täglich 11:30–14:30 Uhr und ab 17:30 Uhr

Riolet

Kronengasse 10, 89073 Ulm
Tel.: 0731/9752880
Öffnungszeiten: So–Do 11:00–24:00 Uhr, Fr und Sa 11:00–01:00 Uhr

Ratskeller

Marktplatz 1, 89073 Ulm
Tel.: 0731/8801740, Fax: 0731/88017419
Öffnungszeiten: täglich 10:30–24:00 Uhr

Bella Vista

Münsterplatz 35, 89073 Ulm
Tel.: 0731/60269–66, Fax: 0731/60269–93
Öffnungszeiten: Mo–Sa 08:30–19:00 Uhr, So und feiertags nur bei Buchung

Krone

Kronengasse 4, 89073 Ulm
Tel.: 0731/1400874
Öffnungszeiten: Mo–Fr ab 17:00 Uhr, Sa und So ab 10:00 Uhr

Crêperie Kornhäusle

Kornhausgasse 8, 89073 Ulm
Tel.: 0731/1517311
Öffnungszeiten: Mo–Fr 17:00–24:00 Uhr, Sa und So 11:30–24:00 Uhr

la fonda steaks & more

Kronengasse 12, 89073 Ulm
Tel.: 0731/9691969
Öffnungszeiten: Mo–Fr ab 17:00 Uhr, Sa und So / feiertags ab 11:00 Uhr

Barfüßer Hausbrauerei Ulm

Lautenberg 1, 9073 Ulm
Tel.: 0731/6021110
Fax: 0731/1515616
Öffnungszeiten: So–Do 11:00–01:00 Uhr, Fr und Sa 10:00–02:00 Uhr

Becker's

Theodor-Pfitzer-Platz, 89073 Ulm
Tel.: 0731/1439630
Öffnungszeiten: Mo–Sa 09:00–01:00 Uhr, So und feiertags 10:00–01:00 Uhr

John Benton – Steak House

Marktplatz 16, 89073 Ulm
Tel.: 0731/6020800
Fax: 0731/6020810
Öffnungszeiten: Mo–So 11:30–24:00 Uhr

Erlebnenswertes

David Garrett – Klassik Tournee 2014

23.05.2014; 20:00 Uhr
ratiopharm arena,
Europastraße 25, Neu-Ulm

Eine Saubere Stadtführung: Freidiggisch Kehrwoch!

23.05.2014; 19:30 Uhr
Treffpunkt: Neuer Bau (Hildegardbrunnen),
Anmeldung unter
Tel.: 0731/1612830

Schildwirtschäften in Ulm – Ein Streifzug durch Ulms älteste Gasthäuser (mit anschließendem Gaumenschmaus)

23.05.2014;
18:00 bis ca. 20:00 Uhr
Treffpunkt: Schwarze Henne,
Anmeldung unter Tel.:
0731/1612830

Anziehung und Abgrenzung – Klaus Staudt und sein Lehrer Ernst Geitlinger (Ausstellung)

bis 30.07.2014; ganztägig

Edwin Scharff Museum
Petrusplatz 4
89231 Neu-Ulm

Ulmer Denkstätte Weiße Rose – Dauerausstellung »wir wollten das andere«

bis 01.01.2015; ganztägig
Ulmer Volkshochschule
EinsteinHaus
Kornhausplatz 5

Lebertransplantation bei äthyltoxischer Leberzirrhose

Neben akzeptablem Rezidivrisiko liegen exzellente Langzeitergebnisse vor



A. Königsrainer

Die alkoholinduzierte Lebererkrankung ist eine der häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation in der westlichen Welt. Betrachtet man die Indikationsverteilungen der Warteliste, so hat die alkoholische Leberzirrhose in Amerika bei 12% und in Europa bei 30% der Patienten zur Listung geführt. In Deutschland ist der Prozentsatz noch höher und erreicht zwischenzeitlich beinahe 50% [1, 2]. Dieser Tatsache ist geschuldet, dass sowohl die Indikation als auch die Organallokation sehr kontrovers gesehen werden und auch heftige Diskussionen in der Öffentlichkeit und in den Medien hervorgerufen, berichtet Prof. Alfred Königsrainer, Tübingen.

Neben der „Selbstverschuldung“, psychischen Störungen und Problemen hinsichtlich der Therapietreue ist das Rezidiv eines der

Hauptargumente gegen die Transplantationsindikation. Wichtige Kriterien neben der dekompensierten Lebererkrankung für die

Listung sind eine 6-monatige Alkoholkarenz, ein positives psychiatrisches Gutachten und eine Willenserklärung für eine Entzugsbehandlung. Genauso relevant erscheint ebenfalls ein intaktes soziales Gefüge.

Bei Alkoholkrankheit müssen Komorbiditäten beachtet werden

Auch wenn die 6-Monatsfrist wissenschaftlich nicht abgesichert ist und arbiträr gewählt wurde, so kann zumindest eine gewisse Stabilisierung der Hepatopathie erreicht und die Therapietreue des Patienten getestet werden. Neben

den Listungskriterien und der Erfassung des MELD-Scores (MELD: Model for End Stage Liver Disease) müssen gerade bei Patienten mit Alkoholkrankheit diverse mögliche Komorbiditäten wie Kardiomyopathie, chronische Pankreatitis, Demenz, Neuropathien, Korsakoff-Syndrom und Malignome der Atemwege sowie des Gastrointestinaltraktes beachtet werden.

Was ist der wichtigste Risikofaktor für ein Alkoholrezidiv?

Die Langzeitergebnisse nach einer Lebertransplantation sind bei Beachtung obiger Kriterien exzellent,



Quelle: ccvision

mit einer 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa 70%. Die Rezidivhäufigkeit wird mit 8–20% angegeben. Werden die Patienten, die abstinent bleiben, gesondert analysiert, so erreichen diese ein 10-Jahres-Überleben von 80% und übersteigen die Ergebnisse anderer Indikationen. Wichtigster Risikofaktor für ein Alkoholrezidiv ist eine Abstinenzperiode unter einem halben Jahr. Dies übertrifft sogar Ehescheidungen und Trennungen vom Partner als Ursache für ein Rezidiv [3].

Akutes Leberversagen bei alkoholischer Hepatitis

Sehr problematisch ist das akute Leberversagen bei alkoholischer Hepatitis, das bei bis zu 30% der aktiven Alkoholiker auftreten kann. Eine lebensrettende Transplantation ist bei diesen Patienten in Deutschland nicht erlaubt. Unter Beachtung strenger Selektionskriterien und Versagen konservativer Optionen erfüllten in einer französischen Multizenterstudie lediglich 2% aller mit einer schweren alkoholischen Hepatitis aufgenommenen Patienten die Listungskriterien und wurden mit exzellenten Langzeitergebnissen transplantiert. Insgesamt wurden weniger als 3% aller Organe für diese Indikation verwendet. Von den 26 transplantierten Patienten hatten lediglich 3 ein Alkoholrezidiv. Demgegenüber sind über 70% der nicht transplantierten Patienten bei gleicher Grundkrankheit innerhalb von 6 Monaten aufgrund eines Leberversagens gestorben [4].

Fazit

Zusammenfassend ist die alkoholinduzierte Lebererkrankung bei Beachtung der Selektionskriterien eine gute Indikation zur Lebertransplantation mit akzeptablem Rezidivrisiko und exzellenten Langzeitergebnissen.

Prof. Dr. Alfred Königsrainer, Transplantationszentrum Tübingen an der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Tübingen

Literatur

- 1 Varma V, Webb K, Mirza DF. Liver transplantation for alcoholic liver disease. World J Gastroenterol 2010; 16: 4377–4393
- 2 Deutsche Stiftung Organtransplantation. DSO Jahresbericht 2012. Im Internet: http://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/DSO_JB12_d_Web.pdf (Stand: 10.03.2014)
- 3 Pfitzmann R, Schwenzler J, Rayes N et al. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. Liver Transpl 2007; 13: 197–205
- 4 Mathurin P, Moreno C, Samuel D et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2011; 365: 1790–1800

Samstag, 24. Mai 2014

Alkoholinduzierte Leberschäden und ihre Folgen
08:30–10:15 Uhr, Hörsaal Innere Medizin
(09:55–10:15 Uhr: Indikationsstellung und Ergebnisse der LTX bei äthyltoxischer Leberzirrhose)