

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

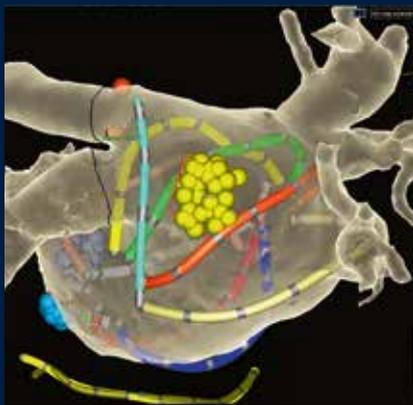
für Arzt und Patient



1. Ausgabe 2016
3,50 Euro

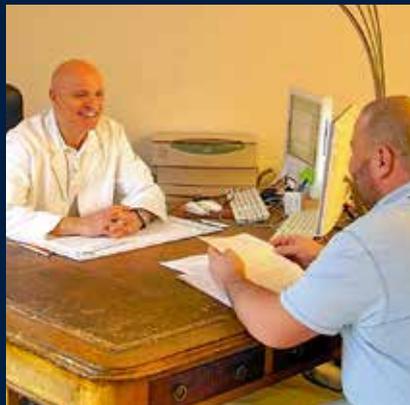
Therapie bei schwerer Neurodermitis

Selektive Immunadsorption



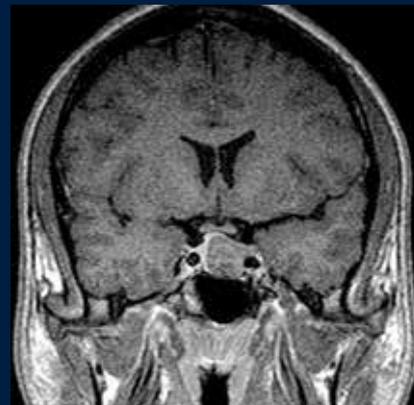
■ Kardiologie

Rotoren-Mapping
Ablationsbehandlung von Vorhofflimmern



■ Urologie

Erektile Dysfunktion
Ejaculatio praecox



■ Endokrinologie

Akromegalie
Tumor der Hypophyse



Liebe Leser,

das sogenannte atopische Ekzem – im Volksmund vielfach als „Neurodermitis“ bezeichnet – ist eine multifaktorielle, immunologisch, genetisch und allergisch disponierte Erkrankung. Das bisweilen schwere Krankheitsbild wird von einem erhöhten IgE-Antikörperspiegel begleitet. Neben genetischen Faktoren sind Umwelt- und Nahrungsmittelallergene als Hauptauslöser dieser belastenden und chronischen Autoimmunerkrankung zu nennen. Oftmals wird dem Betroffenen die allergische Disposition in „die Wiege gelegt“. Neugeborene und Kleinkinder erkranken häufig schon zu Beginn ihres noch ganz jungen Lebens. Mit der viel und gerne als ursächlich zitierten „Psyche“ korreliert diese allergische Dermatitis lediglich in Bezug auf endokrinologische und immunologische Zusammenhänge.

Bei Atopikern, die zu einem überaktiven Immunsystem neigen, werden oftmals neben der Dermatitis noch andere allergisch bedingte Erkrankungen wie z.B. Asthma oder Heuschnupfen diagnostiziert. Die Anzahl der betroffenen Patienten steigt konstant. Die Erkrankung ist nicht heilbar – aber therapierbar. Dem Fachmediziner stehen verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung, die er im Sinne seines Patienten individuell bewerten und verordnen wird. Vielversprechend scheint die Möglichkeit der selektiven Immunadsorption zu sein, die mittels Blutwäsche (Apherese) die erhöhten IgE-Antikörper aus dem Blut des Patienten entfernt. Die TU München berichtet über sehr gute Ergebnisse. Dieses Verfahren bietet sich jedoch ausschließlich für eine schwerkranke und erwachsene Patientenklintel an. Abschließend bleibt zu hoffen, dass der medizinische und wissenschaftliche Fortschritt weitere therapeutische Optionen für eine gezielte und effektive Behandlung mit sich bringt.

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

- 03 ■ **Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) – Therapieansätze**
Prof. Dr. med. Michael Kiehl
- 06 ■ **Die erworbene Hemmkörper-Hämophilie**
Dr. med. Georg Goldmann
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
- 09 ■ **Immunonkologie – Immune-Checkpoint Inhibitoren**
Dr. med. Jörg Hense
- 12 ■ **Rotoren-Mapping: Ein neuer Ansatz in der Ablationsbehandlung von Vorhofflimmern**
PD Dr. med. Philipp Sommer
- 15 ■ **Nuklearmedizinische Diagnostik bei koronarer Herzkrankheit – Schonend und Richtungsweisend**
Prof. Dr. Frank M. Bengel
- 18 ■ **Einsatz von Stammzellen in der Regenerativen Medizin**
Prof. Dr. med. Mathias Freund
- 20 ■ **Einlagerung von Stammzellen aus Nabelschnurblut**
Uniklinik Erlangen
- 21 ■ **Neue Therapie der Mitralklappeninsuffizienz**
PD Dr. med. Phillip Kahlert
Dr. med. Peter Lüdike
- 24 ■ **Die therapeutische Immunapherese zur Behandlung schwerer Neurodermitis**
Dr. med. Alexander Zink
- 27 ■ **Humanes Cytomegalie Virus – Immunglobulin nach Organtransplantation zum Aufbau der CMV-Immunität**
PD Dr. med. Markus J. Barten
- 30 ■ **Akromegalie – Tumor der Hirnanhangsdrüse**
Univ.-Prof. Dr. med. Christof Schöfl
- 33 ■ **Kombinationstherapie zur Behandlung der Schaufensterkrankheit**
Prof. Dr. med. Erwin Blessing
- 36 ■ **Ejaculatio praecox (EP) und Erektile Dysfunktion (ED) – Update 2016**
Dr. med. Axel-Jürg Potempa

Mit mineralölfreien Farben alkoholfrei und klimaneutral drucken. Unsere Druckverfahren halten qualitätsgeprüfte Standards ein. Durch die Kombination von neuester Technik und ökologischen Materialien sowie dem Vorhalten wegweisender Umweltzertifikate erfüllen wir unseren Anspruch, bei besten Druckergebnissen Mensch und Umwelt zu schützen.
www.bonifatius.de

Impressum

Forum Sanitas

erscheint alle drei Monate, Auflage: 30.000 Ex.

Forum Sanitas liegt der Landesbibliothek der Westfälischen Wilhelms Universität Münster als Pflichtlektüre vor.

Herausgeber

Verlag für Public Relations und Printmedien
33719 Bielefeld
33818 Leopoldshöhe, Tel. 05208.958898
www.forum-sanitas.com
info@forum-sanitas.com

Redaktionelle Leitung

Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit

PD Dr. med. M. Barten, Prof. Dr. med. F.M. Bengel
Prof. Dr. med. E. Blessing, Prof. Dr. med. M. Freund
Dr. med. G. Goldmann, Dr. med. J. Hense
PD Dr. med. Ph. Kahlert, Prof. Dr. med. M. Kiehl
Dr. med. P. Lüdike, Dr. med. A. Potempa
Prof. Dr. med. C. Schöfl, PD Dr. med. Ph. Sommer
Prof. Dr. med. V. Weisbach, Dr. med. A. Zink

Layout

Bonifatius GmbH, Druck|Buch|Verlag, Paderborn
Elke Brosch, Michael Meermeyer | prepress
forum-sanitas@bonifatius.de

Bildredaktion|Bildbearbeitung

Elke Brosch, Michael Meermeyer, Sandra Dröslér

Webdesign

Heiko Garzosch

Webmaster|Internetservice

Heiko Garzosch, h.garzosch@forum-sanitas.com

Bezug|Verteilung

Lesezirkel – Leserkreis Daheim, Hamburg
Abonnenten-Service Bonifatius GmbH,
Karl Wegener (Tel. 05251.153220)

Copyright

Verlag für PR und Printmedien, Birgit Reckendorf. Nachdrucke und Vervielfältigungen jedweder Art sind – auch lediglich auszugsweise – nur mit Genehmigung der Chefredaktion oder der jeweiligen Autoren gestattet und gegebenenfalls honorarpflichtig. Artikel, die namentlich gekennzeichnet sind, stellen nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion dar. Für unverlangt eingesandte Manuskripte und Bildmaterial wird keine Haftung übernommen

Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) – Therapieansätze

Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ist in der westlichen Welt die am häufigsten vorkommende Leukämieform und eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters. Das mittlere Alter der Patienten liegt bei Diagnosestellung zwischen 67 und 72 Jahren und es sind mehr Männer als Frauen betroffen. Die altersspezifische Inzidenz der CLL ist in Abbildung 1 dargestellt. Sehr häufig wird die Erkrankung im Rahmen einer Routineuntersuchung ohne entsprechende Symptome (ca. 20% der Patienten) zufällig festgestellt. Mögliche Symptome, die den Patienten zum Hausarzt treiben, können Leistungsschwäche, ungewollte Gewichtsabnahme und Nachtschweiß sein. Die auffällige Lymphknotenschwellung tritt in der Regel erst später auf.

Pathogenetisch liegt bei der Erkrankung eine klonale Vermehrung von reifen, kleinzelligen aber funktionslosen B-Lymphozyten vor. Die genaue Ursache hierfür ist nicht bekannt. Bei über 80% der Patienten zeigen die molekulargenetischen Analysen genetische Veränderungen an verschiedenen Chromosomen. Die häufigste Veränderung ist eine Deletion auf Chromosom 13 (del(13q)). Weitere chromosomale Veränderungen sind Deletionen von Chromosom 11 (del(11q)) und 17 (del(17p)) sowie eine Trisomie 12. Diese chromosomalen Veränderungen gehen mit einer prognostischen Bedeutung einher. So haben Patienten, die eine del(17p) aufweisen, eine ungünstigere Prognose, während Patienten mit einer del(13q) eine eher günstige Prognose aufweisen.¹

Die CLL ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Einerseits gibt es Patienten, bei denen die Erkrankung einen relativ gutartigen Verlauf nimmt und über Jahre bis Jahrzehnte nicht behandelt werden muss, während es andererseits Patienten gibt, bei denen die Erkrankung einen deutlich aggressiveren und rasch progredienten Verlauf zeigt.

Die Diagnose der Erkrankung wird mit zwei einfachen Untersuchungen gestellt:

Blutbild und Differentialblutbild. Hier ist eine Erhöhung der Lymphozyten auf mindestens 5000/ μ l für die Dauer von mindestens 4 Wochen für die Diagnosestellung gefordert. Es finden sich die typischen reifzelligen, kleinen Lymphozyten sowie Gumprechtsche Kernschatten im Blutaussstrich.¹

Eine weitere wichtige Untersuchung ist die Immunphänotypisierung der Leukämiezellen im peripheren Blut. Diese zeigt eine mit den Antikörpern gegen typische B-Zellmarker (CD19) markierbare Zellpopulation, die außerdem CD23 und das T-Zell-Antigen CD5 auf der Oberfläche exprimiert (CD5/CD19-Koexpression). Weiterhin ist eine Leichtkettenrestriktion (kappa oder lambda) zu finden.¹

An Symptomen treten bei der CLL häufig eine Lymphknotenschwellung, eine Milz- und/oder Lebervergrößerung, eine Leukozytose von über 10.000/ μ l und ein Antikörpermangelsyndrom auf. Weiterhin werden Nachtschweiß, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust beobachtet.

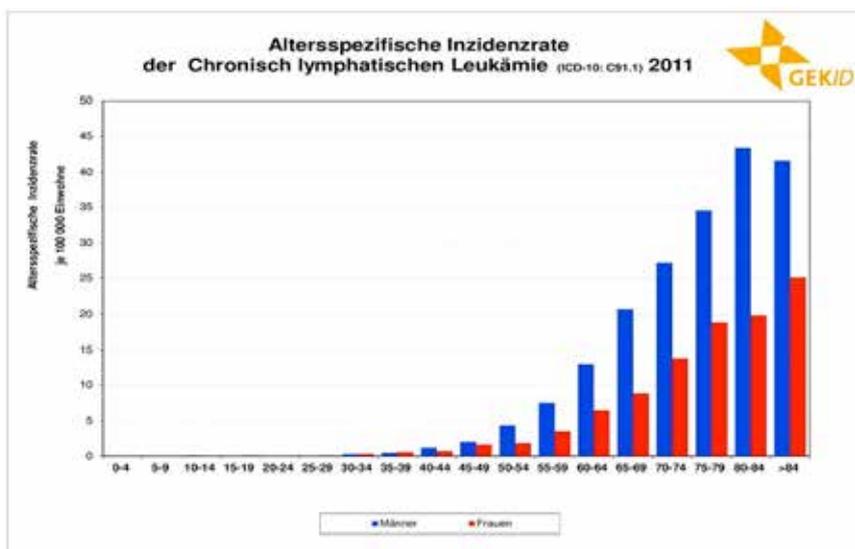


Abb. 1: Altersspezifische Inzidenzrate (Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.)

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Klassifikation von Binet et al.² oder der von Rai et al.³.

In frühen Stadien (Binet Stadium A und B) wird in der Regel außerhalb von klinischen Studien nicht behandelt, es sei denn die Erkrankung verursacht Beschwerden oder schreitet sehr schnell voran. Diese zur Behandlung führenden Beschwerden können sein: eine Milzvergrößerung mit Symptomen, Beschwerden durch wachsende Lymphknoten oder aber schwere, die Lebensqualität beeinträchtigende Allgemeinsymptome wie ausgeprägter Nachtschweiß, wiederholte Infekte (Antikörpermangel), Fieber oder ausgeprägter Gewichtsverlust.

Eine klare Behandlungsindikation liegt ab dem Stadium Binet C (schwere Anämie oder Thrombozytopenie, ausgeprägte Organomegalie) vor.

Aktuell gibt es keinen Goldstandard der Therapie der symptomatischen CLL. Zum Einsatz kommen Protokolle, die neben einem Antikörper (Alemtuzumab, Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab) Purin-Analoga (Fludarabin, Pentostatin) und alkylierende Substanzen (Bendamustin, Cyclophosphamid, Chlorambucil) beinhalten. Welche Therapiemodalität gewählt wird, ist beeinflusst durch die Komorbiditäten, das genetische Profil, die Nierenfunktion und den Allgemeinzustand des



Prof. Dr. med. Michael Kiehl

Patienten und weniger durch das Alter des Patienten. (Abb. 2).

Für Patienten mit fehlenden Komorbiditäten und normaler Nierenfunktion sollte die Primärtherapie außerhalb klinischer Studien nach dem FCR-Protokoll (Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab) erfolgen³. Bei fitten Patienten > 65 Jahre oder bei Patienten mit einem erhöhten Infektionsrisiko kann alternativ BR (Bendamustin, Rituximab) erwogen werden³. Für die fitten Hochrisikopatienten mit del 17p13 oder TP53 Mutation besteht die Therapie der Wahl aus dem Einsatz des PI3K-delta-

Inhibitors Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder der Monotherapie mit dem BTK Inhibitor Ibrutinib.

Für Patienten mit Komorbiditäten (slow go) und ohne del 17p13 oder TP53 Mutation kommen Kombinationstherapien aus Rituximab und Chlorambucil, Ofatumumab und Chlorambucil, Ofatumumab und Bendamustin, Rituximab und Bendamustin sowie Obinutuzumab und Chlorambucil zum Einsatz. In der COMPLEMENT-Studie konnte gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie aus Ofatumumab + Chlorambucil der Chlorambucil-Monotherapie deutlich überlegen ist.⁵

Auch bei dieser Patientengruppe ist in der Hochrisikosituation (del 17p13/TP53 Mutation) die Kombination aus Rituximab und Idelalisib oder die Monotherapie mit Ibrutinib die Therapie der Wahl.

Im Rahmen der Rezidivtherapien sind die neuen zielgerichteten Substanzen Ibrutinib und das Idelalisib (in Kombination mit Rituximab) an erster Stelle zu nennen. Welche Bedeutung dem ABT-199 zufallen wird, ist momentan Inhalt klinischer Studien.

Abhängig von der Dauer der Remission kann auch der erneute Einsatz der Primärtherapie erwogen werden. Insbesondere bei go go Patienten sollte eine allogene Stammzelltransplantation im Rezidiv geprüft werden.

Als supportive Therapiemaßnahmen kommt bei Patienten mit niedrigen Antikörperspiegeln die prophylaktische Immunglobulin-Substitution zum Einsatz. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit rezidivierenden schweren Infekten. Aus diesem Grund muss eine antimikrobielle und antivirale Prophylaxe bei den Patienten, insbesondere unter Therapie mit Purinanaloga, durchgeführt werden. Darüber hinaus werden bei der CLL autoimmunologische Geschehen wie z.B. autoimmunhämolytische Anämien und Immunthrombozytopenien (Evans-Syndrom) beobachtet. Besonders bedacht werden muss, dass die CLL-Zellen in ein hochmalignes Lymphom transformieren können (Richter-Syndrom).

Die Therapie der CLL befindet sich zur Zeit im Wandel. Mit der Verfügbarkeit des monoklonalen Antikörpers Rituximab und den nachfolgenden Weiterentwicklungen Ofatumumab und Obinutuzumab hat sich die Therapie bereits deutlich weiterentwickelt im Sinne längerer und tieferer Remissionen für den Patienten. Mit den neuen spezifisch wirkenden Substanzen Ibrutinib, Idelalisib und ABT-199 stehen nun auch Substanzen zur oralen Einnahme in der Therapie der CLL zur Verfügung. Sind sie im Moment noch den Rezidiven bzw. den Hochrisikopatienten in der Primärtherapie vorbehalten, so ist doch zu erwarten, dass sie im Laufe der Zeit auch zum Einsatz bei allen Patienten in der Primärtherapie kommen. Dies ist aktuell Inhalt verschiedener nationaler und internationaler Studien.

Die oben beschriebenen neuen Substanzen zielen auf relativ spezifische Proteine der CLL-Zellen und ihre Mikroumgebung ab. Dies führt zu spezifi-

Chronische lymphatische Leukämie CLL

Leukämie

Leukämie (Blutkrebs) ist eine Krebserkrankung der weißen Blutkörperchen. Diese sind für die Abwehr von Infektionen verantwortlich und werden im Knochenmark gebildet.

- Weltweit werden jedes Jahr etwa 300.000 neue Leukämie-Fälle diagnostiziert (2,8 % aller neuen Krebserkrankungen), 222.000 Patienten sterben daran.
- In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 9.100 Menschen an einer Leukämie.

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Die CLL ist eine Krebserkrankung der Lymphozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen. Die Lymphozyten vermehren sich dabei zu schnell, überleben zu lange und funktionieren nicht ausreichend. Mit der Zeit nehmen sie überhand und verdrängen die gesunden weißen Blutkörperchen, die roten Blutkörperchen und die Blutplättchen im Knochenmark.

Die CLL ist die häufigste Form der Leukämie bei Erwachsenen in den USA und in den meisten westeuropäischen Ländern und macht etwa 25 % aller Leukämiefälle aus. Etwa ein Drittel aller Patienten verstirbt daran.

In Deutschland wird jedes Jahr bei etwa drei von 100.000 Personen eine CLL neu diagnostiziert. Männer erkranken häufiger daran als Frauen (Verhältnis=1,7:1).

Das mediane Alter bei Diagnose beträgt 65 Jahre.

Ursachen

Die Ursachen der CLL sind bisher nicht bekannt. Prognose und klinischer Verlauf sind vielfältig und individuell unterschiedlich.

B-Zellen sind die Untergruppe der Lymphozyten, die am häufigsten entarten. Normalerweise schützen B-Zellen den Körper durch die Bildung von Antikörpern gegen eindringende Bakterien und Viren, die sie als fremd erkennen und in der Folge zerstören.

Symptome

Symptome können Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Nachtschweiß sowie unerklärlichen Gewichtsverlust umfassen. Aufgrund der nicht ausreichenden Zahl gesunder weißer Blutkörperchen kann auch eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen mit Fieber auftreten.

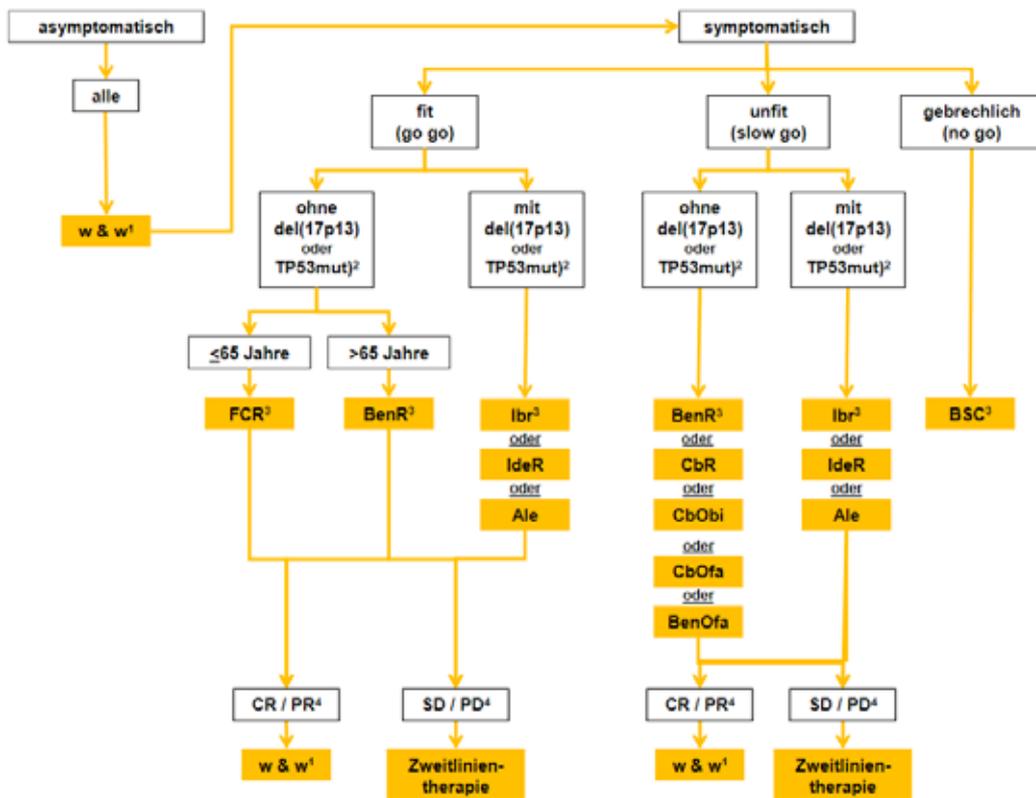
Außerdem kann es wegen der gestörten Bildung von Blutplättchen im Knochenmark zu Blutungen und Blutergüssen kommen.

Häufig finden sich Lymphknotenvergrößerungen, und auch die Milz kann an Umfang zunehmen, was sich als Druckgefühl im linken Oberbauch bemerkbar macht.

Bei fast zwei Drittel der Patienten mit CLL wird die Erkrankung in einem relativ frühen Stadium diagnostiziert. 30 bis 50 % dieser Patienten haben eine biologisch aggressive Erkrankung mit einem hohen Risiko eines schnellen Fortschreitens der Erkrankung.

Während die Lebenserwartung bei einigen Patienten auch ohne oder nur geringfügige Behandlung normal sein kann, versterben andere innerhalb von zwei Jahren nach der Diagnosestellung, wenn ihre Erkrankung nicht auf die Therapie anspricht.

Abb. 2: Erstlinientherapie der CLL⁵, Therapieempfehlungen zur Primärtherapie (DGHO Leitlinien)



Legende:

- palliativer Therapieansatz; — kurativer Therapieansatz;
- ¹ w & w – abwartendes Verhalten;
- ² zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik;
- ³ Therapie: Ale – Alemtuzumab, Ben – Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, C – Cyclophosphamid, Cb – Chlorambucil, F – Fludarabin, Ibr – Ibrutinib, Ide – Idelalisib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab;
- ⁴ PD – Progress, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung

schen, oft moderaten Nebenwirkungen und beinhaltet keine oder allenfalls eine leichte Myelosuppression. Zusätzlich ist die CLL eine genetisch sehr heterogene Erkrankung, was sie deutlich von der CML unterscheidet, die nur von einem einzigen Onkogen (BCR-ABL) ausgelöst wird. Es scheint, dass die CLL durch komplexe genetische Veränderungen verursacht wird und deshalb auch eine biologisch komplexe Erkrankung ist. Somit ist es sehr wahrscheinlich, dass die derzeit verfügbaren Wirkstoffe kombiniert werden müssen, um optimale Ergebnisse zu erzielen. Die Herausforderung besteht jetzt darin, die beste Kombination und Therapiesequenz herauszufinden, um eine langfristige Kontrolle der CLL bei gleichzeitig optimaler Lebensqualität zu erreichen. Als Surrogat-Marker einer sehr guten Kontrolle der Erkrankung kann die Negativität einer minimalen Resterkrankung dienen und die gute Kontrolle der Erkrankung kann das Überleben der CLL-Patienten verlängern.

Literatur:

- 1: Quelle: modifiziert nach DGHO Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL), November 2014, www.onkopedia.com
- 2: Binet JL et al. Investigation of a new parameter in chronic lymphocytic leukemia: the percentage of large peripheral lymphocytes determined by the Hemalog D. Prognostic significance. Am J Med. 1977;63:683-8.
- 3: Rai KR et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46:219-34.
- 4: Cramer P et al. Advances in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: current recommendations on management and first-line treatment by the German CLL Study Group (GCLLSG). Eur J Haematol. 2015 Sep 2. doi: 10.1111
- 5: Hillmen P et al.: Ofatumumab + Chlorambucil versus Chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of the phase III study Complement 1 (OMB110911); Blood 2013

Informationen

■ **Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH**
 Medizinische Klinik I
 Prof. Dr. med. Michael Kiehl
 Müllroser Chaussee 7
 15236 Frankfurt (Oder)
 Phone +49 335 548- 0 Zentrale
 www.klinikumffo.de
 e-mail: innere@klinikumffo.de
 „Wir engagieren uns in der Stammzelltherapie und führen die autologe Stammzelltransplantation bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und soliden Tumoren seit mehreren Jahren erfolgreich durch. Als erste und einzige Einrichtung in Brandenburg bieten wir auch die allogene Stammzelltransplantation unter Einsatz einer Fremdspende durch Familienangehörige wohnortnah an.“
 (Prof. Dr. med. M. Kiehl, ärztlicher Direktor der Klinik)



Interview Prof. Dr. med. Michael Kiehl
 DGHO 2015

- **Novartis Pharma GmbH**
 Roonstraße 25
 90429 Nürnberg
 Telefon: 0911 2730
 www.novartisoncology.de
- **Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.**
 Ralf Rambach (1. Vorsitzender)
 Thomas-Mann-Straße 40
 53111 Bonn
 Telefon: +49 (0)228 - 33 88 9 200
 Telefax: +49 (0)228 - 33 88 9 222
 www.leukaemie-hilfe.de
 info@leukaemie-hilfe.de

Die erworbene Hemmkörper-Hämophilie

– eine seltene und oft nicht erkannte schwere Blutgerinnungsstörung –



Der Anruf aus dem Vorstadtkrankenhaus auf das Diensthandy des Hämophiliezentrum der Uni-Klinik-Bonn kam – wie so oft – am späten Freitagnachmittag. „Wir haben hier einen älteren Patienten mit großflächigen Einblutungen in Haut und Muskulatur, die so schwerwiegend sind, dass schon mehrere Blutkonserven gegeben werden mußten“, berichtet der diensthabende Arzt. Ursachen wie Sturzereignisse, Medikamente und zu Blutungen führende Vorerkrankungen seien nicht bekannt. Der Quickwert sei normal, nur die aPTT sei deutlich verlängert. Die Blutungen seien fortschreitend.

Bei einer solchen Konstellation wird jeder Mediziner eine neu aufgetretene, schwerwiegende Gerinnungsstörung als Ursache in Betracht ziehen.

Es wurde eine sofortige Blutprobe des Patienten entnommen und per Eilbote zur Spezialdiagnostik in das Hämophiliezentrum der Universitätsklinik Bonn versandt. Bereits am Freitagabend konnten die Gerinnungsspezialisten des Bonner Hämophiliezentrum das Vorliegen einer sogenannten „erworbenen Hemmkörper-Hämophilie“ nachweisen. Der Patient wurde dann noch in derselben Nacht zur weiteren Therapie in die Uni-Klinik-Bonn verlegt.

Für die betroffenen Patienten ist eine sichere und zuverlässige Diagnostik unter Umständen lebensrettend, denn die erworbene Hämophilie ist zwar eine seltene aber sehr gefährliche Erkrankung.

Der Körper des Menschen ist grundsätzlich darauf ausgerichtet, sowohl blutende Wunden zu stillen, als auch Verstopfungen der Blutgefäße (Thrombosen oder Embolien) zu vermeiden. Dafür verantwortlich sind die Blutplättchen sowie verschiedene Eiweiße: die Gerinnungsfaktoren.

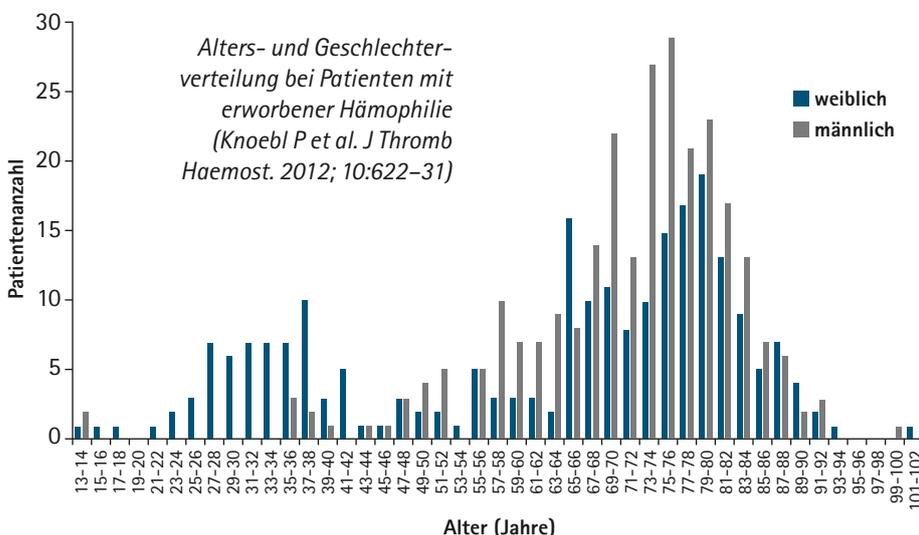
Bei der „erworbenen Hämophilie“ bilden die Patienten gegen die körpereigenen Gerinnungsfaktoren Antikörper.

Diese Antikörper führen dann dazu, dass das Gerinnungssystem nicht mehr ausreichend funktioniert und selbst kleine Verletzungen oder Traumata schwerste, zum Teil lebensbedrohliche Blutungen nach sich ziehen können.

Somit ist diese Blutgerinnungsstörung eine Autoimmunerkrankung, bei der Patienten Hemmkörper in Form von Auto-Antikörpern gegen einen körpereigenen Gerinnungsfaktor bilden. Am häufigsten treten Antikörper gegen den Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) auf, in sehr seltenen Fällen jedoch auch gegen andere Gerinnungsfaktoren, wie etwa den Faktor IX (FIX), den von-Willebrand-Faktor (VWF) oder auch Kombinationen. Die Erkrankung äußert sich in plötzlich auftretenden, häufig lebensbedrohlichen Blutungen. Die erworbene Hämophilie weist eine jährliche Häufigkeit von etwa zwei Patienten pro einer Million Menschen auf. Männer und Frauen haben das gleiche Risiko; die Erkrankung tritt familiär nicht gehäuft auf. Unbehandelt verläuft diese Erkrankung bei mehr als 22 Prozent der Betroffenen tödlich. Deshalb ist eine zügige und sichere Diagnosestellung sowie die entsprechende Behandlung für die Prognose und langfristige Therapie von größter Bedeutung.

Anders als bei der angeborenen Hämophilie ist das klinische Bild der erworbenen Hämophilie vielfältig und bei jedem Patienten individuell unterschiedlich.

Charakteristische Anzeichen sind anhaltende Blutungen nach Operationen und nach Entbindungen sowie Magen-, Darm- und Blasenblutungen sowie Blutungen in die Bauchhöhle. Typisch sind auch große, flächenhafte Haut- und Weichteilblutungen sowie Muskelblutungen. Gerade die Muskelblutungen können dabei sehr schmerzhaft sein und zu Bewegungsausfällen führen. Gefährlich wird es, wenn man solche Blutungen durch opera-



tive Maßnahmen entlasten will, ohne vorher Gerinnungsfaktoren gegeben zu haben.

Das klinische Erscheinungsbild einschließlich schwerer Blutungssymptome korreliert meist nicht mit Laborparametern oder dem Antikörpertiter. Da es sich zumeist um ältere Patienten handelt, können andere Grund- und Begleiterkrankungen das klinische Bild zusätzlich verschleiern und die Behandlungsstrategie beeinflussen.

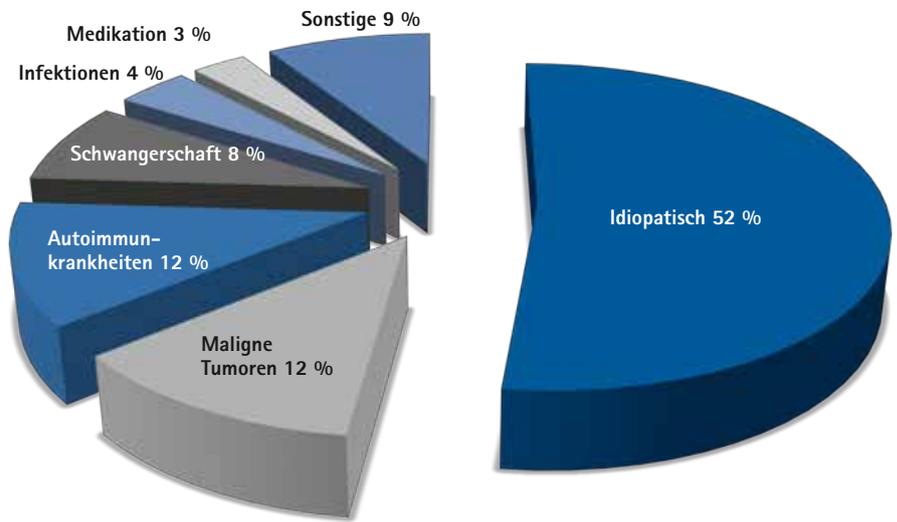
Viele ältere betroffene Patienten weisen oftmals auch noch andere Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis oder sogar bösartige Tumoren auf. Oft werden diese Erkrankungen erst im Rahmen der Hemmkörperdiagnostik entdeckt.

Allerdings kann eine erworbene Hemmkörperhä-mophilie auch bei jüngeren Menschen auftreten, so zum Beispiel bei Frauen nach der Entbindung, was oftmals fehldiagnostiziert wird. Eine solche Blutung muss unbedingt rechtzeitig erkannt und behandelt werden.

Insbesondere bei plötzlich auftretenden ungewöhnlichen Blutungen sollte sofort an eine erworbene Hämophilie gedacht werden, vor allem wenn es in der eigenen oder der familiären Krankheitsgeschichte des Patienten keinerlei Hinweise auf eine Blutungsneigung gibt. Stark ausgeprägte Blutergüsse, lange anhaltende Blutungen nach operativen Eingriffen, Verletzungen oder Entbindungen oder ein plötzlich auftretender blutiger Urin können erste Hinweiszeichen sein.

Im Falle der akuten, lebensbedrohenden Blutung wird in der Regel umgehend eine blutstillende Therapie mit speziellen Gerinnungsfaktorpräparaten eingeleitet.

Hierzu kommen hochpotente Faktor VIIa (Novo-Seven von Novo Nordisk) und aktivierte Prothrombinkonzentrate (FEIBA von Baxalta) zum Einsatz, die auch bei Vorhandensein eines Hemmkörpers eine effektive Blutstillung durch eine alternative Gerinnungsaktivierung auslösen können.



Begleiterkrankungen von Patienten mit erworbener Hämophilie (Knoebl P et al. J Thromb Haemost. 2012; 10:622–31)

Daneben werden bei niedrigeren Hemmkörperaktivitäten auch gute Erfolge mit der Anwendung von reinen Faktor VIII-Präparaten erzielt.

Als ganz neue Therapievariante wird seit diesem Jahr auch ein sogenanntes porcines Faktor VIII-Präparat (Obizur von Baxalta) erfolgreich angewendet. Der porcine Faktor VIII ist dem menschlichen Faktor VIII ähnlich genug, um die Gerinnungskaskade wiederherzustellen, dennoch unterschiedlich genug, um von den meisten Autoantikörpern nicht beeinträchtigt zu werden. Dieses neue Präparat hat zudem den Vorteil, dass die Faktor VIII-Aktivität gemessen und damit die Therapie individuell gesteuert werden kann.

Alle oben genannten Medikamente müssen dem Patienten als Injektion verabreicht werden und führen in der Regel zu einer schnellen Besserung der Blutungssymptomatik.

Gleichzeitig versucht man das Immunsystem des Patienten wieder an die eigenen Gerinnungsfaktoren zu gewöhnen, bzw. den Hemmkörper mittels



Dr. med. Georg Goldmann



Die Durchführung der gezielten Therapie sollte optimalerweise in einem spezialisierten Therapiezentrum erfolgen. Am besten geeignet sind sogenannte „Comprehensive Care Center“ die auf die Behandlung von Blutgerinnungsstörungen spezialisiert sind und somit die entsprechenden personellen und apparativen Voraussetzungen für dieses komplizierte Krankheitsbild bieten.

Durch das Hämophiliezentrum der Uni-Klinik-Bonn wurden bisher über 80 Patienten mit einer erworbenen Hemmkörperhä-mophilie behandelt, was angesichts einer sehr seltenen Erkrankung eine große Zahl ist. Das Hämophiliezentrum der Uni-Klinik-Bonn ist ein Referenzzentrum für alle seltenen Gerinnungserkrankungen und insbesondere auf die Therapie von Blutungsleiden spezialisiert.

Zum Hämophiliezentrum gehört ein hämostaseologisches Labor der Maximalversorgung, in dem alle diagnose- und therapielevanten Gerinnungsparameter einschließlich Techniken zur Hemmkörperdiagnostik (24 Stunden/7 Tage) durchgeführt werden können. Darüber hinaus besteht eine enge Kooperation innerhalb des Klinikums, vor allem mit den internistischen und chirurgischen Kollegen.



Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

PRESSEINFORMATION

Berlin – Baxalta hat von der EU-Kommission die Marktzulassung für Obizur (Susoctocog alfa) erhalten. Der rekombinante Gerinnungsfaktor ist indiziert für die Behandlung von Blutungen bei Patienten mit erworbener Hämophilie A. (...) Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hatte im Juli die Zulassungsempfehlung gegeben. Nun folgte die formale Genehmigung der Kommission. Die Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit hatten die Gutachter überzeugt: In einer globalen Phase II/III Studie (...) konnten auftretende Blutungen bei allen eingeschlossenen Patienten gestoppt oder verringert werden.

Laut Studiendaten konnte die Faktor VIII-Aktivität im Blut wieder auf mehr als 20 Prozent innerhalb von 24 Stunden gesteigert werden. Eine vollständige Kontrolle der Blutung konnte bei 86 Prozent der Patienten erreicht werden. Als einzige Nebenwirkung mit einer Rate von mehr als 5 Prozent berichtet wurde eine Antikörperreaktion gegen den rekombinanten Gerinnungsfaktor. (Quelle: www.apotheke-adhoc.de 13.11.2015)

Informationen

■ Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin (IHT)

im Universitätsklinikum Bonn:

Sigmund-Freud-Str. 25,

53127 Bonn

Direktor Prof. Dr. med.

Johannes Oldenburg

Oberarzt Dr. med. Georg Goldmann

Telefon: +49-(0)-228-287-15188

Telefax: +49-(0)-228-287-14320

24-Notfalltelefon:

+49-(0)-170-2144888

■ Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.

Bundesgeschäftsstelle

Wilhelmstr. 2, D-53604 Bad Honnef

Telefon: +49 (0) 2224 980 5988

Telefax: +49 (0) 2224 980 5987

E-mail: mail@igh.info

■ Deutsche Hämophiliegesellschaft e. V.

www.dhg.de

Baxalta Deutschland GmbH

Edisonstraße 2

85716 Unterschleißheim

■ www.baxalta.de

info.de@baxalta.com

■ Patientenbroschüre



starken immunwirksamen Medikamenten und ggf. Blutwäschen zu eliminieren.

Im Rahmen dieser sogenannten immunsuppressiven Therapie kommen vor allem cortisonhaltige Medikamente sowie zytostatisch wirksame Substanzen aus der Krebstherapie wie z.B. Cyclophosphamid zum Einsatz.

Daneben gibt es auch gute Erfolge mit dem Einsatz von Rituximab, einem biotechnologisch hergestellten Antikörper, der als Wirkstoff in der Therapie des Lymphdrüsenkrebs Anwendung findet.

Im Falle einer nicht lebensbedrohlichen Blutung kann unter enger ärztlicher Kontrolle auch zunächst mit einer der oben genannten reinen immunsuppressiven Therapien begonnen werden.

Um die sehr komplizierte und vielfältige Behandlung der erworbenen Hämophilie zu vereinfachen und zu vereinheitlichen, wurden von einer renommierten Forschergruppe Empfehlungen zur Therapie dieser seltenen Erkrankung aufgestellt.

(Management der erworbenen Hämophilie, A. Tiede, R.E. Scharf, C. Dobbstein u. S. Werwitzke, Hamostaseologie. 2015)

Wenn nicht gerade ein bösartiges Tumorgeschehen die Ursache einer Hemmkörperbildung ist und die Patienten möglichst früh adäquat behandelt werden, sind die Chancen die Erkrankung heilen zu können relativ gut. Oft ist es aber leider so, dass trotz auffälliger Blutungssymptome viel zu spät an das Vorliegen einer erworbenen Hemmkörperhämophilie gedacht wird, weil diese besondere Blutgerinnungsstörung sehr selten und damit relativ unbekannt ist. Um im Falle neu aufgetretener und für den Patienten unerklärlicher Hämatoeme das Vorliegen eines Hemmkörpers auszuschließen, reichen oft einfache Gerinnungstests, die auch problemlos und unkompliziert beim Hausarzt durchgeführt werden können. Bei Auffälligkeiten der Untersuchungsergebnisse muss umgehend ein Gerinnungsspezialist, ein sogenannter Hämostaseologe konsultiert werden.

Sollte sich die Diagnose bestätigen, erfordert die Therapie einer erworbenen Hemmkörperhämophilie in der Regel aufgrund der Komplexität der Erkrankung als solche als auch der oft älteren Patienten mit vielen Vor- bzw. Begleiterkrankungen eine ge-

Auffällige Symptome bei erworbener Hemmkörperhämophilie

- Hämatoeme ohne vorausgegangenes Trauma
- Hämatoeme nach Bagateltraumen
- Hämatoeme die ungewöhnlich groß sind
- Hämatoeme ohne Hämatomneigung in der Vergangenheit
- Hämatoeme ohne die Einnahme prädisponierender Medikamente (z.B. Aspirin, Marcumar, andere Blutverdünner)
- Starke Nachblutungsneigung nach kleinen Verletzungen
- Starkes Nasen- oder Zahnfleischbluten

Aber: Eine erworbene Hemmkörperhämophilie ist ein seltenes Ereignis; die meisten Hämatoeme haben eine andere Ursache.

Cave: Der Quickwert ist bei den meisten Hemmkörperhämophilien normal und somit nicht zum Ausschluss einer erworbenen Hemmkörperhämophilie geeignet! Die entscheidende Konstellation manifestiert sich durch einen normalen Quickwert mit isoliert verlängerter aPTT.

meinschaftliche, interdisziplinäre Betreuung, die in einer Universitätsklinik mit spezieller Fachambulanz gewährleistet ist.

Abschließend ist noch einmal zu konstatieren, dass eine erworbene Hemmkörperhämophilie eine äußerst seltene und nach Diagnostik sehr gut zu behandelnde Erkrankung ist. Der Einsatz gezielter Medikamente sowie weitere ergänzende Therapieoptionen ermöglichen den Betroffenen ein nahezu unbeschwertes Leben.

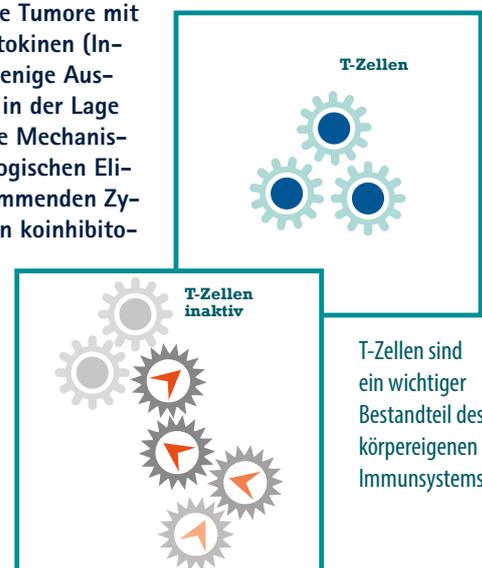
Das Wiederauftreten eines Hemmkörpers nach erfolgreicher Therapie ist eher selten, und am häufigsten mit einer dem Hemmkörper zugrundeliegenden Grunderkrankung assoziiert. Insofern sind auch nach Abschluss der Therapie weitere Kontrollen sinnvoll.

Die meisten Hämatoeme haben jedoch in der Regel eine andere und erklärbare Ursache, insbesondere wenn Patienten ohnehin gerinnungshemmende Medikamente einnehmen.

Immunonkologie

Immun-Checkpoint Inhibitoren

Mit verschiedenen Ansätzen hat die Forschung in den letzten Jahrzehnten versucht maligne Tumore mit T-Zellen anzugreifen oder das Immunsystem durch Verabreichung von Impfstoffen oder Zytokinen (Interleukin-2, Interferon-alpha) zu aktivieren. Doch diese Strategien erwiesen sich bis auf wenige Ausnahmen als wirkungslos, da komplexe Systeme von Kontrollmechanismen und Regulatoren in der Lage sind eine Immunantwort zu unterbinden. Wir wissen jetzt, dass Tumorzellen über zahlreiche Mechanismen der Unterdrückung der Antitumor-Immunantwort verfügen, um der eigenen immunologischen Eliminierung zu entgehen. Dieses immunsuppressive Milieu wird durch die Produktion von hemmenden Zytokinen, der Rekrutierung von immunsuppressiven Immunzellen und der Hochregulation von koinhibitorischen (hemmenden) Rezeptoren, den sog. Immun-checkpoints, erzeugt. Diese negativen Kontrollmechanismen werden als ein wichtiger Grund für das klinische Versagen einiger aktiver Immuntherapien und für die Tumorprogression im Allgemeinen angesehen. Das zunehmende Verständnis dieser Mechanismen führte zur Entwicklung von Immuntherapien gegen diese Tumor-assoziierte Immunsuppression. Diese Form der Krebs-Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern gegen Immun-Checkpoint-Rezeptoren hat in den letzten Jahren den Härtestest in diversen klinischen Studien bestanden und zu einem Durchbruch in der Behandlung verschiedener maligner Tumoren geführt, so dass die angesehene Fachzeitschrift „Science“ die Tumorummuntherapie zum „breakthrough of the year“ in 2013 ausrief. Sie etabliert sich für einige Tumorentitäten gerade als weitere Säule der Tumorthherapie neben den konventionellen Therapieverfahren Chirurgie, Radiotherapie, therapeutische monoklonale Antikörper und Chemotherapie.



T-Zellen sind ein wichtiger Bestandteil des körpereigenen Immunsystems.

Krebszellen können verschiedene Strategien entwickeln, die es ihnen ermöglichen, auch dem funktionierenden Immunsystem zu entkommen bzw. das Immunsystem zu unterdrücken (sog. „Escape-Mechanismen“). Die Aktivität der T-Zellen wird gebremst, der Tumor wächst.

Zelluläre Immuntherapie

Eine andere Art der Immuntherapie, die in diesem Artikel nicht weiter ausgeführt wird, ist die adoptive zelluläre Immuntherapie, bei der T-Lymphozyten oder tumorinfiltrierende Lymphozyten eines einzelnen Patienten gesammelt, anschließend ex vivo expandiert werden, um sie dann dem Patienten zu retransfundieren. Eine erstmals im Jahr 2000 beschriebene erfolgreiche Modifikation des Verfahrens, stellt die Behandlung mit genetisch modifizierten autologen Immuneffektorzellen dar. Diese werden mit einem chimären T-Zell-Rezeptor (chimeric antigen receptor ,CAR) ausgestattet, der Tumorantigene erkennen kann und so zu einer zellulären Immunantwort gegen den Tumor führt. Diese gentechnisch hergestellten T-Zellen sind trotz beeindruckender Erfolge noch experimentell, wohingegen die Antikörper bereits für die klinische Anwendung beim malignen Melanom und beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom zugelassen sind.

Immun Checkpoint Inhibitoren

Die Immun-Checkpoint-Blockade stellt einen komplett anderen Weg der Tumorthherapie dar, indem sie das Immunsystem sehr gezielt beeinflusst und nicht direkt den Tumor. Dabei übermitteln Checkpoint-Moleküle die hemmenden Signale an die eigentlich immunkompetenten T-Zellen und sind damit einer der wichtigsten immunsuppressiven Faktoren im Tumor-Mikromilieu. Typische Immun-Checkpoint-Rezeptoren, die wesentlich an der Suppression der Tumorummunität beteiligt sind, sind

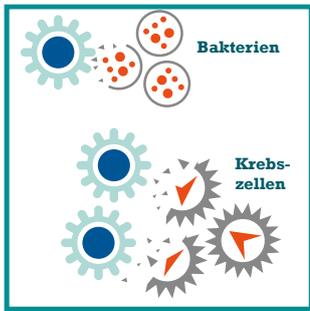
das zytotoxische T-Lymphocyten-assoziierte Protein 4 (CTLA-4 auf T-Helferzellen) und PD-1 (programmed cell death-1 auf T-Lymphocyten und pro-B-Zellen). Gegen diese inhibitorischen Moleküle wurden therapeutische monoklonale Antikörper (zunächst der anti-CTLA-4 Antikörper Ipilimumab und dann die anti-PD-1 Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab) entwickelt und zunächst in Studien zum metastasierten malignen Melanom evaluiert. Die Behandlung mit diesen Antikörpern zeigte, eine im Vergleich zu den üblichen Therapien, nicht beobachtete klinische Wirkung und auch ein differentes, durch Autoimmunphänomäne charakterisiertes, Nebenwirkungsprofil.

Erfolgsgeschichte malignes Melanom

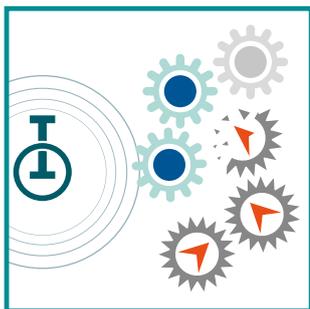
Als erstes Medikament dieser neuen Klasse wurde Ipilimumab (Yervoy®) klinisch entwickelt und 2011 in Europa zugelassen. In zwei randomisierten klinischen Studien konnte Ipilimumab erstmals einen Überlebensvorteil bei Patienten mit metastasierendem Melanom erzielen. Dieses Ergebnis war nicht durch eine hohe Tumoransprechrates erklärbar, sondern durch eine länger anhaltende Immunsystemaktivierung mit konsekutiver Tumorkontrolle. In einer gemeinsamen Analyse aller Phase II und III Studien mit Ipilimumab wurden insgesamt 1861 Patienten mit metastasiertem malignem Melanom analysiert: es zeigte sich für unbehandelte und behandelte Patienten ein medianes Überleben (OS) von 13,5 bzw. 10,7 Monaten und nach 3 Jahren betrug die Überlebensrate noch 26% bzw. 22%. Als weiterer, weniger toxischer Checkpoint-Inhibitor,



Dr. med. Jörg Hense



T-Zellen erkennen Krankheitserreger oder Krebszellen und bekämpfen diese.



Immunonkologische Therapien verhindern die weitere Unterdrückung des Immunsystems durch die Krebszellen bzw. sorgen für eine anhaltende Aktivierung des Immunsystems. Dadurch können die T-Zellen die Krebszellen wieder aktiv bekämpfen.

erwies sich der anti-PD-1 Antikörper Nivolumab (Opdivo®) in der Erstlinientherapie fortgeschrittener nicht BRAF mutierter maligner Melanome als effektiv. Das 1-Jahresüberleben lag in der Nivolumab-Behandlungsgruppe bei 73% und das Risiko zu versterben war um 58% niedriger als im Vergleich zum Standardbehandlungsarm mit Dacarbacin und war in allen Subgruppen evident. Weitere Studien konnten belegen, dass Nivolumab als auch Pembrolizumab (Keytruda®) einer Chemotherapie in der Zweitlinientherapie nach Progression unter Ipilimumab, oder einem BRAF Inhibitor und Ipilimumab bei BRAF V600E-mutiertem malignen Melanom, überlegen sind. Dass anti-PD-1 Antikörper bei Ipilimumab resistenten Melanomen wirksam sind ist wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Mechanismen zurückzuführen, durch die anti-CTLA-4 und anti-PD-1-Therapien eine anti-Tumor-T-Zellen-Reaktion induzieren. Eine CTLA-4-Blockade verbreitert die Immunreaktion, was sich in einer Zunahme des T-Zell-Rezeptorepertoires und einer Zunahme der Tumordinfiltration zeigt, wohingegen die PD-1-Blockade eine intratumorale T-Zell-Proliferation induziert ohne nachweisbare Veränderungen im peripheren Immunrepertoire. Kombinationstherapien bestehend aus Ipilimumab und Nivolumab sind toxischer und steigern in der PD-1 positiven Population die Wirksamkeit nicht gegenüber der alleinigen Nivolumab Gabe, beide waren aber bzgl. des progressionsfreien Überlebens (PFS) dem Ipilimumab als Monotherapie überlegen. Nur in der Gruppe der PD-L1 negativen Melanome (66%) führte die Kombination von CTLA-4 und PD-1 Hemmung zu einer Zunahme der PFS von 5,3 auf 11,2 Monate. Gleiches gilt für eine Monotherapie mit Pembrolizumab welches gegenüber Ipilimumab weniger toxisch und zu einer signifikanten Verlängerung des OS nach 1 Jahr (68-74% vs.58%) und des PFS nach 6 Monaten (46 -47% vs. 26%) führte.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Jenseits des Melanoms ist die klinische Entwicklung von Nivolumab und Pembrolizumab in der Indikation des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) am weitesten fortgeschritten und hat, unter verschiedenen Voraussetzungen, zur Zulassung beider Medikamente in der zweiten Behandlungslinie geführt.

Nivolumab

Nivolumab wurde, nach Versagen einer Platin-haltigen Vortherapie, für die Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms der Lunge in einer randomisierten Phase-3 Studie untersucht und gegen den bisherigen Standard einer

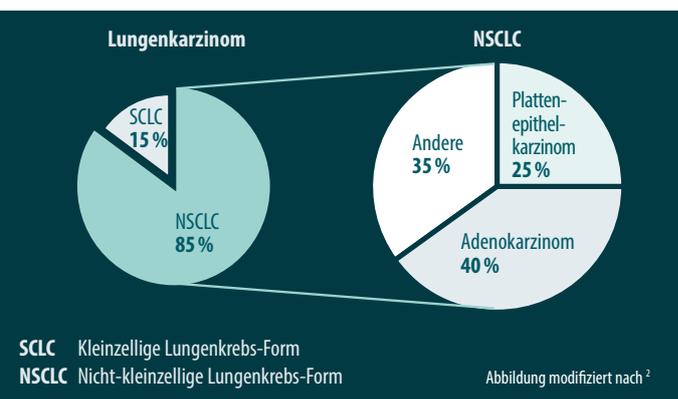
Chemotherapie mit Docetaxel verglichen. Eine Platin-basierte Chemotherapie musste zuvor erfolgt sein; der Einschluss in die Studie erfolgte unabhängig vom PD-1 Liganden Status. Bereits in einer vorgegebenen Zwischenanalyse zeigte Nivolumab ein hochsignifikant verbessertes OS mit einer Reduktion der Wahrscheinlichkeit zu versterben um 41% und einer verbesserten 1-Jahresüberlebensrate von 43% im Vergleich zu 24% für Docetaxel. In dieser Studie war das Ausmaß der PD-L1 Expression weder prognostisch noch prädiktiv; es war kein Zusammenhang zwischen der PD-L1 Expression und dem Gesamtüberleben erkennbar. Die positiven Ergebnisse dieser Studie führten im März 2015 zur Zulassung von Nivolumab in dieser Indikation. Nivolumab war damit die erste für Lungenkrebs zugelassene Immuntherapie und die erste Monotherapie die das Überleben in dieser Patientenpopulation nach unzähligen klinischen Studien in mehr als 15 Jahren erheblich verbesserte. Im Oktober 2015 wurde die Indikation in der Zweitlinientherapie aufgrund gleichermaßen positiver Daten einer randomisierten Phase III Studie auf nicht-plattenepitheliale Lungenkarzinome ausgeweitet: das Risiko zu versterben war im Nivolumab um 27% signifikant niedriger als im Docetaxel-Arm, die 1-Jahresüberlebensrate erhöhte sich um 12%.

Pembrolizumab

Erste Daten die eine positive Korrelation zwischen PD-L1-Expression und dem Behandlungsergebnis bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zeigten, kamen von der groß angelegte Phase-I-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab untersuchte. Deren Ergebnisse zeigten, dass jene 35% der Patienten mit $\geq 50\%$ iger PDL1 Expression, eine höhere Ansprechrate von 42% gegenüber nur 10-16% bei Patienten mit einem Score $< 50\%$ aufweisen. Die noch nicht publizierten Daten einer randomisierten Phase III Studie bei Patienten mit Tumorprogression nach Cisplatin haltiger Chemotherapie oder Tyrosinkinaseinhibitoren bei ALK oder EGFR Mutationen zeigen eine signifikante Verbesserung des PFS und OS gegenüber dem Vergleichsarm einer Chemotherapie mit Docetaxel (KEYNOTE-010 Studie). Da sich die PD-L1-Expression als prädiktiv für die Wirksamkeit von Pembrolizumab erwies, erfolgte im Oktober 2015 die beschleunigte Zulassung in den USA in Kombination mit einem obligaten begleitenden PDL1 Gewebetest (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx).

Nierenzellkarzinom

In der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms kommen VEGF-Rezeptor-Kinaseinhibitoren, mTOR-Inhibitoren und Bevacizumab mit alpha-Interferon zum Einsatz. Als Hinweis auf die immunogene Natur des Nierenzellkarzinoms kann gelten, dass hochdosiertes Interleukin-2 in 70% komplette und dauerhafte Remissionen induzieren kann. Aktuelle Studiendaten zur Behandlung des



SCLC Kleinzellige Lungenkrebs-Form
NSCLC Nicht-kleinzellige Lungenkrebs-Form

unter antiangiogenetischer Behandlung progredienten metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms mit Nivolumab gegenüber der bisherigen Standardbehandlung mit Everolimus (m-TOR-Inhibitor) wurden im Nov. 2015 publiziert. Die objektive Tumoransprechrates beträgt 25% (vs. 5% für Everolimus) und komplette Remissionen sind sehr selten (1%), jedoch zeigt sich eine klinisch relevante Verringerung des Risikos zu Verstreben von 27% (medianes OS: 25,0 vs. 19,6 Monate) bei einem günstigeren Toxizitätsprofil. Mit den Daten zum OS hat Nivolumab einen neuen Standard zur Wirksamkeit in dieser Patientenpopulation gesetzt. Die PD-L1 Expression im Tumorgewebe war nicht prädiktiv, so dass man derzeit die auf die Immuntherapie ansprechenden Patienten nicht identifizieren kann.

Nebenwirkungen der anti PD-1 Antikörper

Das Nebenwirkungsprofil der PD-1 Antikörper ist insgesamt günstig. In den Studien zum NSCLC und RCC lag die Rate an höhergradigeren Nebenwirkungen bei 7-19% im Vergleich zu 37-55% in den Vergleichsarmen mit Chemotherapie (Docetaxel) oder dem m-TOR-Inhibitor Everolimus; Behandlungsabbrüche werden in ca. 5-8% der Fälle berichtet. Da diese Substanzen ein zur klassischen Chemotherapie und den Tyrosinkinaseinhibitoren unterschiedliches Toxizitätsprofil aufweisen ist ein fundiertes Wissen über diese, für den Onkologen neuen und potenziell schweren immunvermittelten Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Nephritis, Hepatitis, Colitis, Hypophysitis, Enzephalitis, Hypo- und Hyperthyreose entscheidend, um diese früh zu erkennen und umgehend adäquat zu behandeln.

Ausblick

Eine bessere Auswahl der Patienten die von einer Immun-Checkpoint Blockade profitieren können ist zukünftig erforderlich. Die PD-L1-Expression im Tumorgewebe ist dynamisch und variiert sowohl zeitlich als auch zwischen verschiedenen Tumormanifestationen und ist daher nicht in allen Konstellationen prädiktiv. Alternative Biomarker, wie beispielsweise die Zahl von immunogenen somatischen Mutationen die zu einer Vervielfachung von Neoantigenen führt, können mit Wirksamkeit und Überlebensrate korrelieren, müssen aber in prospektiven Studien validiert werden. Kombinationen mit weiteren in Entwicklung befindlichen Checkpoint-Inhibitoren, Chemotherapien und zielgerichteten Therapien werden derzeit untersucht und werden neuen Einsatzmöglichkeiten für diese neue Substanzklasse definieren.

Zusammenfassung

Die neue Substanzklasse der Checkpoint-Inhibitoren ermöglicht, bei vertretbaren Nebenwirkungen, eine erfolgreiche Immuntherapie beim metasta-

sierten malignem Melanom, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und beim klarzelligen Nierenzellkarzinom. Die Überlebenszeit wird signifikant verbessert und einige Patienten erreichen eine mehrjährige Tumorkontrolle ohne jedoch eine definitive Tumorheilung zu erreichen. Begleitende Untersuchungen zur Lebensqualität (LQ) belegen eine gegenüber der bisherigen Standardbehandlung verbesserte LQ und eine Zunahme der LQ über die Zeit trotz fortgesetzter Behandlung. Mehr als 500 klinische Studien weltweit untersuchen derzeit die Wirksamkeit dieser und neuer Checkpoint-Inhibitoren bei vielen anderen soliden als auch hämatologischen Tumorerkrankungen.

Literatur beim Verfasser

Glossar

T-Zelle oder T-Lymphozyt

Zelle des Immunsystems. Bestimmte Untergruppen von T-Zellen erkennen eine z.B. Virus infizierte Körperzelle oder eine Tumorzelle und können diese zerstören.

Ex vivo

Lat. Ausdruck für ‚außerhalb des Körpers‘. Lebende Körperzellen werden außerhalb des Organismus z.B. experimentell untersucht oder gezüchtet.

Interleukin-2 (IL-2)

Molekül des Immunsystems (sog. Zytokin). Der Effekt wird durch Bindung an Rezeptoren auf bestimmten Immunzellen, den Lymphozyten, ausgeübt (IL-2 Rezeptoren). IL-2 ist Teil der natürlichen Immunantwort gegen z.B. Bakterien.

Immunantwort

Reaktion des Immunsystems auf eine körperfremde Substanz bzw. ein Antigen.

Antigen

Antigene können im Immunsystem die Produktion von spezifischen Abwehrmolekülen (sog. Antikörper) anregen und eine Immunantwort hervorrufen.

Immun-Checkpoint

Kontrollpunkt der Immunregulation. Ein hemmender Signalweg, der die verschiedenen Phasen der Immunantwort reguliert.

CTLA-4

Abkürzung für: Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen.

Ein die Immunreaktion hemmender Rezeptor mit der Funktion eines Immun-Checkpoint. Überreaktionen des Immunsystems sollen so vermieden werden.

PD-1

Abkürzung für: Programmed cell death protein 1. Rezeptor auf der Oberfläche von Immunzellen. Fungiert als ein weiterer Immun-Checkpoint in der Immunregulation.

PD-L1

Abkürzung für: Programmed cell death ligand 1. Protein, welches an den Rezeptor PD-1 bindet.

BRAF

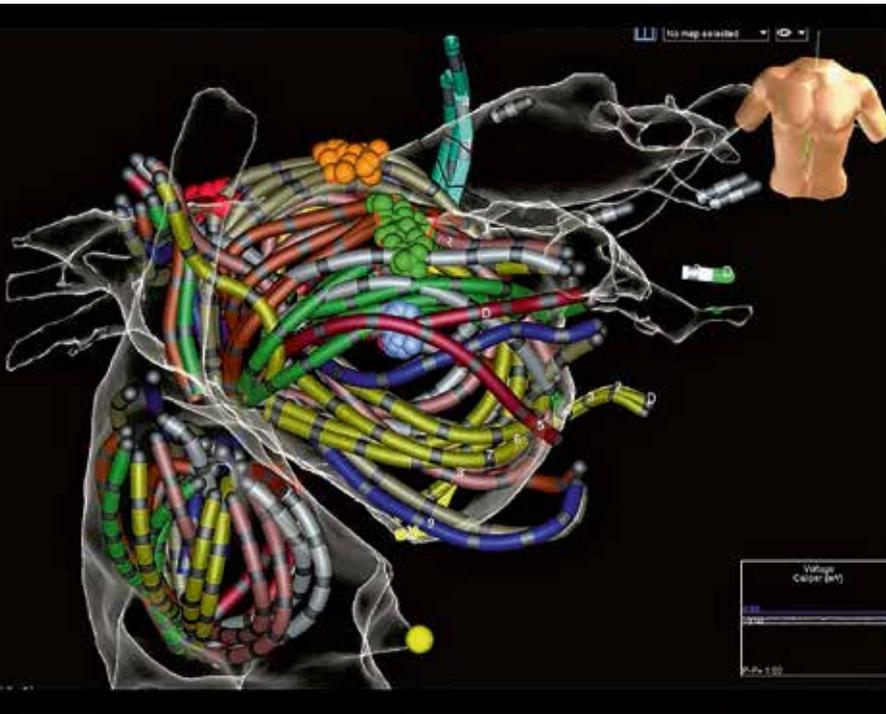
Menschliches Gen, kodiert für das B-Raf Protein; dieses ist beteiligt an der Zellteilung und an der Zelldifferenzierung und ist beim malignen Melanom häufig mutiert. Zwei sehr effektive Medikamente, die die Aktivität des veränderten Proteins und dadurch das Wachstum der Tumorzellen hemmen, sind für die Behandlung des metastasierten malignen Melanoms zugelassen.

Informationen

■ **Dr. med. Jörg Hense**
Westdeutsches Tumorzentrum
Innere Medizin und (SP) Hämatologie und Onkologie
Oberarzt der Inneren Klinik
(Tumorforschung)
Prof. Dr. med. Martin Schuler
Direktor Klinik für Innere Medizin
(Tumorforschung)
Universitätsklinikum Essen (AöR)
Hufelandstrasse 55
D-45147 Essen
Tel.: +49 201 723 – 0 Zentrale
Fax.: +49 201 723 3791
www.wtz-essen.de

Rotoren-Mapping:

Ein neuer Ansatz in der Ablationsbehandlung von Vorhofflimmern



Die verschiedenen Positionen des Multielektrodenkatheters im rechten und linken Vorhof werden hier simultan angezeigt. Im linken Vorhof wurden mehrere Rotoren identifiziert und ablatiert (hellblaue, grüne, rote und orange Punkte).

Einleitung

In den späten 90er Jahren haben französische Elektrophysiologen herausgefunden, dass die überwiegende Mehrzahl der das Vorhofflimmern auslösenden Trigger im Bereich des Übergangs der Lungenvenen (=Pulmonalvenen) in den linken Vorhof lokalisiert ist. Aus diesen Erkenntnissen leitet sich das Standardverfahren zur interventionellen Behandlung des Vorhofflimmerns ab: es erfolgt eine elektrische Isolation der Lungenvenenmündungsareale, daher der Terminus „Pulmonalvenenisolation“.

Dieses Vorgehen hat sich in den vergangenen Jahren als attraktive Therapieoption für Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern etabliert. Insbesondere bei paroxysmalem (also anfallsartig auftretendem) Vorhofflimmern sind die Ergebnisse der Ablationstherapie mit Erfolgsraten um 75% nach 12 Monaten recht ermutigend, insbesondere wenn man sich die Effektivität der alternativen Methode, der medikamentösen Therapie vor Augen führt. Für die Behandlung von bereits länger bestehendem oder dauerhaft anhaltendem Vorhofflimmern besteht weitgehende Uneinigkeit über die geeignete Vorgehensweise. Hier reicht das Spektrum der Methoden von der Ablation sogenannter fraktionierter Potentiale (CFAE) über das Einbringen von Linien in den Vorhof bis hin zur schrittweisen Ablation verschiedenster anatomischer Strukturen („stepwise approach“, s. Infobox).

In einer der meist diskutierten Studien der letzten Jahre im Bereich der Ablationstherapie wurde bei Patienten mit anhaltendem Vorhofflimmern ein Vergleich zwischen einer alleinigen Pulmonalvenenisolation, zusätzlicher Ablation von linearen Läsionen bzw. zusätzlicher Ablation fraktionierte Potentiale vorgenommen (STAR-AF 2 Studie). Hier konn-

te sich keine der 3 Strategien als überlegen behaupten- im Trend war sogar das vermeintlich „schwächste“ Herangehen mit alleiniger Pulmonalvenenisolation mit dem besten Ergebnis für den Patienten vergesellschaftet. Und dies bei kürzerer Untersuchungsdauer, weniger Strahlenbelastung und geringeren Komplikationsraten.

Als neuestes Vorgehen ist nun seit kurzem das FIRM-Mapping (Focal Impuls and Rotor Modulation) verfügbar. Grundannahme hierbei ist, dass es neben den in den Lungenvenenarealen beheimateten Triggern weitere Strukturen in den Vorhöfen selbst gibt, die für die Aufrechterhaltung der Rhythmusstörung verantwortlich zu machen sind. Strukturen, an denen sich die Rhythmusstörung „einhakt“ um dann um sie herum zu kreiseln. Folgerichtig sollte die Elimination dieser Strukturen die Wiederauftretenswahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern senken. Das Vorgehen bei diesem Verfahren und der aktuelle Stellenwert im klinischen Alltag werden im Folgenden beleuchtet.

Rotorenmapping

Beim endokardialen Rotorenmapping kommt ein spezieller Katheter zum Einsatz: ein sogenannter Basketkatheter („Körbchen“), der aus 8 einzelnen Streben (A-H) besteht, auf die jeweils 8 Elektroden (1-8) aufgebracht sind. Insgesamt ist dieser Diagnostikkatheter also in der Lage, 64 Elektrogramme gleichzeitig zu registrieren (s. Abb.1).

Mit dem Katheter wird sequentiell in beiden Vorhöfen eine Analyse des Ausbreitungsmusters von Vorhofflimmern vorgenommen. Hierfür wird mittels der 64 Elektroden 1min der Rhythmusstörung aufgezeichnet und an die Software (RhythmView, Abbott Electrophysiology, Topera Inc.) weitergelei-



PD Dr. med. Philipp Sommer

A. RA Basket, Ablation Catheter B. LA Basket, Ablation Catheter

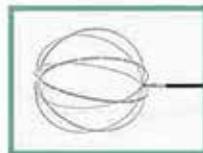
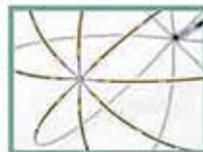
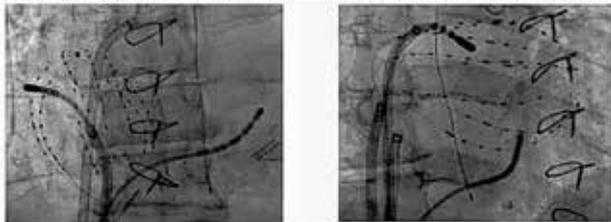


Abb. 1: Basketkatheter mit 64 Elektroden zur Analyse des Ausbreitungsmusters von Vorhofflimmern. In den oberen beiden Bildern sind Röntgenbilder zu sehen mit dem Katheter im rechten Vorhof (A) und im linken Vorhof (B). Der Katheter ist in 3 Größen verfügbar (50, 60 und 70mm Durchmesser).

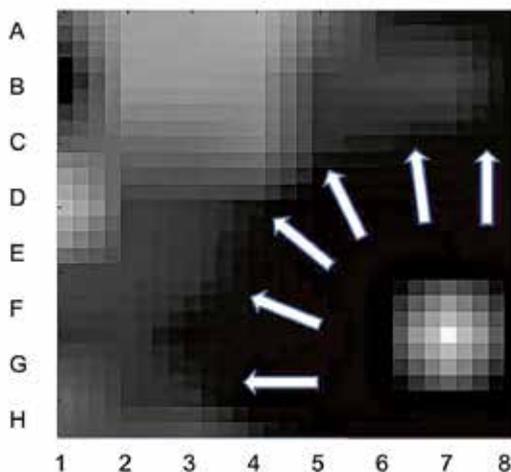


Abb. 2a: Von einem Zentrum aus (hier bei der Elektrode G 7 lokalisiert) breitet sich der Strom zentrifugal über den gesamten Vorhof aus.

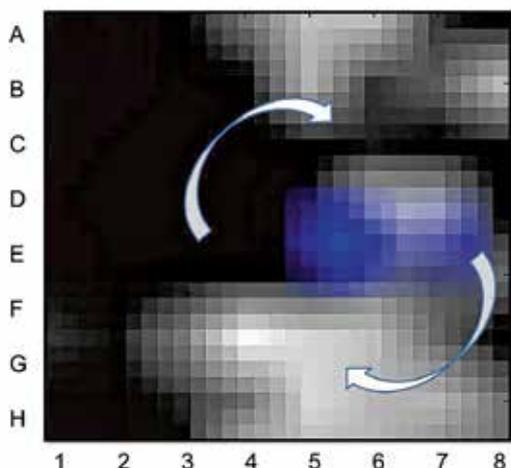


Abb. 2b: Bei einem Rotor wird eine stabile, sich wiederholende, kreisende Erregung um einen Kern (blau; hier im Bereich der Elektroden D,E 5-6; Rotation im Uhrzeigersinn) nachgewiesen.

tet. Das Ergebnis wird auf einem Raster dargestellt, auf dem mittels zeitlich hochauflösender Schwarz/Weiß-Darstellung die Ausbreitung der Arrhythmie visualisiert wird. Hierbei können folgende beiden Typen an Auffälligkeiten entdeckt werden: fokale Impulse (d.h. von einem Ort aus wird der Strom in alle Richtungen entsandt, s. Abb. 2a) oder rotierende Aktivität um ein Zentrum (der Strom dreht sich hierbei stabil um einen „Kern“, s. Abb. 2b).

Lassen sich im rechten bzw. linken Vorhof fokale Herde oder kreisende Erregungen nachweisen schließt sich die Ablation mit einem konventionellen Katheter an, das heißt, dass die Stelle, an der die Auffälligkeit entdeckt wurde in dem 3D Mappingsystem markiert und dann der Therapie zugeführt wird. Nach der Ablation erfolgt in exakt derselben Position des Basketkatheters eine Wiederholung der Rhythmusanalyse: ist der Rotor bzw. der fokale Impuls weiterhin nachweisbar wird die Behandlung wiederholt, ist er nicht mehr nachweisbar kann man die Basketposition verändern, um weitere Herde zu finden (s. Abb. 3).

In den ursprünglichen Publikationen ist eine recht hohe Rate an sogenannten Terminierungen des Vorhofflimmerns beschrieben. Hierbei gelingt es durch Ablation an einer kritischen Stelle (also entweder ein fokaler Impuls oder ein Rotor) das Vorhofflimmern des Patienten zu beenden- entweder springt der Rhythmus in eine langsamere Tachykardie (Vorhofflattern) um oder konvertiert direkt in den Sinusrhythmus. Diese hohen Terminierungsraten (ca. 70%) konnten in den nachfolgenden Studien nicht mehr reprodu-

Ablationsstrategien bei persistierendem Vorhofflimmern

Lineare Läsionen:

Es werden zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation Linien in den Vorhof eingebracht, typischerweise am Dach, der Hinterwand des linken Vorhofs oder der sogenannten Mitralisthmusregion. Eine weitgehend verlässliche Strategie.

Fraktionierte Potentiale:

„Verdächtige“, stark zerklüftete (fraktionierte) Potentiale werden adressiert. Diese können im gesamten linken und rechten Vorhof gefunden werden. Hierbei wird eine sehr großflächige Ablation des Vorhofs herbeigeführt mit dem Risiko von Folgearrhythmien (sogenanntes atypisches Vorhofflattern).

Substratgesteuerte Ablation:

Bei diesem Vorgehen werden nach einer Pulmonalvenenisolation die elektrischen Eigenschaften des Vorhofs analysiert. Nur bei Vorliegen von bindegewebiger Durchsetzung der Muskulatur (Fibrose) werden zusätzliche Läsionen angesetzt.

Schrittweise Ablation:

In einer recht fixen Abfolge werden nacheinander anatomische Strukturen beider Vorhöfe (Herzohren, Koronarvenensinus, Hinterwand, Septum etc.) ablatiert mit dem Ziel, das Vorhofflimmern durch Ablation zu beenden. („Stepwise approach“). Auch hier hohes Risiko von sekundären Arrhythmieformen.

Autonome Modulation:

Ziel der Ablation sind hierbei sogenannte Ganglienplexus, Nervengeflechte, die für die Innervation des Herzens verantwortlich sind. Deren Veränderung durch Ablation soll die Auftretenswahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern reduzieren. Meist zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation.

Rotorenmapping:

Entweder werden EKG Signale von außen über eine mit Elektroden bestückte Weste oder aus dem Inneren des Herzens mittels eines Multi-elektrodenkatheters abgeleitet. Die jeweiligen EKG Informationen werden von einer speziellen Software bearbeitet und entsprechend der Ergebnisse ablatiert.

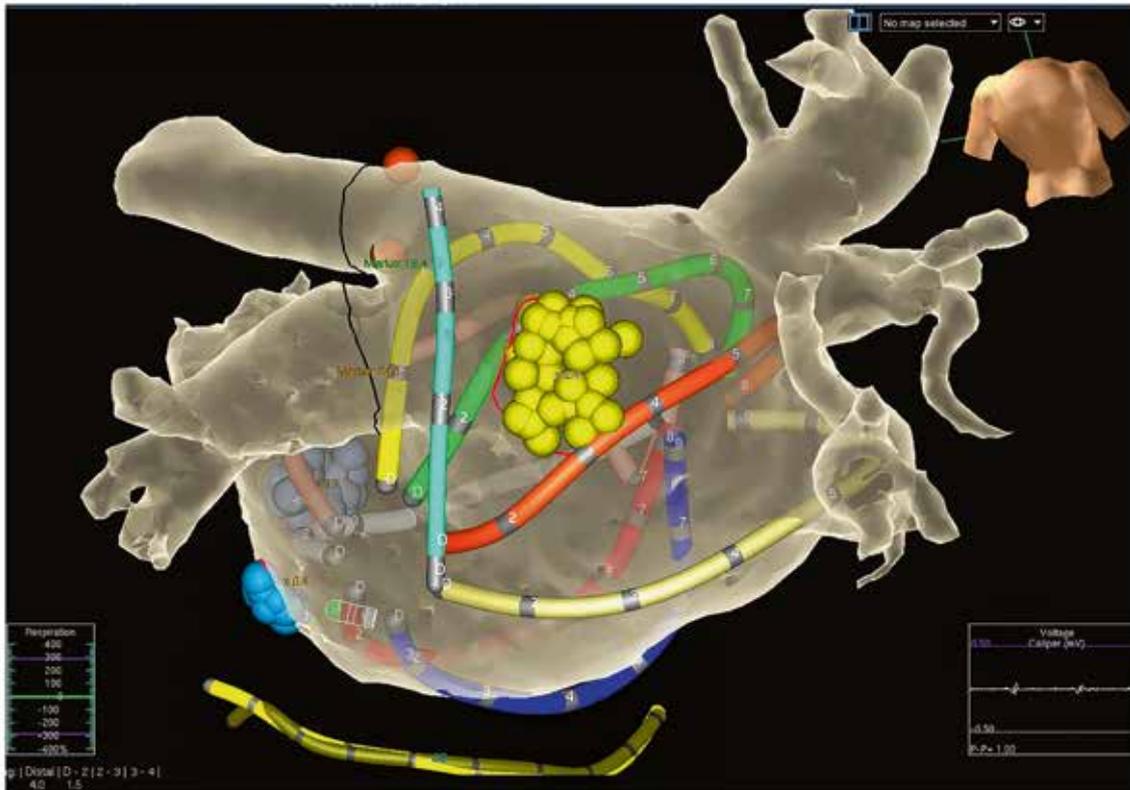


Abb. 3: Rotorenmapping mittels Basketkatheter in Verbund mit einem 3D Mappingsystem. Zu sehen sind ein 3D rekonstruiertes MRT Bild des linken Vorhofs (graue Oberfläche), der Basketkatheter den 8 Streben und jeweils 8 Elektroden, ein Diagnostikkatheter im Koronarvenensinus (gelb), ein Thermometer im Ösophagus (hellblau) sowie die bereits abliierten Rotoren (gelbe Punkte).

ziert werden. Dies mag mit dem veränderten Endpunkt der Ablation (Elimination des fokalen Impulses bzw. Rotors im Remap) assoziiert sein und der damit verbundenen kürzeren Ablationszeit an der jeweiligen Stelle.

Klinischer Stellenwert

Das Verfahren ist aktuell noch in der Erprobungsphase, das bedeutet, dass bislang klinische Daten lediglich für einige hundert Patienten vorliegen. In Deutschland wird dieses Vorgehen zurzeit an ausgesuchten Zentren für Elektrophysiologie angeboten. Aktuell wird das Rotorenmapping zusätzlich zu den etablierten Verfahren wie der Pulmonalvenenisolation durchgeführt- dies bedeutet, dass die Prozeduren deutlich länger dauern als konventionelle Verfahren, zudem verlangt das Handling dieses Basketkatheters einen erfahrenen Untersucher, da die Prozedur manuell doch recht komplex ist. Die Komplikationsraten scheinen nicht höher zu liegen als bei „normalen“ Ablationen, die Erfolgsraten sind vielversprechend und scheinen (allerdings bei recht geringen Fallzahlen) in ersten Studien besser zu sein als bei alleiniger Pulmonalvenenisolation. Problematisch an dem Verfahren ist derzeit, dass durch das aktuell gültige Vergütungssystem die Mehrkosten, die durch den zusätzlichen Einsatz dieses speziellen Katheters entstehen nicht abgebildet werden und die Prozedur daher kaum kostendeckend angeboten werden kann. Bis dato sind weltweit rund 1500 Patienten mit dieser modernen Technologie behandelt worden.

Insgesamt bedarf es sicherlich weiterer Studien, in denen randomisiert (also durch Losentscheid) verglichen wird, ob die zusätzliche Ablation durch dieses FIRM Verfahren für den Patienten ein Nutzen generiert werden kann- zu wünschen wäre es, um möglichst vielen Patienten ein Leben in stabilem SR erhalten zu können.

Einschränkungen

Beschrieben wird ein junges Therapieverfahrenselbst „erfahrene“ Zentren in Deutschland verfügen über Expertise von max. ca. 60 Patienten. Verglichen mit den etablierten Verfahren sind dies sehr geringe Fallzahlen- daher müssen auch die bislang verfügbaren Ergebnisse mit einer gewissen Zurückhaltung beurteilt werden.

Zusammenfassung

Mit dem Rotorenmapping steht uns als Untersuchern ein neuartiges und innovatives Verfahren in der interventionellen Behandlung des Vorhofflimmerns zur Verfügung. In ersten Studien konnten vielversprechende Ergebnisse erreicht werden- es scheint, als könne man die Ergebnisse einer alleinigen Pulmonalvenenisolation durch die zusätzliche Ablation der Rotoren deutlich verbessern- eine Hoffnung, die sich aber erst noch in größeren Studien bewahrheiten muss.

Informationen

■ PD Dr. med. Philipp Sommer,
 Universität Leipzig - Herzzentrum,
 Leitender Oberarzt EPU-Labore;
 Abt. für Rhythmologie,
 Strümpellstrasse. 39
 04289 Leipzig, Germany
 Tel. 0049-(0)341-865-0 Zentrale;
 Fax: 0049-(0)341-865-1460

■ Weitere Informationen unter:
www.toperamedical.com
 Abbott Vascular Deutschland GmbH
 Schanzenfeldstraße 2, 35578 Wetzlar
 Telefon: 06441 870750
 E-Mail:
WETCustomerService@av.abbott.com

Nuklearmedizinische Diagnostik bei koronarer Herzkrankheit–

Schonend und richtungsweisend

Die Sichtweise der koronaren Herzkrankung (KHK) hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Dabei gilt heute nicht mehr, dass es sich bei der KHK um reine Verengungen von Herzkranzgefäßen handelt, die in jedem Fall durch eine Aufdehnung der Verengungen (Stenosen) mittels einer Koronar-Intervention (Angioplastie und Stent) zu behandeln ist. Zwar ist dies zur Behandlung eines akuten Gefäßverschlusses (Myokardinfarkt) die Therapie der Wahl. Anders ist jedoch die Situation bei der chronischen KHK. Einige randomisierte Studien haben hier gezeigt, dass einzelne oder mehrere gering- und mittelgradige, sogar auch hochgradige Stenosen vorliegen können, ohne dass durch Aufdehnung der Stenosen das Überleben des Patienten gegenüber einer rein medikamentösen Behandlung verbessert werden kann.



Es wird heute davon ausgegangen, dass nicht der Schweregrad der Stenose auf Koronararterien-Ebene, sondern das Ausmaß einer Durchblutungseinschränkung auf Ebene des Herzmuskels, die sog. „Ischämie“, entscheidend für die Prognose des Patienten ist. Das Vorliegen einer Ischämie ist aber schlecht durch eine reine anatomische Beurteilung von Koronarstenosen, wie dies im Rahmen einer Koronar-Angiographie durch Herzkatheteruntersuchung geschieht, vorherzusagen. Hier kommt die sogenannte „Myokardperfusions-Diagnostik“ ins Spiel, die mittels nuklearmedizinischer Technik seit Jahrzehnten erfolgreich durchgeführt wird. Hiermit wird auf nicht-invasive Weise das Vorhandensein, das Ausmaß und die Lokalisation einer Ischämie festgelegt. Beobachtungen an sehr großen Patientengruppen haben gezeigt, dass die Ergebnisse einer Myokardperfusions-Diagnostik das individuelle Risiko eines Patienten und damit auch den Nutzen einer Herzkatheter-basierten Koronarintervention bzgl. eines ereignisfreien Überlebens am besten beurteilen lassen. Bei einer deutlichen Ischämie geht eine Koronarintervention mit verbessertem Überleben einher, während bei fehlender oder auch nur sehr geringer Ischämie eine rein medikamentöse Therapie mit besserem Langzeitergebnis vergesellschaftet ist. Die nuklearmedizinische Myokardperfusions-Diagnostik kann somit als effektiver Wegweiser in der Wahl des weiteren Vorgehens bei chronischer KHK dienen.

Technik der Myokard-Szintigraphie

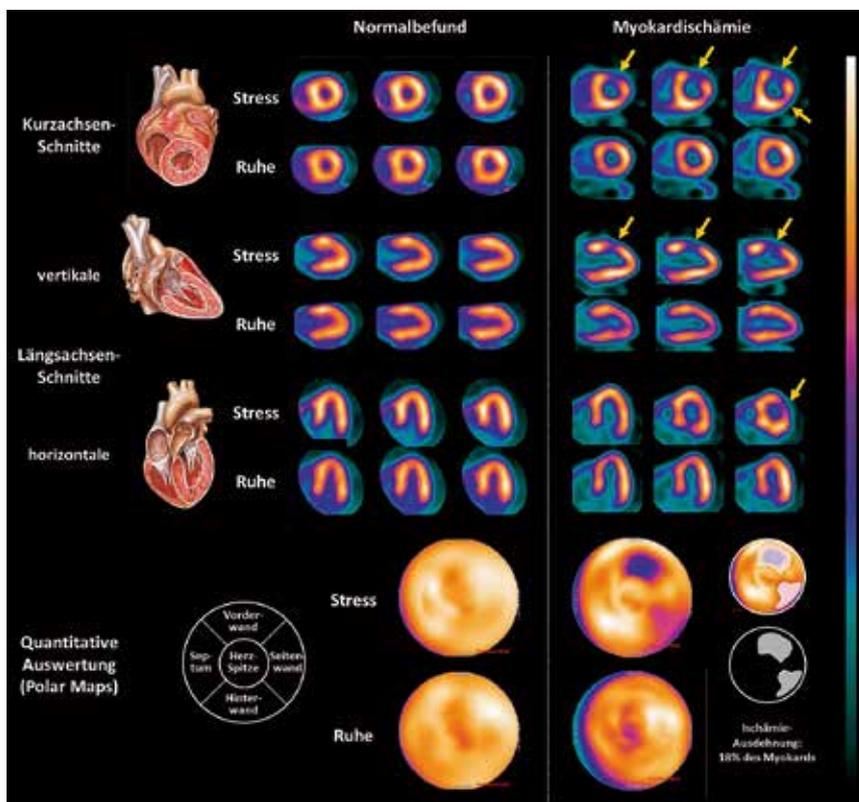
Die Nuklearmedizin nutzt Spürsubstanzen (sogenannte „Tracer“), um Funktionsabläufe im Körper sichtbar zu machen. Tracer sind schwach radioaktiv markierte Verbindungen. Sie nehmen im Körper an dem Funktionsablauf teil, der untersucht werden soll. Im Falle der Myokard-Szintigraphie werden Tracer verwendet, die sich als Kationen ähnlich dem Kalium verhalten. Diese Substanzen haben eine hohe „First-Pass Extraktionsrate“ und reichern sich im Herzmuskel entsprechend der Durchblutung zum Zeitpunkt der Injektion an. Es ergibt sich dann die Möglichkeit, mit empfindlichen Kamerasystemen (sog. Gamma-Kameras) die nach außen abgegebene Strahlung zu erfassen, und die Verteilung des Tracers im Körper bildlich darzustellen. Die Darstellung in Schnittbild-Technik wird Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) genannt.

Die Myokard-SPECT besteht in der Regel aus zwei Aufnahmen, einer Aufnahme nach Belastung und einer Aufnahme in Ruhe. Falls die Aufnahme nach Belastung sicher unauffällig ist, kann auf die Ruheuntersuchung verzichtet werden. Bei der Belastungsuntersuchung wird die Durchblutung im Herzmuskel gesteigert, um die funktionellen Auswirkungen möglicher Koronarstenosen besser beurteilen zu können. Dies kann durch körperliche Belastung (Laufband, Ergometer) erreicht werden. Die Untersuchung kann jedoch auch bei Patienten

Eine moderne Halbleiter-Kamera zur Herzbildgebung. Vorbereitung einer Patientin zur Aufnahme an der MHH.

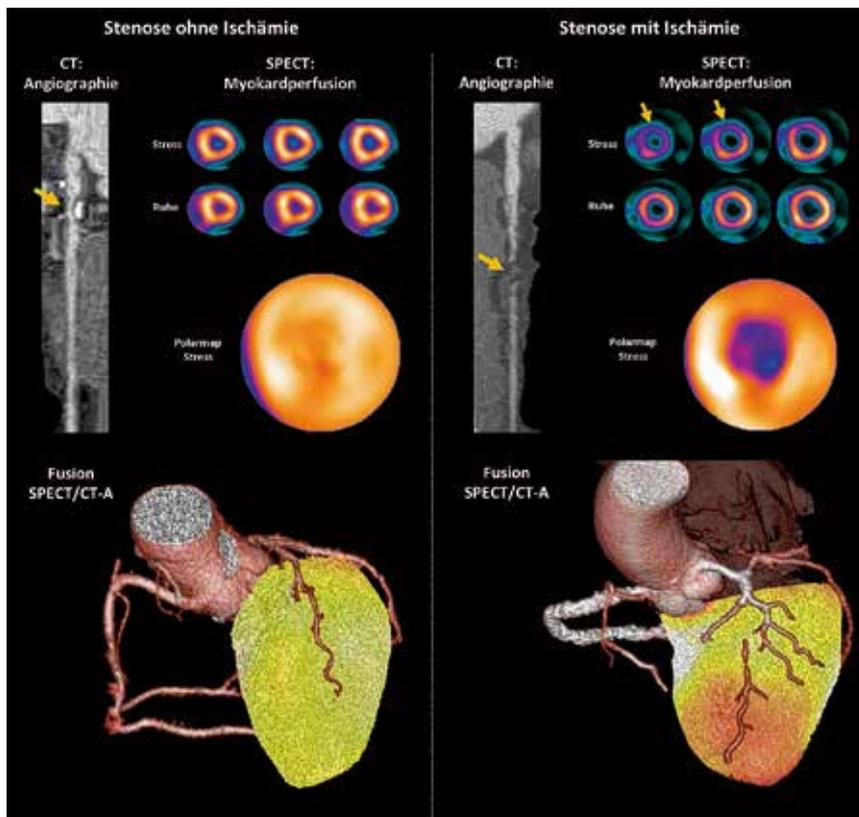


Prof. Dr. med. Frank M. Bengel



Bildbeispiele von Myokardperfusions-SPECT-Untersuchungen. Dargestellt sind Schnittbilder und Polar Map-Auswertungen eines Patienten mit Normalbefund und eines Patienten mit deutlich abnormalem Befund einer Myokardischämie in zwei Versorgungsgebieten.

Integration der Myokard-SPECT mit CT-basierter Anatomie. Dargestellt sind Beispiele von 2 Patienten mit Koronarstenosen in einer CT-Angiographie, jeweils ohne und mit Auswirkung auf die Herzmuskeldurchblutung (Ischämie). Dreidimensionale Fusionsbilder ermöglichen eine genaue Zuordnung der Durchblutungsstörung zum entsprechenden Koronargefäß.



durchgeführt werden, die körperlich nicht belastbar sind. Dann erfolgt eine medikamentöse Belastung mit gefäßerweiternden Substanzen wie Adenosin, die die Durchblutung des Herzmuskels ebenfalls sicher steigern.

Neue Entwicklungen

Die Myokard-Szintigraphie hat sich in den letzten Jahren rasch und bedeutend weiterentwickelt. So sind heute besondere Aufnahme- und Bild-Rekonstruktionstechniken verfügbar, die die Empfindlichkeit von Gammakameras deutlich gesteigert haben. Diese gesteigerte Empfindlichkeit kann entweder für eine Reduktion der Aufnahmedauer oder für eine Reduktion der injizierten Radioaktivität genutzt werden. Von besonderer Bedeutung war die Entwicklung sog. Halbleiter-Kameras, die mit neuartigen Detektoren ausgestattet sind und speziell für Herzaufnahmen entworfen wurden. Diese Systeme sind an einer zunehmenden Zahl von Zentren verfügbar. Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass mit diesen Kameras die Aufnahmezeiten um das 5-10-fache verringert werden können (von früher 20 Minuten auf heute 2-4 Minuten), oder dass die injizierte Radioaktivität so weit reduziert werden kann, dass Aufnahmen bei einer Strahlenexposition von >1 Millisievert (entsprechend nur ca. 30-50 % der unvermeidbaren jährlichen natürlichen Strahlenexposition) angefertigt werden können. Die Bildqualität ist dabei zumindest gleichwertig, wenn nicht sogar überlegen gegenüber vorherigen Standard-Techniken.

Neben dieser wichtigen Verbesserung der Aufnahmetechnik wurde auch die Technik der medikamentösen Belastung verbessert, indem mit Regadenoson ein neues Medikament eingeführt wurde. Regadenoson ist im Gegensatz zu den vorherigen Standardmedikamenten (Adenosin, Dipyridamol, Dobutamin) einfach und schnell einzusetzen, steigert die Durchblutung zuverlässig und hat weniger Nebenwirkungen. Es ist somit ein weiterer Beitrag zur Modernisierung, Vereinfachung und Sicherheit der Myokardperfusions-Diagnostik.

Zuletzt ist noch zu erwähnen, dass auch die Datenauswertung durch hoch entwickelte Software immer standardisierter abläuft. So kann zwischenzeitlich routinemäßig aus den erhaltenen Bildern gemessen werden, wie viel Prozent des Herzmuskels durch eine Durchblutungsstörung betroffen sind. Diese Quantifizierungstechnik mittels sog. „Polarmaps“ liefert wichtige Information über das individuelle Risiko des Patienten, die nicht in gleichem Maße durch traditionelle Risikofaktoren, klinische Parameter wie Belastbarkeit und EKG oder koronarangiographische Ergebnisse erhalten werden kann, und die zur Entscheidung für oder gegen eine Koronarintervention genutzt werden sollte. Andere Neuerungen ermöglichen eine Integration der SPECT mit Bildern der Röntgen-Computertomographie (CT). Hierdurch kann nicht nur eine Korrektur für Artefakte durch körperbedingte Abschwächung der Gammastrahlen in der SPECT er-

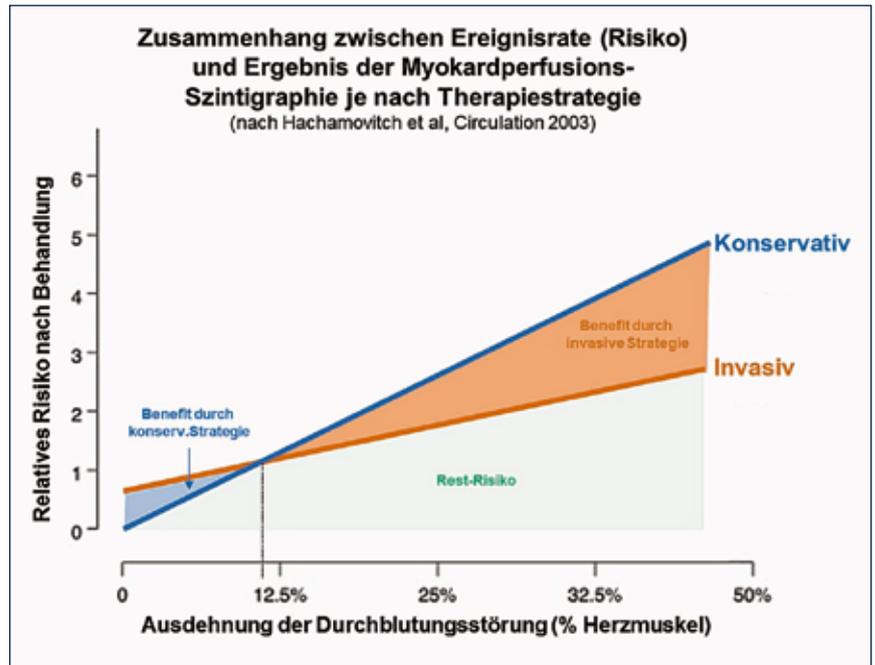
folgen. Es können auch morphologische Bilder der CT mit SPECT Aufnahmen fusioniert und gemeinsam beurteilt werden. Hierdurch wird es möglich, Stenosen aus einer CT-basierten Angiographie bezüglich deren funktioneller Relevanz zu beurteilen, und die Lokalisation einer Myokard-Ischämie kann dem auslösenden Koronargefäß genauer zugeordnet werden.

Bedeutung für die klinische Praxis der KHK-Diagnostik und -behandlung

Die klinische Bedeutung der Myokard SPECT ist zum einen in der primären Diagnostik zum Ausschluss bzw. zur Diagnosestellung einer KHK zu sehen. Hier wird sie in aktuellen Richtlinien als Verfahren der 1. Wahl bei allen Patienten, bei denen anhand von Symptomen, Vorgeschichte und klinischer Untersuchung eine KHK wieder sicher ausgeschlossen noch sicher bestätigt werden kann, also bei Patienten mit sog. „mittlerer Prätest-Wahrscheinlichkeit“, empfohlen. Die Richtlinien des europäischen Dachverbandes der Kardiologen, der „European Society of Cardiology (ESC)“ sehen die Myokard-SPECT dabei als gleichwertig zu alternativen bildgebenden Verfahren wie der Stress-Echokardiographie, der Stress-Magnetresonanztomographie (MRT) und, unter engeren Rahmenbedingungen auch der Computer-Tomographie (CT), jedoch als überlegen gegenüber einem reinen Belastungs-EKG. Im deutschen Gesundheitssystem ist nur die Myokard-SPECT als eigenständige ambulante Leistung abrechenbar, die Stress-Echokardiographie unterliegt der kardiologischen Praxispauschale, die MRT und CT des Herzens sind gar nicht eigenständig abrechenbar. Somit stellt die Myokard-SPECT auch im deutschen Gesundheitssystem ein wichtiges Verfahren in der ambulanten Diagnostik der KHK dar. Es gibt demzufolge eine zunehmende Anzahl an engen Kooperationen zwischen Kardiologen und nuklearmedizinischen Praxen mit spezieller Expertise und entsprechend großen Untersuchungszahlen in der Herzbildgebung. Aufgrund des Einsatzes neuester Techniken ist die Myokard SPECT an diesen Zentren in aller Regel nicht nur schnell, sondern auch sehr schonend mit minimaler Strahlen-Exposition für den Patienten durchführbar.

Von Bedeutung ist die Myokard-SPECT jedoch auch bei bekannter KHK, um die hämodynamische Relevanz einer bekannten Koronar-Stenose zu beurteilen oder um bei Mehrgefäß-Erkrankungen das Symptom-verursachende Gefäß für eine gezielte Intervention zu identifizieren.

Im Vordergrund bei beiden Anwendungen, also sowohl bei Patienten ohne bekannte Vorerkrankung, als auch bei der bekannten KHK, steht die prognostische Wertigkeit der Myokard-SPECT. Bei unauffälliger Untersuchung ist das Risiko für kardiale Ereignisse so gering, dass das auf eine invasive weitere Diagnostik bzw. Behandlung verzichtet werden kann. Bei auffälliger Untersuchung, also bei



Risikostratifizierung durch Myokardperfusions-SPECT. Das quantitative Ausmaß der Ischämie (Durchblutungsstörung) bestimmt das Risiko für kardiale Ereignisse und den Wert einer konservativen (medikamentösen) gegenüber einer invasiven (katheter-basierten) Behandlung.

dem Nachweis einer Durchblutungsstörung, kann anhand des Schweregrades der Durchblutungsstörung das Risiko des Patienten für Folge-Ereignisse genauer eingegrenzt werden, und somit entschieden werden, ob eine Koronar-Intervention gerechtfertigt ist oder ob rein medikamentös behandelt werden kann. Die Myokard-SPECT soll somit die Rolle eines Schrankenwärters („Gatekeeper“) für die invasive Herzkatheteruntersuchungen einnehmen.

Zusammenfassung

Die nuklearmedizinische Diagnostik (Myokard-SPECT) hat bei der KHK einen festen Stellenwert zur Erkennung von Durchblutungsstörungen des Herzmuskels. Es handelt sich um ein lange etabliertes und sehr robustes Verfahren, das dennoch in den letzten Jahren eine rasche Weiterentwicklung, mit stetiger Verbesserung von Empfindlichkeit, Genauigkeit, Schnelligkeit und Sicherheit erfahren hat.

Durch diese nicht-invasive Untersuchungstechnik kann nicht nur eine KHK sicher erkannt werden und deren funktionelle Bedeutung eingegrenzt werden. Es kann auch das individuelle Risiko des einzelnen Patienten für weitere kardiale Ereignisse genau festgelegt werden, so dass in jedem Einzelfall bei der Entscheidung zwischen einer konservativen bzw. invasiven (Herzkatheter-basierten) Vorgehensweise geholfen werden kann.

Literatur
Auf Anfrage beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Frank M. Bengel
Direktor der Klinik für
Nuklearmedizin
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover, Germany
Tel 0511-532-0 Zentrale
Fax 0511-532-3761
E-mail:
nuklearmedizin@mh-hannover.de

■ www3.gehealthcare.de

■ www.ge.com
GE Healthcare ist einer der führenden Anbieter von medizintechnischen Lösungen und Dienstleistungen in Deutschland. Gleichzeitig ist es das einzige Unternehmen, das die Bereiche diagnostische Bildgebungssysteme, Arzneimittelforschung und -entwicklung und Kontrastmittel unter einem Dach vereint. GE Healthcare bietet ein umfassendes Know-how in medizinischer Bildgebung, Informationstechnologien, medizinischer Diagnostik, Patientenmonitoring, Anästhesie und Beatmung, Geburtshilfe und Neonatologie, Arzneimittelforschung und biopharmazeutischen Fertigungstechnologien. Für die Patientenversorgung bedeutet dies die Eröffnung völlig neuer Möglichkeiten bei der Prognose, Diagnose, Information und Therapie von Erkrankungen.



Einsatz von Stammzellen in der Regenerativen Medizin

Stammzellen sind das „Baumaterial“ und der „Nachschub“ des menschlichen Körpers: Sie teilen und vermehren sich und sind maßgeblich an den ständigen Erneuerungs- und Reparaturprozessen beteiligt. Die Erfolge bei der Behandlung von Herz- und Gefäßerkrankungen sowie neurologischen Schäden mit Stammzellen sind Belege für die Potenziale der Regenerativen Medizin.

Die Bedeutung eigener Stammzellen in der Regenerativen Medizin

Die Regenerative Medizin befasst sich mit der Heilung von Erkrankungen durch die Wiederherstellung gestörter Körperfunktionen. Als Möglichkeiten sind sowohl der biologische Ersatz von Organen oder einzelner Organfunktionen denkbar, beispielsweise mit Hilfe gezüchteter Gewebe, als auch die Anregung körpereigener Regenerations- und Reparaturprozesse.

Für die Regenerative Medizin dürften vornehmlich die eigenen Stammzellen eingesetzt werden, da diese, anders als fremde Stammzellen, optimal vertragen werden. Fremde Stammzellen würden vom Immunsystem als nicht körpereigen erkannt und es käme zu Abstoßungsreaktionen. Die lebenslange Einnahme von Medikamenten zur Unterdrückung des Immunsystems, so genannte Immunsuppressiva, wäre erforderlich – mit erheblichen Belastungen und Nebenwirkungen als unmittelbare Folge.

Stammzelltherapie nach Herzinfarkt

Der Einsatz von körpereigenen Stammzellen für die Geweberegeneration erfolgt bei der Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation bereits seit mehr als 40 Jahren in der klinischen Anwendung. Das am weitesten entwickelte Anwendungsgebiet in der Regenerativen Medizin ist die Stammzelltherapie nach einem Herzinfarkt. In Folge des Infarkts stirbt Herzgewebe ab. Dank des medizinischen



Fortschritts überlebt die Mehrzahl der Patienten den Infarkt. Viele leiden danach jedoch an einer chronischen Herzschwäche. Dieses Schicksal kann gemildert bzw. verhindert werden, wenn es gelingt, durch „Auffrischen“ der Stammzellen im Herzen den Herzmuskel zu kräftigen. Die für die Injektion in die Herzwand benötigten Stammzellen werden von technologischen Experten wie Seracell in aufgereinigter Form zur Verfügung gestellt. Die Medizin-Vorstände des aus der Uniklinik Rostock heraus gegründeten Unternehmens, Prof. Dr. med. Mathias Freund und Dr. med. Hans-Dieter Kleine, waren 2001 als Pioniere an der weltweit ersten klinischen Studie zur Regenerativen Therapie des Herzinfarkts durch Injektion von Stammzellen in den Herzmuskel beteiligt.

Vorteile von Stammzellen aus Nabelschnurblut

Noch werden diese Therapien mit Stammzellen durchgeführt, die aus dem Körper der erwachsenen Patienten gewonnen werden, meist aus dem Knochenmark. Im Laufe des Lebens altern die Stammzellen jedoch. Die Enden der Chromosomen (Träger der Erbinformation) nutzen sich ab und ihre Teilungsfähigkeit vermindert sich. Ein weiteres Problem ist das zunehmende Auftreten von Fehlern in der Erbinformation (Mutationen). Das führt zu Funktionsstörungen der aus ihnen hervorgehenden reifen Zellen bis hin zu einer möglichen Entartung zum Krebs. Die moderne Forschung erkennt zunehmend die Ursache vieler Alterungserscheinungen des menschlichen Körpers in der Alterung der Stammzellen.

Stammzellen aus Nabelschnurblut haben die weitgehend unversehrte Erbinformation zum Zeitpunkt der Geburt. Sie verfügen über eine ausgezeichnete Teilungsfähigkeit und die Fähigkeit zur breiten Differenzierung (Pluripotenz). Damit erfüllen sie in idealer Weise die Voraussetzungen für die Regenerative Medizin. Unmittelbar nach der Geburt entnommen und nach einem speziellen Verfahren bei Temperaturen unter -170 °C aufbewahrt, können nach heutigen Erkenntnissen Nabelschnurblut-Stammzellen für die Dauer eines gesamten Menschenlebens sicher gelagert werden.

Interview mit Prof. Freund



Prof. Dr. med. Mathias Freund

„Nabelschnurblut wird eine wichtige Quelle in der Stammzelltherapie sein.“

Die Nabelschnur – 9 Monate ist sie die lebenswichtige Verbindung zur Versorgung des Babys. Und auch nach dem Abnabeln ist sie eine kostbare Ressource für das Kind: Die im Nabelschnurblut enthaltenen Stammzellen sind Multitalente, die im Bedarfsfall lebensrettend sein können. Professor Dr. med. Mathias Freund, ehemals Direktor der Klinik für Hämatologie, Palliativmedizin und Onkologie der Universitätsklinik Rostock sowie Gründer der Stammzelltechnologie-Gesellschaft Seracell, erklärt, warum Eltern das Nabelschnurblut für ihr eigenes Kind einlagern sollten.

Warum ist es für Eltern empfehlenswert, das Nabelschnurblut ihres Kindes einzufrieren zu lassen?

Stammzellen sind zwar vitale Alleskönner, sie altern jedoch im Laufe des Lebens. Dabei nimmt ihre Teilungsfähigkeit ständig ab und sie erwerben Mutationen, also Schäden in der Erbinformation. Daher liegt der Gedanke nahe, die Stammzellen zu einem Zeitpunkt zu konservieren, an dem sie noch ganz „frisch“ und quasi frei von Umwelteinflüssen und Schäden sind. Hinzu kommt, dass Stammzellen nur bei der Geburt völlig risiko- und schmerzfrei gewonnen werden können – und zwar aus der Nabelschnur.

Wofür können Stammzellen aus Nabelschnurblut verwendet werden?

Anwendungen mit Nabelschnurblut-Stammzellen gibt es in einer Vielzahl klinischer Studien bei Hirnschäden, Autoimmunerkrankungen, Rückenmarksverletzungen sowie Herz- und Gefäßerkrankungen. An der Duke University in Durham, North Carolina, sind bereits 300 Kinder mit Nabelschnurblut-Reinfusionen behandelt worden – vor allem bei neurologischen Störungen wie z. B. der spastischen Lähmung. Diese Bewegungsstörung wird durch eine frühkindliche Hirnschädigung verursacht, deren

Kriterien für die Auswahl der Nabelschnurblutbank

Stammzellen aus Nabelschnurblut könnten zukünftig bei immer mehr Krankheiten therapeutisch eingesetzt werden. Deshalb kommt es ganz besonders darauf an, dass die Stammzellen dem Kind auch nach vielen Jahren in bester Qualität zur Verfügung stehen. Als europaweit einzigartig auf diesem Gebiet gilt der Technologie-Experte Seracell mit seiner Kombination aus zertifizierter Nabelschnurblutbank und der Versorgung klinischer Einrichtungen mit Stammzellpräparaten zur Therapie. Neben umfassendem Know-how verfügt Seracell über moderne Laboreinrichtungen sowie ein eigenes Hochsicherheits-Kryolager und bietet:

- Erfahrung im Bereich der Stammzellmedizin seit 2002
- Einlagerung des Nabelschnurblutes unter arzneimittelrechtlichen Qualitätsstandards als Vollblut, um die maximale Anzahl an Stammzellen zu sichern
- Herstellungserlaubnis nach § 13 Arzneimittelgesetz (AMG)
- Abgabegenehmigung nach § 21a AMG (sog. PEI-Zulassung)
- GMP-Qualität und JACIE-Akkreditierung

Ursache in einer Sauerstoffunterversorgung oder anderen Komplikationen vor, während oder nach der Geburt liegt. Leidet das Kind an spastischer Lähmung, kann die Applikation von Stammzellen aus Nabelschnurblut einen fördernden Effekt auf die Heilung des Gehirns haben, das zu diesem Zustand plastisch ist und noch wachsen kann. Die beschriebenen Effekte sind beeindruckend.

Wie beurteilen Sie diese Entwicklungen?

Ich gehe davon aus, dass in einigen Jahren körpereigene Stammzellen bei Krankheiten wie Diabetes, Herzkrankheiten, Erkrankungen des Nervensystems wie Parkinson und Alzheimer, Hirnschlag oder Knorpelschäden eingesetzt werden können. Die Zukunft gehört der Stammzelltherapie – Nabelschnurblut wird dabei eine wichtige Quelle sein. Wer seinem Kind die Teilhabe an den Fortschritten in der Regenerativen Medizin ermöglichen möchte, sollte sich für eine private Einlagerung entscheiden.

Ist die Einlagerung von Nabelschnurblut also eine Art Vorsorgemöglichkeit?

Es ist in jedem Fall eine wertvolle Ressource für die Zukunft. Neue Erkenntnisse im Bereich der Stammzelltechnologie werden mit enormer Geschwindigkeit gewonnen. Ein Beispiel ist die Arbeit des Nobelpreisträgers Shinya Yamanaka, der die iPS-Technik entwickelt hat. iPS-Zellen haben dieselben Fähigkeiten wie die ethisch umstrittenen embryonalen Stammzellen. Aus diesen Multitalenten lässt sich jedes Körpergewebe züchten. Bereits in zehn Jahren könnten nach Auffassung von Wissenschaftlern der medizinischen Hochschule Hannover konkrete Anwendungsmöglichkeiten für iPS-Zellen aus Nabelschnurblut bestehen. Auch lernen wir sehr viel über die Differenzierung dieser Zellen und wie man sie mithilfe von 3D-Druckern dreidimensional in Gewebe anordnen kann. In diesen Bereichen ist in der Zukunft sehr viel vorstellbar.



Informationen

■ Prof. Dr. med. Mathias Freund
Seracell Pharma AG
Schillingallee 68
18057 Rostock
www.seracell.de

Bei Seracell werden die Stammzellen dauerhaft und sicher aufbewahrt.
Kostenfreie Infoline
0800 300 444 14
Mo-Fr 8-19 Uhr

Einlagerung von Stammzellen aus Nabelschnurblut



Ein Stammzellpräparat aus Nabelschnurblut wird vor der Transplantation aufgetaut.

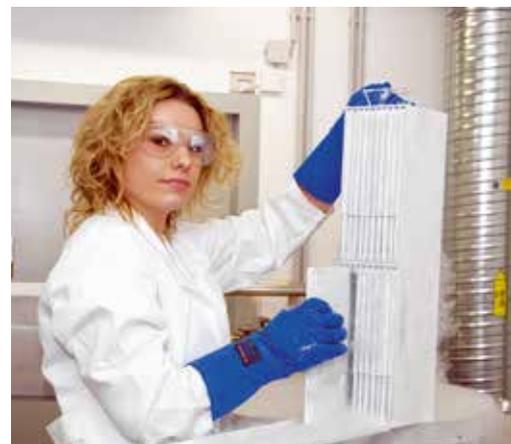
Kurz nach der Geburt des Kindes wird die Nabelschnur durchtrennt, so dass das Kind eigenständig atmen kann. In der verbleibenden Nabelschnur und vor allem im Mutterkuchen (der Plazenta) befinden sich noch Reste kindlichen Blutes (ca. 80 ml), die in den meisten Fällen ungenutzt verworfen werden. Dieses Nabelschnurblut kann komplikationslos nach der Geburt gewonnen und eingelagert werden, ohne dass dabei dem Kind Blut abgenommen werden muss. Das Blut der Nabelschnur ist besonders wertvoll, da es reich an einzigartigen und besonderen Stamm- und Vorläuferzellen ist. Diese Zellen sind in der Lage, sich – nach entsprechender Aufarbeitung – in unterschiedliche Körperzellen zu entwickeln, die später bei Bedarf eventuell als Gewebeersatz genutzt oder bei der Therapie von schweren und lebensbedrohlichen Erkrankungen sinnvoll therapeutisch eingesetzt werden können. Die Eigenschaften dieser besonderen Zellen können und werden in Zukunft im verstärkten Maß eine wichtige Rolle im Bereich der regenerativen Medizin bei vielen Erkrankungen spielen. Ein weiterer Vorteil dieser Zellen ist, dass bei einer späteren Verwendung dieser vom jeweiligen Menschen stammenden Zellen mögliche Abstoßungsreaktionen deutlich geringer ausfallen, was den Erfolg einer Therapie mit Stammzellen steigert. Diese Untersuchungen beruhen auf aktuellen Forschun-

gen. „Aus unserer Sicht stellt jedes nicht gewonnene Nabelschnurblut eine verschwendete medizinische Ressource dar.“ (Universitätsklinikum Erlangen)

Jährlich erkranken allein in Deutschland über 9.000 Menschen an Leukämie. Trotz mehr als 25 Millionen registrierter Stammzellspender weltweit lässt sich immer noch für etwa 25 bis 30 % der Patienten kein geeigneter Spender finden, d. h. die lebensrettende Transplantation bleibt diesen Menschen verwehrt. Mit Hilfe von für die Allgemeinheit gespendeten Stammzellen aus Nabelschnurblut kann das verhindert werden.

Frauen haben die Möglichkeit, in unterschiedlicher Weise über ihr Plazentarestblut zu verfügen: Sie können es entweder der Allgemeinheit zugute kommen lassen (allogene oder ungerichtete Nabelschnurblutspende) oder es gezielt für das eigene Kind tiefgefrieren für die Zukunft einlagern lassen (autologe Einlagerung).

Die autologe Einlagerung hat den Vorteil, dass für das eigene Kind und ggf. auch für ein Geschwisterkind immer auf das eigene Blut und die eigenen Stammzellen zurückgegriffen werden kann. In der Regel wird das Nabelschnurblut aufwendig aufbereitet und vorerst für 20 Jahre tiefgefroren.



Kryokonservierung der Stammzellkonzentrate in der Gasphase über flüssigem Stickstoff

Informationen

■ Universitätsklinikum Erlangen-Transfusionsmedizin

Prof. Dr. med. Reinhold Eckstein
Krankenhausstr. 12,
91054 Erlangen
www.transfusionsmedizin.uk-erlangen.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Volker Weisbach
nabelschnurblut@uk-erlangen.de

Frauenklinik

Direktor:

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann
Universitätsstr. 21/23,
91054 Erlangen

Ansprechpartner

Dr. med. Eva Raabe

PD Dr. med. Florian Faschingbauer
Telefon Zentrale 09131 85-0

■ Weitere Informationen:

Deutsche Gesellschaft für Regenerative Medizin e.V.

Laubstraße 34

60594 Frankfurt

info@gesellschaft-regenerative-medicin.de

„Die regenerative Medizin gilt als innovativer und zukunftsreicher Bereich der modernen Medizin

Die Deutsche Gesellschaft für Regenerative Medizin hat es sich zur Aufgabe gemacht, die Öffentlichkeit über die neuesten Entwicklungen auf diesem Sektor zu informieren und aufzuklären, da derzeit noch ein hohes Informationsdefizit besteht.“ (<http://www.grm-aktuell.org>)

Neue Therapie der Mitralklappeninsuffizienz



Schonende Durchführung in Kardioanalgesiedierung

Die Mitralklappeninsuffizienz ist nach der Aortenklappenstenose der zweithäufigste Herzklappenfehler in Europa. Insbesondere in höherem Alter steigt die Häufigkeit dieses Herzklappenfehlers und wird aufgrund der demographischen Entwicklung unserer Gesellschaft weiter zunehmen.

Die selteneren akuten Mitralklappeninsuffizienzen entstehen meist durch einen akuten Herzinfarkt mit Beteiligung des Mitralklappenhalteapparates oder durch eine destruierende bakterielle Entzündung der Herzinnenhaut.

Chronische Mitralklappeninsuffizienzen sind hingegen weitaus häufiger. Man unterscheidet hier eine primäre von einer sekundären Form. Während die primären Mitralklappeninsuffizienzen mit Erkrankungen der Klappe und ihres Halteapparates verbunden sind, entstehen die sekundären – oder auch funktionellen – Mitralklappeninsuffizienzen durch linksventrikuläre Veränderungen. Hier stehen insbesondere Herzmuskelerkrankungen im Vorder-

grund, die angeboren oder durch einen Herzinfarkt bedingt sind. Durch Umbau- und Anpassungsprozesse des Herzmuskels an krankhafte Bedingungen – das sogenannte ventrikuläre Remodeling – entwickelt sich sekundär eine Beeinträchtigung des Mitralklappenschlusses bei zuvor funktionierenden Mitralklappen.

Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz klagen meist über zunehmende Luftnot und eingeschränkte körperliche Belastbarkeit. Bei jedem zehnten Patienten kommt es zu schweren Verläufen mit drastischer Einschränkung der Lebensqualität und Lebenserwartung.

Viele der typischen Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz sind für ein operatives Vorgehen häufig zu alt und aufgrund von zahlreichen Nebenerkrankungen zu schwach. So sind Beteiligungen von anderen Organen wie Leber, Lunge und Magen häufige Begleiterscheinungen. Auch ist bei dieser Patientengruppe oftmals die Nierenfunktion eingeschränkt. Vor diesem Hintergrund wurde ein interventionelles Therapieverfahren entwickelt, das auch für nicht-operable, schwerkranke Patienten eine Behandlungsoption darstellt.

Das „MitraClip-System“ ist aktuell das einzige in der Klinik verfügbare interventionelle Verfahren zur Therapie der Mitralklappeninsuffizienz welches sich bereits in Studien als sicher erwiesen hat.

Aufgrund der anatomischen Verhältnisse der Mitralklappe ist das moderne Verfahren eine komplexe Prozedur, die in einem multidisziplinären Team sorgfältig geplant und durchgeführt wird.

Welche Patienten sind geeignet für ein interventionelles Verfahren?

Notwendig zur Durchführung der interventionellen Therapie der Mitralklappeninsuffizienz ist die Entscheidung im sogenannten „Herz-Team“, bestehend aus erfahrenen Kardiologen, Herz-Thoraxchir-



PD Dr. med. Phillip Kahlert



Dr. med. Peter Lüdike

urgen und Narkoseärzten sowie ggf. weiteren erforderlichen Spezialisten anderer Fachdisziplinen. Die Auswahl der Patienten mit symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz welche von der Therapie mit einem Mitra-Clip profitieren, hängt von Alter, Begleiterkrankungen und dem individuellen Operationsrisikos jedes Patienten ab. Insgesamt stellt der Eingriff eine deutlich schonendere Alternative zu konventionellen Operation dar, da die Intervention ohne den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine



Abbildung 1: Schematische Darstellung des Greifprozesses (Grasping). Der Guide verläuft von der unteren Hohlvene in den rechten Vorhof und endet im linken Vorhof. Die Stelle des transeptalen Übergangs ist von der Hauptschlagader überdeckt.

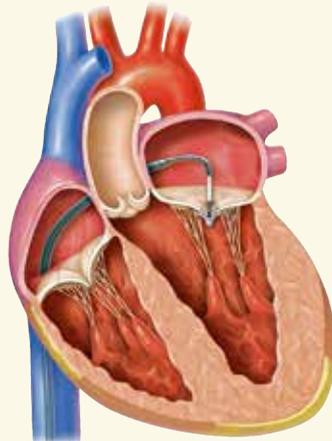


Abbildung 2: Schematische Abbildung nach erfolgtem Grasping mit typischen „double orifice“ (doppelte Öffnung). Der MitraClip wurde zentral positioniert und zieht vorderes und hinteres Mitralklappensegel zueinander. Das vollständige Ablösen ist noch nicht erfolgt, der Clip ist noch mit dem Guide verbunden.

durchgeführt werden kann. Daher stellt die Mitra-Clip-Prozedur insbesondere für Patienten mit hohem Alter und schweren Begleiterkrankungen ein minimal-invasives Alternativverfahren dar – meist sogar die einzige Therapieoption. Auch bei inoperablen Patienten mit schlechter linksventrikulärer Pumpleistung, funktioneller Mitralklappeninsuffizienz und Nicht-Ansprechen auf eine CRT-Therapie kann der Clip zur Besserung der Beschwerdesymptomatik eingesetzt werden.

Prinzipiell ist fast jede Mitralklappe durch das interventionelle Verfahren zu behandeln. Ausgenommen sind akut entzündete Herzklappen, intrakardiale Blutgerinnsel und eine zu kleine und enge Klappe bereits vor Prozedur. Zudem haben sich in mehreren Übersichtsarbeiten spezielle Ultraschallkriterien herausgestellt, um eine möglichst optimale technische Durchführbarkeit zu gewährleisten.

Vorzugsweise sollte die Beurteilung der „Clipbarkeit“ der Mitralklappe, ebenso wie die intrainerventionelle Therapieplanung, durch ein erfahrenes Team aus interventionell-tätigen Kardiologen und erfahrenen Bildgebungsspezialisten erfolgen. In den meisten Zentren weltweit wird die MitraClip-Prozedur zudem in Vollnarkose durchgeführt, was zusätzlich die Anwesenheit eines Narkosearztes erfordert.

Vorteile der Prozedur in Vollnarkose

Wie eingangs bereits erwähnt wurde, sind Patienten, die vor einer Clip-Prozedur stehen, in der Regel bereits im Herz-Team als inoperabel oder mit besonders hohem Operationsrisiko eingestuft worden.

Die in diesem Zusammenhang durchgeführte Vollnarkose bietet einige Vorteile, die bislang maßgeblich zur Etablierung dieses Verfahrens beigetragen haben: Zum einen kommt es durch die Vollnarkose und damit verbundene fast vollständige Erschlaffung der Muskulatur zur Minimierung plötzlicher Bewegung des Patienten. Dies ist gerade bei der Positionierung des Clips an der Mitralklappe vorteilhaft. Zum anderen ist mittels maschineller Beatmung und der Gabe von intravenösen Medikamenten zur Blutdruckstabilisierung über die Dauer der Prozedur eine ständige Kontrolle und ggf. Korrektur wichtiger Atmungs- und Herzkreislauf-Parameter möglich. Gerade auch bei langen Prozeduren ist des Weiteren ein Schutz vor ungewolltem Verschlucken von Mageninhalt gegeben.

Allerdings kommen zu den typischen Risiken einer Vollnarkose noch die speziellen Risiken für Patienten mit hochgradigen Herzklappenfehlern. Bei Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz führt die maschinelle Beatmung zu einem weiteren Anstieg des Lungendrucks; dies steigert die Belastung des rechten Herzens. Die linksventrikuläre Füllung sinkt und es kommt zu einer Verminderung des Blutauswurfes der linken Herzkammer in die Hauptschlagader. Typische MitraClip-Patienten weisen in der Regel ein bereits deutlich erhöhtes Narkoserisiko auf, da sie häufig bereits an Begleiterkrankungen wie eingeschränkter Links- und Rechtsherzfunktion, Vorhofflimmern und Atemwegserkrankungen leiden. Daher ist es notwendig schonendere Alternativen für diese schwerkranken Patienten zu etablieren.

Warum stellt die Kardio-Analgesedierung eine schonendere Alternative dar?

Durch die nunmehr langjährige Erfahrung im MitraClipping verkürzt sich die Dauer der eigentlichen Clipimplantation zusehends und liegt im Durchschnitt nur noch bei 8 bis 60 Minuten. Die kurze eigentliche Eingriffszeit steht jedoch in Gegensatz zu der notwendigen Vorbereitungszeit der Vollnarkose: Die Anlage verschiedener und aufwendig gelegter Katheter, ebenso wie die Schrittmacheranlage und abschließende endotracheale Intubation (Einlegen des Beatmungsschlauches in die Luftröhre) dauern unter Umständen länger als die darauf folgende Clip Implantation. Die unter Vollnarkose zusätzliche Veränderung wichtiger Herz-Kreislauf-Parameter stellt eine zusätzliche Belastung des in der Regel bereits schwerkranken Patienten dar.

Die sogenannte Kardioanalgesedierung (Dämmerschlaf) ist eine schonendere Alternative, da fast gänzlich auf ein invasives Monitoring und die endotracheale Intubation verzichtet werden kann. Der Patienten wird lediglich mit einer invasiven

Blutdruckmessung durch Punktion der Arteria radialis (am Handgelenk) versorgt. Zudem sichert eine zweite kleinere Schleuse der Leistenvene den zentralvenösen Zugang, über den die Medikamente zur Kardioanalgesiedierung und bei Notwendigkeit zur Blutdruckstabilisierung gegeben werden können.

Nach einer typischen Prämedikation mit Benzodiazepinen wird die Kardioanalgesiedierung während der Prozedur meist mit dem kurz wirksamen Propofol® als Sedativum (Betäubungsmittel) und einem kurz wirksamen Opiat (starkes Schmerzmittel) gesteuert. Notfallmedikamente sollten vorbereitet sein und Katecholamine (zur Kreislaufunterstützung) sollten bei Risikopatienten bereits über einen zentral liegenden Zugang oder die Schleuse in der Leistenvene angeschlossen sein. Während der Prozedur müssen alle applizierten Medikamente in einem Protokoll dokumentiert werden. Ebenfalls sollten die Herz-Kreislauf-Parameter und spezielle Ereignisse (z.B. Punktion der Herzscheidewand auf Vorhoffebene) erfasst werden. Blutgasanalysen sind regelmäßig durchzuführen. Bei optimaler Steuerung der Medikamente verlässt der Patient das Herzkatheterlabor wach und ansprechbar mit lediglich einer liegenden Venenverweilkanüle. Somit ist eine postinterventionelle intensivmedizinische Überwachung nicht immer erforderlich. Die Patienten können bereits wenige Stunden nach Ende des Eingriffs mobilisiert werden, so dass auch das Risiko eine Lungenentzündung zu erleiden im Vergleich zur Vollnarkose deutlich verringert wird. In ersten Studien hat sich gezeigt, dass sich durch den Verzicht auf eine Vollnarkose die Prozedurzeit verringert und die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung und des gesamten stationären Aufenthaltes reduziert, ebenso wie das Auftreten von Verwirrheitszuständen nach erfolgtem Clipping. Durch den Verzicht der Katheteranlage im Halsbereich fallen jegliche Komplikationsmöglichkeiten dort gänzlich weg. Die Implantation des Clips gelingt im Ganzen in Kardioanalgesiedierung ebenso gut wie unter Vollnarkose, wie bereits Studien gezeigt haben.

Durch ein optimales Konzept zur Kardioanalgesiedierung können mittlerweile sehr viele komplexe kardiologische Prozeduren ohne Vollnarkose durchgeführt werden. Insbesondere den schwer-kranken Patienten mit hohem OP- und Narkoserisiko kommt dies zu Gute. In unserer Klinik haben wir weit mehr als 200 MitraClip-Prozeduren durchgeführt. Der Großteil dieser durch uns durchgeführten Prozeduren wurde ohne Vollnarkose in Kardioanalgesiedierung durchgeführt. Unsere Machbarkeitsstudie hat dabei bereits frühzeitig ergeben, dass der Eingriff in Kardioanalgesiedierung ebenso sicher und effektiv ist wie in Vollnarkose. Die Prozedur in Kardioanalgesiedierung dauert dabei nicht länger als in Vollnarkose, zudem spart man erheblich an Vorbereitungszeit und Belegungszeit des Herzkatheterlabors. Gleichzeitig reduziert sich die Krankenhausaufenthaltsdauer. Am Westdeutschen Herz- und Gefäßzentrum des Universitätsklinikum Essen hat sich daher die Kardio-Analgesiedierung etabliert

und wird mittlerweile standardmäßig zur Clip-Implantation eingesetzt. Gerade durch den Verzicht auf die Vollnarkose und die damit verbundene Einsparung an Vorbereitungszeit konnten wir Prozedur-assoziierte Komplikationen auf ein Minimum reduzieren.

Die erfolgreiche Durchführung der Kardioanalgesiedierung erfordert optimale apparative, räumliche und personelle Voraussetzungen. Im Katheterlabor müssen die üblichen apparativen Voraussetzungen eingehalten werden. Hierzu gehören die Möglichkeiten der Überwachung aller wichtigen Herz-Kreislauf-Parameter, der Blutgasanalyse, Notfallmedikamente, ein Notfallwagen mit Intubationszubehör (zur Einlegung eines Beatmungsschlauches in die Luftröhre), eine Beatmungsmöglichkeit, ein Herzultraschallgerät inkl. 3D-TEE-Sonde und Möglichkeiten zur mechanischen Kreislaufunterstützung. Die Kardioanalgesiedierung erfordert intensiv- und notfallmedizinisch erfahrenes Personal. Der durchführende Arzt sollte Facharztniveau haben und fundierte Kenntnisse in kardiologischen und internistischen Krankheitsbildern vorweisen können.

Dieser kann jederzeit einen Wechsel zur Vollnarkose bei drohender Unterversorgung mit Sauerstoff durchführen. Parameter, die zu einem erhöhten Risiko der periinterventionellen Sauerstoffunterversorgung führen sind insbesondere schweres Übergewicht, außerdem schwere links- oder rechtsventrikuläre Funktionseinschränkungen und Erkrankungen der Lunge, die einen Lungenhochdruck oder eingeschränkte Funktionsreserve mit sich bringen. In diesen Fällen sollte eine vorherige Abwägung beider Vorgehensweisen im Team erfolgen.

Fazit

Der interventionelle Ansatz zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mittels MitraClip-Verfahren hat sich mittlerweile zur Methode der Wahl bei der Behandlung inoperabler Patienten mit symptomatischer, hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz entwickelt. Hierbei ist es wichtig, dass Kardiologen und Herzchirurgen gemeinsam eng miteinander kooperieren und jeder Patient im „Herz-Team“ besprochen wird. Die Prozedur erfordert eine optimale Vorbereitung des jeweiligen Patienten insbesondere auf Seite der Echokardiographie (Herzultraschall). Die genaue Identifikation des zugrundeliegenden Mechanismus der Mitralklappeninsuffizienz und die Beschaffenheit der Mitralklappe sind dabei die wichtigsten Kriterien. Eine Besonderheit am Westdeutschen Herz- und Gefäßzentrum Essen ist die Durchführung der Implantation ohne Vollnarkose. Statt dieser wird eine Kardioanalgesiedierung durchgeführt, die beim spontanatmenden Patienten eine deutlich schonendere Alternative darstellt. Es konnte hierbei gezeigt werden, dass die Prozedurzeit und die prozedurale Sicherheit im Vergleich zu beatmeten Patienten identisch ist; die Krankenhausaufenthaltsdauer verringert sich hingegen deutlich.

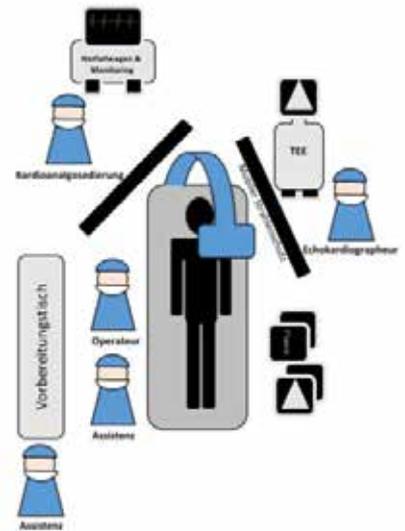


Abbildung 3: Schematische Darstellung der typischen Anordnung im Herzkatheterlabor. Der Arzt, der die Kardioanalgesiedierung durchführt, steht am Kopf des Patienten, geschützt durch einen mobilen Strahlenschutz. Ein Beatmungsgerät ist zwar im Standby, aber nicht innerhalb des Raumes positioniert.

Informationen

■ **Universitätsklinikum Essen**
Westdeutsches Herz- und Gefäßzentrum
Klinik für Kardiologie
PD Dr. med. Philipp Kahlert
Dr. med. Peter Lüdike
Hufelandstr. 55
D - 45 122 Essen
+49 (201) 723 - 4865
ww2.uk-essen.de/kardiologie

■ www.HERZKLAPPENHILFE.de

■ **Patientenbroschüre**



Die therapeutische Immunapherese zur Behandlung schwerer Neurodermitis

Individueller klinischer Verlauf eines Patienten mit schwerem atopischem Ekzem nach Immunapherese (mit freundlicher Genehmigung aus [Zink 2012])



Bei der Neurodermitis, die in der medizinischen Fachsprache auch als "atopisches Ekzem" oder "atopische Dermatitis" bezeichnet wird, handelt es sich um eine chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht-ansteckende entzündliche Erkrankung der Haut. Hauptsymptome der Neurodermitis sind ein oft starker und quälender Juckreiz sowie rötliche, schuppige, teils auch nässende Ekzemherde, die sich typischerweise je nach Lebensalter topographisch und morphologisch unterscheiden. Im Säuglingsalter zeigen sich so eher wenig charakteristische Ekzemherde unterschiedlicher Ausprägung ("atopisches Säuglingsekzem"), während sich die Neurodermitis im Schulkindalter bevorzugt mit den klassischen Ekzemen an den Beugen (sog. "Beugenekzem") präsentiert und im Erwachsenenalter dann entweder lokalisiert z.B. an

den Augenlidern oder Händen – oder großflächig und universell die Haut am gesamten Körper betreffend – auftritt. In allen Altersstufen können jedoch neben den beschriebenen Formen auch Minimalvarianten wie z.B. Ohr läppchenrhagaden oder Fingerkuppenekzeme bis hin zur generalisierten Form am gesamten Körper auftreten.

Weltweit und vor allem in industrialisierten Ländern steigt die Anzahl betroffener Menschen mit Neurodermitis seit dem zweiten Weltkrieg kontinuierlich an. Ursachen hierfür sind bis heute unklar. In Deutschland weisen heute je nach Studie ca. 10-20% der Kinder sowie 1-3% aller Erwachsenen zeitweise Merkmale des Atopischen Ekzems auf. Der Deutsche Neurodermitis Bund e.V. rechnet aktuell sogar mit 5 Millionen betroffenen Deutschen.



Dr. med. Alexander Zink

Stufe 4: Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen <i>plus</i> Immunmodulierende systemische Therapie (z.B. Ciclosporin)
Stufe 3: Moderate Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen <i>plus</i> Klasse 2 bis 3 topische Glukokortikoide und/oder topische Calcineurininhibitoren
Stufe 2: Leichte Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufe <i>plus</i> antipruriginöse und antiseptische Wirkstoffe, Klasse 1 bis 2 topische Glukokortikoide und/oder topische Calcineurininhibitoren
Stufe 1: Trockene Haut	Topische Therapie: Emollientien, Hydratation der Haut Triggerfaktoren vermeiden oder reduzieren

Stufentherapie der Neurodermitis gemäß Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF).

Therapie der Neurodermitis

Für die Therapie des atopischen Ekzems gibt es eine Vielzahl von Arzneimitteln und Therapieverfahren, die individuell und je nach Schweregrad der Erkrankung angepasst werden sollten.

Bei vielen Patienten führt diese individuell vom Hautarzt an obiges Schema angepasste und konsequent durchgeführte Therapie zu einer deutlichen Linderung der Beschwerden, bei leichten Formen möglicherweise sogar bis zur Erscheinungsfreiheit. Patienten, die an sehr schwer ausgeprägten Verlaufsformen leiden, profitieren in vielen Fällen jedoch nur wenig bis gar nicht von den gegenwärtig zugelassenen Therapieoptionen. Trotz dauerhafter Basistherapie auch nach vielfachen Behandlungsversuchen inklusive z.B. immunsuppressiver Medikamente bleibt die gewünschte klinische Besserung bei schwer Betroffenen oft aus, so dass in einigen Fällen bereits von therapieresistentem atopischem Ekzem gesprochen wird.

Immunglobulin E als Therapieansatz

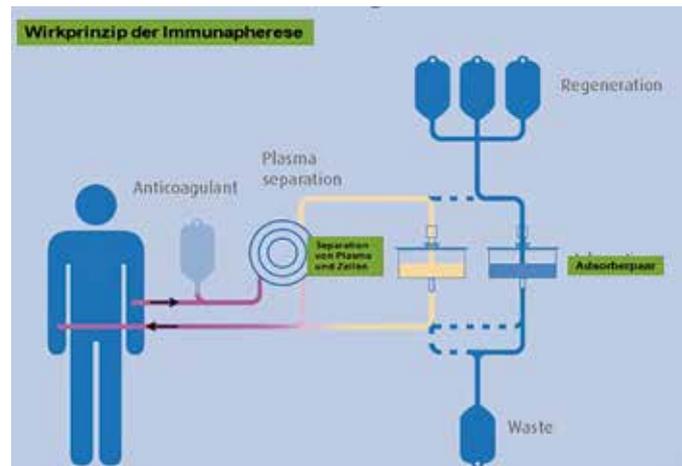
Bei einem Großteil der Patienten mit atopischem Ekzem zeigt sich ein erhöhter Immunglobulin E (IgE) Spiegel im Blut. Gesunde Erwachsene ohne allergische Erkrankungen weisen einen IgE-Spiegel im Serum unter 100 IU/ml (=Referenzwert) auf, wohingegen beim atopischen Ekzem oft IgE-Spiegel über 1.000 IU/ml, nicht selten sogar über 10.000 und 20.000 IU/ml gemessen werden. Bis heute ist die Rolle des IgE beim atopischen Ekzem zwar noch nicht eindeutig verstanden, dennoch wird die Bedeutung (stark) erhöhter IgE-Spiegel in der Pathogenese der Erkrankung intensiv diskutiert. Ein neuer Therapieansatz setzt genau an diesem Punkt an und beinhaltet die therapeutische Reduktion von stark erhöhtem IgE bei Patienten mit schwerem atopischem Ekzem mittels selektivem "Herausfiltern" von IgE aus dem Serum, auch Immunapherese genannt.

Therapeutische Immunapherese

Ganz allgemein handelt es sich bei der Immunapherese (=Immunadsorption) um ein extrakorporales Therapieverfahren zur therapeutischen Entfernung von Antikörpern, Autoantikörpern und/oder Immunkomplexen aus dem Blut bei Erkrankungen mit antikörpervermittelter Pathogenese.

Dabei wird den Patienten in einem standardisierten Verfahren kontinuierlich Blut entnommen, einem extrakorporalen Behandlungskreislauf zugeführt und anschließend wieder infundiert. Im kontinuierlichen Behandlungskreislauf werden zunächst die zellulären Bestandteile des Blutes vom Blutplasma abgetrennt und das Plasma dann im Wechsel über zwei Adsorber geleitet. Die Adsorber stellen den eigentlichen "Filter" dar, in denen mit Hilfe von Stoffen mit hoher und hochselektiver Bindungseigenschaft die Zielsubstanzen dem Blutkreislauf entzogen werden. Das so von Antikörpern

beim atopischen Ekzem von IgE "reduzierte" Plasma, wird dem Patienten dann wieder zusammen mit den zellulären Blutbestandteilen zurückgeführt.



Wirkprinzip der Immunapherese

Dies ist ein wesentlicher Unterschied zur herkömmlichen therapeutischen Plasmapherese (Plasmaaustausch), bei der Eiweiße unspezifisch entfernt werden und das entnommene Blutplasma wieder durch Ersatzlösungen (z.B. Humanalbumin oder Fresh Frozen Plasma) substituiert werden muss. Zusammengefasst kann die Immunapherese dementsprechend als selektivere "Weiterentwicklung" der Plasmapherese betrachtet werden.

Indikationsgebiete der Immunapherese

Für die Behandlung immunologischer Erkrankungen ist bis heute eine kausale medikamentöse Therapie nicht möglich. Im Vordergrund stehen daher immunsuppressive Maßnahmen und rein symptomatische Behandlungen, wobei diese in vielen Fällen äußerst unbefriedigend und teils mit starken Nebenwirkungen verbunden sind. In diese therapeutische Lücke tritt die Immunapherese als meist gut verträgliche Therapie. Etabliert mit oft eindrucklichen klinischen Verläufen ist das Verfahren z.B. in der Kardiologie bei dilatativer Kardiomyopathie, in der Transplantationsmedizin nach Transplantation, in der Hämatologie bei Lipoproteinämie und Hämophilie oder in der Neurologie bei Myasthenia gravis und Multipler Sklerose. In der Dermatologie wird die Immunapherese seit vielen Jahren vor allem bei blasenbildenden Autoimmundermatosen wie Pemphigus vulgaris eingesetzt, wobei ein effektiver Einsatz auch bei schweren Formen anderer dermatologischer Autoimmunerkrankungen unter Beteiligung von Antikörpern wie z.B. bei Dermatomyositis publiziert ist.

Immunapherese bei schwerem atopischem Ekzem

Beim atopischen Ekzem kommt die Immunapherese bereits seit einigen Jahren erfolgreich zum Einsatz und es gibt mehrere Studien, die einen Erfolg des Verfahrens als vielversprechenden Therapieansatz



Informationen

■ **Dr. med. Alexander Zink, MPH**
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Allergologie am Biederstein
Technische Universität München
Biedersteiner Str. 29
80802 München
Tel. 089.4140.0 (Zentrale)
Fax. 089.4140.3572
www.derma-allergie.med.tum.de

■ **Miltenyi Biotec GmbH**
Friedrich-Ebert-Straße 68
51429 Bergisch Gladbach
Fax: +49 2204 85197
www.miltenyibiotec.com

Die Miltenyi Biotec GmbH ist eines der ältesten sowie größten deutschen Unternehmen der Biotechnologie-Branche. Der Schwerpunkt von Miltenyi Biotec liegt auf einem Verfahren zur Trennung von Zellen mittels an Magnetpartikel gebundene Antikörpern. Auf der Basis dieser Magnetic Cell Separation (MACS) Technologie werden verschiedene Reagenzien und Geräte primär für zellbiologische und immunologische Fragestellungen vertrieben. Miltenyi Biotec ist mit einem Marktanteil von rund 70 Prozent weltweit der Marktführer.

■ **Deutscher Allergie- und Asthma-bund e.V.**
An der Eickesmühle 15-19
41238 Mönchengladbach
Fon (0 21 66) 64 78 820
Fax (0 21 66) 64 78 880
Mail: info@daab.de

■ **Deutscher Neurodermitis Bund e.V.**
Baumkamp 18
22299 Hamburg
Telefon: +49 40 23 07 44
Telefax: +49 40 23 10 08
E-Mail: info@neurodermitis-bund.de

belegen. Gegenwärtig ist die Immunapherese jedoch ausschließlich Patienten mit besonders schwer ausgeprägten Formen und mit erhöhten IgE-Spiegeln vorbehalten, für die nach Ausschöpfung aller Therapieoptionen keine

weiteren konventionellen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen bzw. diese kontraindiziert sind.

Vor einer potentiellen Immunapheresebehandlung muss jeder individuelle Fall vom betreuenden Dermatologen im Kontext der Schwere der Erkrankung, des Allgemeinzustandes des Patienten (Alter, Begleiterkrankungen, Medikamente, etc.) sowie sämtlicher bisher durchgeführten Behandlungen eingehend diskutiert und gleichzeitig geprüft werden, welche Therapiemöglichkeiten insgesamt zur Verfügung stehen. Wurde nach diesem Entscheidungsprozess die Indikation einer Immunapherese bei einem Patienten gestellt, so erfolgt ein umfassendes Aufklärungsgespräch zu dieser Behandlungsform sowie zu den damit verbundenen Risiken.

Erklärt sich der Patient mit der Behandlung einverstanden, so wird die IgE-Immunapherese zunächst an 10 Tagen innerhalb von 2 Monaten durchgeführt. Mögliche Behandlungsschemata sind dabei je 2 aufeinanderfolgende Behandlungstage jeweils im Abstand von 2 Wochen oder 4 aufeinanderfolgende Behandlungstage gefolgt von jeweils 3 Behandlungstagen jeweils im Abstand von 2-4 Wochen:

- Zyklus 1: Immunapherese an jeweils **vier** aufeinanderfolgenden Tagen
Behandlungspause (2-4 Wochen)
- Zyklus 2: Immunapherese an jeweils **drei** aufeinanderfolgenden Tagen
Behandlungspause (2-4 Wochen)
- Zyklus 3: Immunapherese an jeweils **drei** aufeinanderfolgenden Tagen

Nach Abschluss der Behandlung über zwei Monate erfolgt eine umfassende Evaluation des Therapieerfolges der Erkrankung und es wird geprüft, inwieweit ein weiterer Behandlungszyklus indiziert ist. Jeder der 10 Behandlungstage nach oben genanntem Schema erfordert dabei mehrere Stunden Zeit, die sich in Vorbereitung (Vorbereitung/Aufbau des Immunapheresesystems, Legen von venösen Zugängen beim Patienten), Behandlung (kontinuierlicher extrakorporaler Blutkreislauf unter ununterbrochener medizinischer Überwachung des Patienten und unter ärztlicher Aufsicht) und Nachbereitung (Regeneration des Behandlungsgerätes, Überwachung des Patienten inkl. Kontrolle Vital- und Laborparameter) gliedert.

Bei Patienten mit atopischem Ekzem werden in der Regel großlumige venöse Zugänge an beiden Armen für die Durchführung der Immunapherese angestrebt. Zentrale Venenkatheter werden bedingt durch die damit verbundenen erhöhten Risiken nur in wenigen Fällen verwendet, bei denen ein suffizienter peripherer Venenzugang nicht möglich ist. Die Behandlungsdauer wird vor jedem Behandlungstag individuell festgelegt und richtet sich in erster Linie nach dem Plasmavolumen des Patienten (berechnet anhand von Körpergröße, Gewicht, Geschlecht und Hämatokrit) sowie der Höhe des IgE Ausgangswertes, wobei generell je Behandlungstag eine Filtration des 2- bis 2,5-fachen Plasmavolumens das Ziel ist. Um mögliche Komplikationen der Immunapherese frühestmöglich zu detektieren und im Notfall sofort adäquat behandeln zu können, erfolgt eine kontinuierliche medizinische Überwachung der Patienten unter ununterbrochener ärztlicher Aufsicht. Auch müssen bedingt durch die erforderliche Antikoagulation regelmäßige Laborkontrollen zur Überwachung des Kalziumhaushaltes und der Gerinnung durchgeführt werden, um bei Auffälligkeiten kurzfristig intervenieren zu können.

Behandlungserfolg

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der IgE-Spiegel bei schwerem atopischem Ekzem mittels Immunapherese abgesenkt werden und das Verfahren bei behandelten Patienten zu einer deutlichen Linderung der Hautveränderungen sowie des Juckreizes führen kann. Eindrucksvoll konnte gezeigt werden, wie die Immunapherese bei Patienten, die seit Jahrzehnten an der Erkrankung leiden und bei denen trotz multipler medikamentöser Behandlungen mit Immunsuppressiva und Aufenthalt in Rehabilitationseinrichtungen regelmäßige stationäre Behandlungen in dermatologischen Akutkliniken erforderlich sind, zu einer zufriedenstellenden Linderung der Erkrankung führt. Nicht nur die Lebensqualität wurde deutlich gesteigert, sondern auch der Bedarf systemischer Medikamente sowie die zeitintensive Lokalbehandlung mit Cremes und Salbe verringert. Anzumerken ist dabei, dass die Immunapherese meist keine sofortige Besserung bewirkt, sondern vielmehr eine langsame Verbesserung der Erkrankung zu erwarten ist. Trotz der vielversprechenden Publikationen zur Immunapherese bei atopischem Ekzem sowie dem regelmäßigen Einsatz der Behandlung in mehreren dermatologischen Kliniken in Deutschland, ist gegenwärtig noch unklar, wie lange der positive Effekt der Behandlung anhält. Einzelfälle berichten von einer langfristigen Stabilisierung der Erkrankung von bis zu zwei Jahren, in manchen Fällen hielt der Erfolg nur wenige Monate. Dementsprechend werden mit Spannung Folgestudien erwartet, die dieses aussichtsreiche Verfahren weiter beleuchten, um die Immunapherese als erfolgreiche und gleichzeitig sichere Therapiemöglichkeit bei schwerem atopischem Ekzem dauerhaft zu etablieren.

Literatur beim Verfasser

Humanes Cytomegalie Virus –

Immunglobulin nach Organtransplantation zum Aufbau der CMV-Immunität

Ungeachtet der Fortschritte in der Transplantationsmedizin zur Kontrolle einer Cytomegalie Virus (CMV)-Infektion nach Organtransplantation in den letzten 20 Jahren, ist für eine langfristige, erfolgreiche Therapie eine CMV-Immunität für den immunsupprimierten Patienten das wichtigste Ziel.



Das humane Cytomegalie Virus

Das humane CMV gehört als humanes Herpesvirus Typ 5 zu der Familie der Herpesviren. Die meisten Menschen infizieren sich im Laufe ihres Lebens mit dem CMV, so dass bei 50%-90% der Menschen der Allgemeinbevölkerung Antikörper gegen das CMV nachgewiesen werden. Bei gesunden Menschen verläuft die Infektion mit CMV meist unproblematisch und weitgehend symptomfrei. Nach einer Erstinfektion kann das CMV für einige Wochen über Körperflüssigkeiten ausgeschieden und so auf andere Menschen übertragen werden. Danach geht die CMV-Infektion in den Zustand der Latenz über, d.h., das Virus verweilt im Körper, z.B. in den Endothelzellen der Gefäße, den Blutzellen (Monozyten) und im Knochenmark, ohne sich zu vermehren.

nachgewiesen werden können (latente Infektion). Aktiviert werden kann die CMV-Infektion zum Beispiel bei Patienten nach Organtransplantation durch die Einnahme der Immunsuppressiva. Besonders in der Anfangsphase nach Transplantation ist das Risiko einer Abstoßung und auch, bedingt durch die erhöhte Dosierung der Immunsuppressiva, das Risiko einer aktiven CMV-Infektion erhöht. Ohne entsprechende Behandlung tritt schätzungsweise bei ca. 75% der Organtransplantierten eine aktive CMV-Erkrankung mit körperlichen Beschwerden auf (1).

Die Symptome einer CMV-Infektion

Hat ein Patient nach einer Organtransplantation „grippeähnliche“ Symptome, z.B. Müdigkeit, Gliederschmerzen und erhöhte Temperatur, dann muss der behandelnde Arzt an eine Infektion mit dem CMV denken. Denn Patienten mit einem neuen Organ wird, durch die notwendige Einnahme der lebensrettenden Medikamente (Immunsuppressiva) zur Akzeptanz des neuen Organs, das Immunsystem dauerhaft unterdrückt, so dass ansonsten harmlose Erreger wie Viren lebensgefährliche Folgen verursachen können.

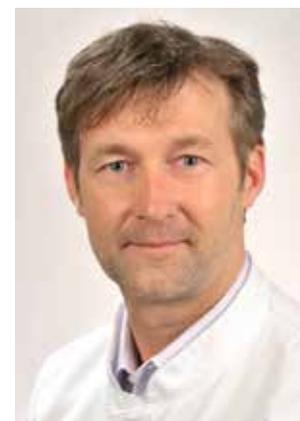
Grundsätzlich unterscheidet man zwischen einer Infektion und einer Erkrankung durch das CMV. Eine Infektion mit CMV bedeutet, dass der Virus oder die Antikörper gegen CMV im Blut

Auswirkungen einer CMV-Infektion

Man unterscheidet direkte von indirekten Folgen einer aktivierten CMV-Infektion. Zu den direkten Effekten zählt das CMV-Syndrom, das sich oft mit länger anhaltendem hohem Fieber und einer erniedrigten Anzahl von weißen Blutkörperchen (Leukopenie) und Blutplättchen (Thrombozytopenie) gekennzeichnet ist und zu einer allgemeinen Schwäche, Gewichtsabnahme sowie Muskel- und Gelenkschmerzen führt.

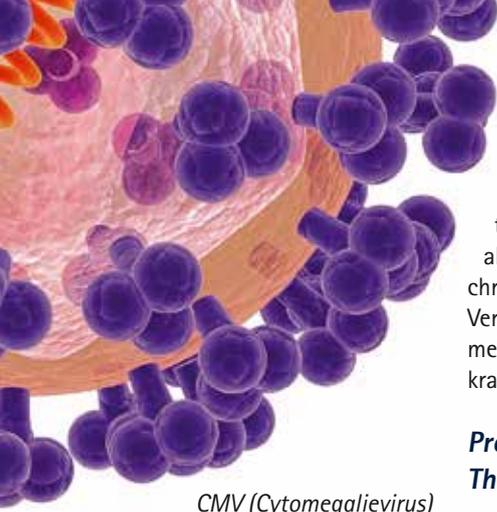
Schreitet die Infektion fort, kommt es häufig zu einem Organbefall. Im Magen und Dickdarm kommt es zu langwierigen Entzündungen, Geschwüren oder Blutungen. Ein Befall der Augen kann zu einer Entzündung der Netzhaut (Retinitis) mit dem Verlust der Sehkraft kommen. Aber auch das Auftreten einer Lungenentzündung (Pneumonie), einer Leberentzündung (Hepatitis) oder Herzmuskelentzündung (Myokarditis) sind typische mitunter lebensbedrohliche direkte Folgen einer aktivierten CMV-Infektion.

Gefürchtet sind aber auch die indirekten Folgen einer CMV-Infektion. Dazu zählen zum einen unmittelbare Auswirkungen wie das gehäufte Auftreten von



PD Dr. med. Markus J. Barten

CMV-Status	Risiko für eine CMV-Infektion	Gefahr der
Spender + Empfänger -	Hoch	Neuinfektion
- +	Mittel	Reaktivierung
+ +	Mittel	Reaktivierung
- -	Gering	Neuinfektion



CMV (Cytomegalievirus)

anderen opportunistischen Infektionen durch Viren, Bakterien oder Pilze. Zum anderen zählen dazu die mittel- und langfristigen indirekten Folgen wie das vermehrte Auftreten von akuten Abstoßungen und von organspezifischen chronischen Transplantatveränderungen, die zum Versagen des Transplantats führen, sowie das vermehrte Vorkommen von lymphoproliferativen Erkrankungen (2).

Prophylaktische oder präemptive Therapie einer CMV-Infektion

Vor jeder Organtransplantation wird der CMV-Status des Spenders und des Empfängers ermittelt. Verschiedene Konstellationen haben dabei ein unterschiedlich hohes Risiko für eine CMV-Erkrankung. Das niedrigste Risiko besteht, wenn Spender und Empfänger keine Träger des CMV sind (Spender - / Empfänger -). Das höchste Risiko für eine CMV-Erkrankung besteht, wenn ein CMV-negativer Empfänger das Organ eines CMV-infizierten Spenders (Spender + / Empfänger -) bekommt (s. Abbildung Seite 27). In dieser Konstellation wird eine prophylaktische medikamentöse Therapie, meistens für 3 bis 6 Monate nach Transplantation, mit einem Virostatikum (z.B. Ganciclovir, Valganciclovir) durchgeführt. Auch bei Transplantierten mit erhöhtem Risiko einer Organabstoßung und daher verstärkter Immunsuppression führt der Transplantationsarzt oft eine medikamentöse CMV-Prophylaxe durch (3).

Alternativ wenden viele Transplantationsmediziner eine präemptive Therapie gegen CMV an. Dabei werden Patienten nach der Transplantation in regelmäßigen Abständen auf das Vorhandensein des Virus im Blut (Viruslast) getestet. Nach den neuesten Empfehlungen der Weltgesundheitsbehörde (WHO) sollte der CMV-Nachweis mit einem standardisierten Testverfahren (polymerase chain reaction, PCR) durchgeführt werden (4). Nur bei einem positiven Testresultat als Ausdruck einer CMV-Ver-

mehrung (Viruslast) wird ein Virostatikum eingesetzt, um eine CMV-Erkrankung zu verhindern.

Beide Strategien zur Verhinderung einer CMV-Erkrankung besitzen Vor- und Nachteile. Für eine prophylaktische antivirale Therapie spricht der in zahlreichen Studien belegte Nachweis einer geringeren Rate an Transplantatversagen und an opportunistischen Infektionen. Nachteilig sind die relativ hohen Kosten einer CMV-Prophylaxe, die Gefahr einer späten CMV-Infektion nach Absetzen der antiviralen Medikamente und die Gefahr der Bildung resistenter Virenstämme.

Die Vorteile einer präemptiven antiviralen Therapie sind das geringe Auftreten späterer CMV-Infektionen, das verringerte Auftreten von Medikamentennebenwirkungen und eine Kostenreduktion. Die Nachteile einer präemptiven Therapie sind dagegen die häufigen Labortests, die mit hohen Laborkosten und häufigen Blutabnahmen für den Patienten verbunden sind sowie das Auftreten von Resistenzbildungen.

Allgemein wird eine CMV-Erkrankung mit einem Virostatikum und / oder mit Immunglobulinen während eines oft langwierigen stationären Krankenhausaltaufenthaltes behandelt (3).

Trotz aller Fortschritte in der Transplantationsmedizin zur Kontrolle einer CMV-Infektion nach Organtransplantation in den letzten 20 Jahren, ist für eine langfristige, erfolgreiche Therapie eine CMV-Immunität für den immunsupprimierten Patienten das wichtigste Ziel.

CMV-Immunglobulin, das aus menschlichen Antikörpern gegen CMV aus gepooltem Plasma vieler hundert Spender hergestellt wird und einen standardisierten hohen Anteil an Antikörpern (Titer von >100 Einheiten pro ml) gegen CMV-Viren enthält, kann dazu beitragen, dass das Ziel einer CMV-Immunität erreicht wird. Die CMV-Antikörper (CMV-Immunglobuline) binden sowohl freie Virus-Partikel im Blut als auch an bestimmte Oberflächenantigene auf den mit CMV infizierten Zellen und bilden sogenannte Immunkomplexe.

CMV-Immunglobulin – klinische Studien

Schon in den ersten Studien zeigte sich der positive Effekt von CMV-Immunglobulin auf die Reduktion des Risikos eine CMV-Erkrankung nach Organtransplantation zu erleiden (5,6). Nach Auswertung von 11 klinischen Studien mit knapp 700 Organtransplantierten, davon ca. 300 Nierentransplantierte, zeigte, dass Patienten mit zusätzlicher prophylaktischer CMV-Immunglobulin Therapie ein signifikant geringeres Auftreten einer CMV-Erkrankung hatten als im Vergleich zu Patienten ohne CMV-Immunglobulin Therapie (7).

In mehreren Studien an Herz- und Lungentransplantierten mit hohem CMV-Risiko (Spender+/Empfänger-) führte eine Prophylaxe mit CMV-Immunglobulin und Virostatikum sowohl zur Verringerung einer CMV-Infektion als auch zu einer signifikant reduzierten akuten und chronischen Transplantatabstoßung (Transplantatvaskulopathie oder



Referenzen:

1. Humanes Cytomegalievirus (HCMV), Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Bundesgesundheitsblatt 201, 53:973-983; Springer-Verlag.
2. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med. 2007;357(25):2601-2614.
3. Razonable RR and Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. Am J Transplant 2013; 13:93-106.
4. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, and Humar A. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. Transplantation 2013; 96: 5.
5. Wittes JT, Kelly A, Plante KM. Meta-analysis of CMVIG studies for the prevention and treatment of CMV infection in transplant patients. Transplant Proc. Dec 1996;28 Suppl 2):17-24.
6. Glowacki LS, Smaill FM. Use of immune globulin to prevent symptomatic cytomegalovirus disease in transplant recipients—meta-analysis. Clin Transplant. Feb 1994;8:10-18.
7. Bonaros N, Mayer B, Schachner T, Laufer G, Kocher A. CMV-hyperimmune globulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: a meta-analysis. Clin Transplant. Jan-Feb 2008;22(1): 89-97.
8. Valentine HA, Luikart H, Doyle R, et al. Impact of cytomegalovirus hyperimmune globulin on outcome after cardiothoracic transplantation: a comparative study of combined prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus ganciclovir versus ganciclovir alone. Transplantation. Nov 27 2001;72(10):1647-1652.
9. Potena L, Holweg CT, Chin C, et al. Acute rejection and cardiac allograft vascular disease is reduced by suppression of subclinical cytomegalovirus infection. Transplantation. Aug 15 2006;82(3):398-405.
10. Ruttman E, Geltner C, Bucher B, et al. Combined CMV prophylaxis improves outcome and reduces the risk for bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after lung transplantation. Transplantation. May 27 2006;81(10):1415-1420.
11. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Fickenscher H, Dohler B. Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hodgkin lymphoma: a multicentre retrospective analysis. Lancet Oncol. Mar 2007;8:212-218.
12. Sivasai KS, Mohanakumar T, Phelan D, Martin S, Anstey ME, Brennan DC. Cytomegalovirus immune globulin intravenous (human) administration modulates immune response to alloantigens in sensitized renal transplant candidates. Clin Exp Immunol. Mar 2000;119(3):559-565.
13. Hoetzenecker K, Hacker S, Hoetzenecker W, et al. Cytomegalovirus hyperimmunoglobulin: mechanisms in allo-immune response in vitro. Eur J Clin Invest. Dec 2007;37(12):978-986.
14. Snyderman DR, Limaye AP, Potena L, Zamora MR. Update and Review: State-of-the-Art Management of Cytomegalovirus Infection and Disease Following Thoracic Organ Transplantation. Transpl Proc 2011; 43:S1-S17.

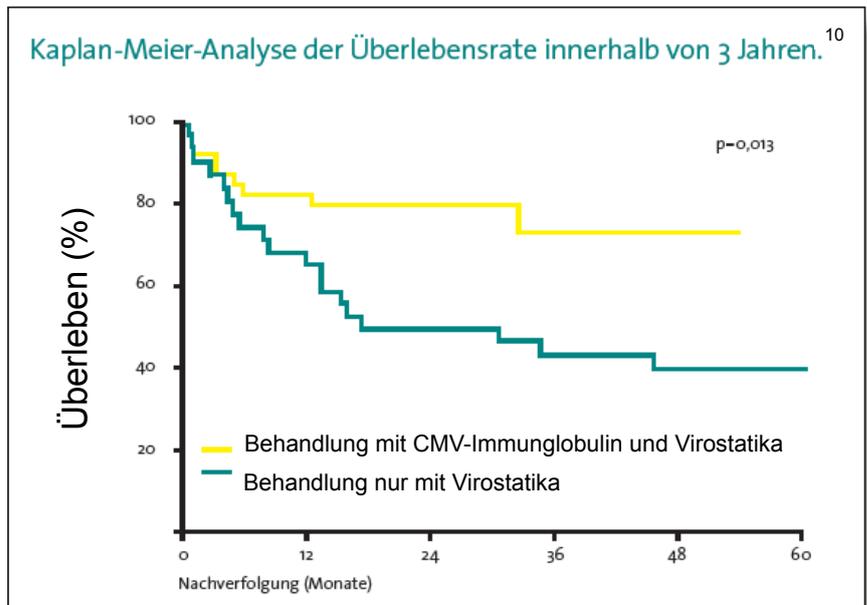
Bronchiolitis Obliterans Syndrom) sowie einem verlängertem Überleben (8-10).

Neben einem positiven Effekt zur Verhinderung von akuten bzw. chronischen Abstoßungen scheint CMV-Immunglobulin indirekt (über die ebenfalls enthaltenen Antikörper gegen die Epstein-Barr-Viren, welche nach Organtransplantation lymphoproliferative Erkrankungen auslösen können) auch einen Schutz gegenüber dem Entstehen von Non-Hodgkin Lymphomen zu bieten. Dies zeigte das Ergebnis einer Registeranalyse an über 44000 Nierentransplantierten. So wurden bei Nierentransplantierten mit zusätzlicher prophylaktischer CMV-Immunglobulin Therapie signifikant weniger Non-Hodgkin Lymphome festgestellt als im Vergleich Patienten ohne CMV-Immunglobulin Gabe (11).

Patienten mit präformierten Antikörpern (sensibilisierte Patienten) vor Organtransplantation haben ein sehr großes Risiko, dass das transplantierte Organ durch eine sofortige Antikörper vermittelte Abstoßung nicht angenommen wird. In experimentellen Studien führte die Gabe von CMV-Immunglobulin zu einer Abschwächung der Antikörpervermittelten Immunantwort. Dies bestätigte sich in hochsensibilisierten Patienten vor Nierentransplantation, die nach CMV-Immunglobulin Gabe niedrigere Antikörperkonzentrationen hatten (12). Ursächlich für dieses Phänomen könnte die verringerte Freisetzung von wichtigen Signalproteinen (Zytokinen) durch CMV-Immunglobulin sein, was zur Blockade der Antikörper abhängigen Zellschädigung durch funktionsuntüchtige zytotoxische T-Lymphozyten und natürliche Killerzellen führt (13).

Einsatz von CMV-Immunglobulinen

In den Auswertungen der bisherigen Studien wurde der Nutzen von Immunglobulinen in der CMV-Prophylaxe eindeutig belegt (14). Nach Expertenmeinung profitieren von einer CMV-Immunglobulin Therapie besonders Patienten mit einem Mangel an Immunglobulinen (Hypogammaglobulinämie), Lungentransplantierte und organtransplantierte Kinder als zusätzliche Therapie zur Prophylaxe mit Virostatika. Des Weiteren sind CMV-Immunglobuline, bei einer schweren und langanhaltenden CMV Erkrankung als zusätzliche Gabe zu Virostatika unabhängig von der Art der Organtransplantation zu empfehlen. Sinnvoll ist eine Therapie mit CMV-Immunglobulinen, wenn Resistenzen gegen Virostatika bestehen, und beim Vorliegen von Nebenwirkungen durch Virostatika wie Nieren- und / oder Knochenmarksschädigung vorliegen, wenn Virostatika nicht ausreichend dosiert werden können. Eine Therapie mit CMV-Immunglobulinen kann das Risiko einer späten CMV-Infektion nach Absetzen einer alleinigen Virostatika-Prophylaxe senken. Im Allgemeinen haben CMV-Immunglobuline ein sehr gutes Sicherheitsprofil und sind besonders geeignet bei Patienten mit schlechter Nierenfunktion, mit einer Neutropenie und Wartepatienten im Intensivbereich vor Organtransplantation.



Schlussfolgerungen

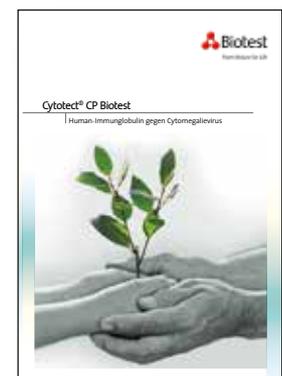
Das CMV betrifft bis zu 60% aller organtransplantierten Patienten entweder als Erstinfektion oder als Reaktivierung. Führen direkte Effekte einer CMV-Infektion über „grippeähnliche“ Symptome bis hin zu einem Befall einzelner Organe, erhöhen indirekte Effekte einer CMV-Infektion durch akute oder chronische Abstoßung das Risiko, das transplantierte Organ zu verlieren, oder sogar das der infizierte Patient verstirbt. Die bisherigen Studienergebnisse nach Organtransplantation zeigen, dass CMV-Immunglobuline zu einem doppelten Schutz vor einer CMV-Infektion führen. Zum einen wird freies CMV als auch Virusantigen auf der Oberfläche von infizierten Zellen gebunden, zum anderen haben die CMV-Immunglobuline eine immunmodulierende Wirkung auf die CMV-spezifische T-Zell-Immunität. Dadurch wird die CMV-Vermehrung (Replikation) nach Organtransplantation kontrolliert und das Transplantat vor den indirekten Auswirkungen einer CMV-Infektion wie akute und chronische Abstoßung nachhaltig geschützt. CMV-Immunglobuline haben ein sehr gutes Sicherheitsprofil und sind besonders geeignet bei Patienten mit schlechter Nierenfunktion und Nebenwirkungen der Virostatika. Dabei scheint der schützende Effekt der CMV-Immunglobuline, unabhängig von der Risikokonstellation für eine CMV-Infektion und unabhängig von der Wahl einer CMV-Prophylaxe zu bestehen.

Neben der CMV-Risikoeinschätzung des Patienten und der daraus folgenden Entscheidung zur Prophylaxe oder zur präemptiven Therapie, stellt eine rechtzeitige und andauernde Gabe von CMV-Immunglobulinen eine wichtige zusätzliche Möglichkeit in der Strategie zur Kontrolle des CMV-Risikos nach Organtransplantation dar, um eine CMV-Immunität aufzubauen.

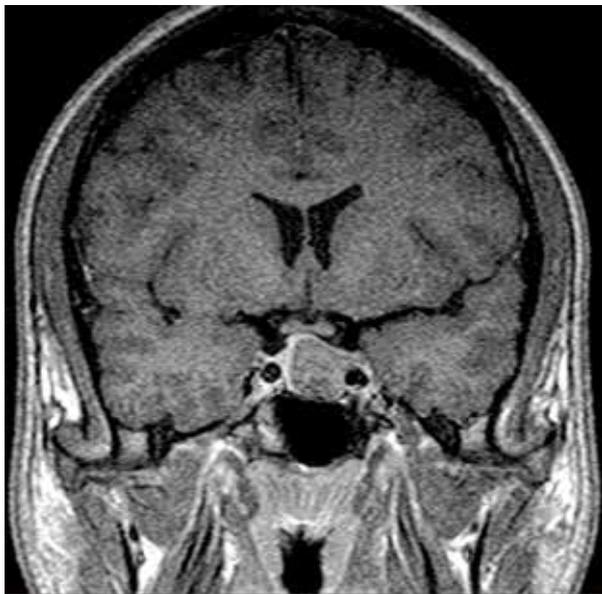
Informationen

■ PD Dr. med. Markus J. Barten
Universitäres Herzzentrum
Hamburg, Klinik und Poliklinik für
Herz- und Gefäßchirurgie,
Martinistrasse 52, 20246 Hamburg
Tel.: (040) 7410-0
Fax: (040) 7410- 54931
E-Mail: m.barten@uke.de

■ Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstraße 5
63303 Dreieich
Phone +49 (0) 6103 801-0
www.biotest.com/de
www.biotestpharma.com



Akromegalie – Tumor der Hirnanhangsdrüse



Erkennen, Diagnostizieren, Therapieren

Der Name „Akromegalie“ (griech. akron = die Spitze, hier: selektive Vergrößerung hervorspringender Körperteile, z. B. Hände, Füße, Nase, mega = groß) geht auf den französischen Arzt Pierre Marie zurück, der Ende des 19. Jahrhunderts die oben beschriebenen äußeren Merkmale zum ersten Mal als eine Krankheitseinheit erkannte. Im Jahr 1887 vermutete dann Oskar Minkowski in Königsberg erstmals eine Vergrößerung der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) als Ursache der Erkrankung.

Die Akromegalie ist eine seltene Erkrankung, die durch eine dauerhafte Überproduktion von Wachstumshormon (GH) verursacht wird. Geschätzt leben in Deutschland etwa 5000-10000 Patienten mit dieser Erkrankung. Bis auf wenige Ausnahmen liegt der Erkrankung ein gutartiges GH-produzierendes Hypophysenadenom zugrunde. Symptomatik und klinische Manifestationen sind Folge des GH-Exzesses, welcher direkt bzw. indirekt über eine vermehrte Bildung von IGF-1 (= Insulin like Growth Factor-I) zahlreiche Gewebs- und Stoffwechselfunktionen krankhaft verändert. IGF-1 wird grundsätzlich in allen Geweben lokal gebildet, allerdings ist das in der Leber gebildete IGF-1 Quelle des im peripheren Blut messbaren IGF-1. Darüber hinaus können Symptome durch raumfordernde Effekte des Hypophysenadenoms auftreten.

Tritt die Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen vor dem Schluss der Wachstumsfugen (Epiphysenfugen) auf, kommt es zu einem überschießenden Längenwachstum (Gigantismus).

Begleiterkrankungen und Symptome des GH- und IGF-1 Exzesses führen zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität und zu einer signifikant erhöhten Sterblichkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung. Zu den häufigen Todesursachen zählen kardiovaskuläre Ereignisse und bösartige Tumore.

Erkennen

Eine frühzeitige Diagnose minimiert die bleibenden Folgen und erhöht die Heilungschancen. Derzeit

liegt das mittlere Alter bei Diagnosestellung bei 40-45 Jahren. Geschätzt dauert es zwischen 5 und 10 Jahren bis die Erkrankung erkannt und diagnostiziert wird. Oft wird die langsame Umgestaltung und Vergrößerung des äußeren Erscheinungsbildes vom Patienten selbst oder seinem Umfeld nicht oder erst spät bemerkt – beziehungsweise wird als Alterungsprozess fehlgedeutet. Auch ärztlicherseits wird die Erkrankung häufig übersehen, wenn sich die Patienten mit einzelnen Symptomen vorstellen. Liegt nach Jahren das Vollbild einer Akromegalie vor, handelt es sich häufig um eine Blickdiagnose.

Das Deutsche Akromegalie Register (www.akromegalie-register.de) hat jüngst eine Arzt-Patienten Kampagne zur Früherkennung der Akromegalie gestartet.

Diagnostizieren

Bei klinischem Verdacht ist die Bestimmung von IGF-1 der beste Screening-Parameter. Bei einem erhöhten alters- und geschlechtsspezifischen IGF-1 Wert wird zur Bestätigung der Diagnose ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) mit Bestimmung von GH durchgeführt. Es empfiehlt sich, die Diagnostik an einem mit der Erkrankung erfahrenen endokrinologischen Zentrum durchzuführen. Nach Diagnosesicherung erfolgt eine Kernspintomographie der Hypophysenregion. Insbesondere bei großen Adenomen (≥ 1 cm) sollte zusätzlich eine augenärztliche Untersuchung von Visus und Gesichtsfeld sowie eine Überprüfung der Hypophysenfunktionen erfolgen.



Univ.-Prof. Dr. med. Christof Schöfl

Therapien

Oberstes Therapieziel ist eine Normalisierung des GH-Exzesses und eine Entfernung oder Wachstumskontrolle des Tumors bei Erhalt der Hypophysenfunktion. Dadurch gelingt es die Morbidität zu verbessern und insbesondere die erhöhte Sterblichkeit weitestgehend zu normalisieren.

Therapie der ersten Wahl ist die transspheoidale Hypophysenoperation (durch die Nasenöffnung) mit dem Ziel einer kompletten Tumorentfernung und damit einer Heilung der Erkrankung. Laut Literatur gelingt dies einem erfahrenen Neurochirurgen in gut 50% aller Fälle. Entsprechend benötigt etwa die Hälfte der akromegalen Patienten eine anderweitige Therapie.

Gelingt es nicht, die Erkrankung operativ zu kontrollieren, oder ist eine Operation nicht möglich, dann ist eine medikamentöse Therapie in der Regel die Behandlung der Wahl. Zugelassen zur Therapie sind Dopaminagonisten, Somatostatinanaloga wie Octreotid, Lanreotid oder Pasireotid sowie der GH-Rezeptorantagonist Pegvisomant. Ein Therapieversuch mit einem Dopaminagonisten ist vor allem bei nur gering erhöhtem GH und IGF-I gerechtfertigt, da diese Substanzen im Vergleich zu den anderen medikamentösen Therapien kostengünstig sind und als Tablette eingenommen werden. Laut Literatur kann in ca. 15-20% der Fälle mit einer Kontrolle der Erkrankung gerechnet werden. Am häufigsten werden Depotpräparate von Octreotid oder Lanreotid zur Therapie eingesetzt. Pasireotid, ein neues Somatostatinanalogon mit einem breiteren Wirkspektrum, ist seit etwa einem Jahr verfügbar. In Studien wird bei 40 bis 70% der behandelten Patienten über eine Kontrolle des Wachstumshormonexzess und eine Normalisierung von IGF-I unter Behandlung mit Somatostatinanaloga berichtet. Darüber hinaus können Somatostatinanaloga bei ca. 60-75% der Patienten zu einer nachweisbaren Größenreduktion des Hypophysenadenoms führen. Der GH-Rezeptorantagonist Pegvisomant stellt eine weitere Therapieoption dar. In mehreren klinischen Studien konnte bei bis zu 80% der Patienten, die durch Somatostatinanaloga nicht kontrolliert werden konnten, eine signifikante Verbesserung der Symptome und eine Normalisierung der IGF-I-Spiegel erreicht werden. Die kombinierte Gabe der verschiedenen Medikamente kann bei unzureichendem Ansprechen auf die Einzelsubstanzen eine sinnvolle Therapieerweiterung darstellen.

Eine Strahlentherapie ist eine weitere Behandlungsoption und gilt derzeit als Drittlinietherapie. Durch eine konventionelle externe Strahlentherapie gelingt es, bei etwa einem Drittel der Patienten eine komplette Remission zu erreichen. Bis zum Einsetzen der Wirkung kann es allerdings Jahre dauern und häufig treten Spätkomplikationen auf. So bekommen ca. 50-70 % der Patienten bis zu 10 Jahre nach einer Strahlentherapie einen Ausfall von hypophysären Funktionen. Heute gängige stereotaktische Verfahren, entweder fraktioniert oder

Klinik bei Patienten mit Akromegalie

Symptome und klinische Manifestationen (Häufigkeit)

- Vergrößerung der Gesichtszüge (oft erst nach Jahren auffällig, bis zu 100%)
- Vergrößerung von Händen und Füßen (bis zu 100%)
- Makroglossie, Kieferwachstum und Vergrößerung der Zahnabstände
- Hyperhidrosis (50-90%)
- Kopfschmerzen (40-90%, Erstsymptom bei ca. 60%)
- Gelenk-, Knochen- und Rückenschmerzen (Frühsymptom bei ca. 50%)
chronische akromegale Arthropathie auch nach langfristiger Remission (ca. 60%)
- Parästhesien, z. B. bei Karpaltunnelsyndrom (30-50%)
- Oligo-/Amenorrhoe (30-80%) bzw. Libido- und Potenzverlust (10-50%)
- Sehstörungen (5-50%, Erstsymptom bei ca. 10%)
- Kardiomyopathie, linksventrikuläre Hypertrophie, Arrhythmien (bis zu 90%)
- Hypertonie (20-50%)
- obstruktive Schlafapnoe (20-50%)
- Glukoseintoleranz (ca. 60%) oder Diabetes mellitus (ca. 25%)
- (Knoten-)Struma (bis zu 90%)
- Kolonpolypen (ca. 25%)

als fokussierte Einzelbestrahlung (Radiochirurgie) versprechen schnellere Ansprechraten und geringere Folgekomplikationen. Langzeitstudien stehen hier aber noch aus.

Durch die neurochirurgischen Operationsverfahren, die modernen medikamentösen Therapiemöglichkeiten und die erweiterten strahlentherapeutischen Optionen kann heute bei fast allen Patienten eine Heilung oder Remission der Erkrankung erreicht werden. Dadurch können Begleiterkrankungen deutlich reduziert und die Übersterblichkeit der Patienten normalisiert werden.

Obgleich die Behandlungsmöglichkeiten der Akromegalie insgesamt gut sind, zeigt die Erfahrung, dass es im klinischen Alltag bei der Versorgung der Betroffenen häufig Defizite gibt. Neben einer qualifizierten ärztlichen Betreuung spielt gerade bei seltenen chronischen Erkrankungen der Erfahrungsaustausch der Patienten untereinander eine wichtige Rolle. Selbsthilfegruppen sind hier etablierte Anlaufstellen und unterstützen die Betroffenen bei der Bewältigung ihrer Erkrankung und der damit assoziierten Probleme im täglichen Leben.

Das Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.

Das Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen ist ein gemeinnütziger Verein von Betroffenen, Angehörigen und Ärzten (www.glandula-online.de). Es wurde 1994 in Erlangen gegründet. Mit zwischenzeitlich über 2500 Mitgliedern ist es die europaweit größte Selbsthilfegruppe für seltenen Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen wie der Akromegalie. Mit über 30 Regionalgruppen ist das Netzwerk in Deutschland und in Österreich vertreten. Zu den Aktivitäten zählen regelmäßige regionale und überregionale Treffen und Veranstaltungen, die Erstellung von Informationsmaterialien, die Unterstützung von Forschungsprojekten sowie die Herausgabe einer eigenen Zeitschrift, der Glandula, die zweimal jährlich erscheint.

Mögliche Frühsymptome einer Akromegalie

- Zunahme der Ring-, Handschuh-, Schuhgröße
- vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrosis)
- Kopfschmerzen
- Gelenk-, Knochen- und Rückenschmerzen
- Zyklus- und Potenzstörungen
- Zungenvergrößerung (Makroglossie), vergrößerte Zahnabstände
- Operation eines Karpaltunnelsyndrom
- Schnarchen und obstruktive Schlafapnoe

Das Deutsche Akromegalie-Register

In Deutschland gibt es wie in den meisten Ländern keine zuverlässigen epidemiologischen Daten zum Krankheitsbild der Akromegalie. Bisherige Kenntnisse über diagnostisches Vorgehen, Begleiterkrankungen, über die primären therapeutischen Entscheidungen, Operationserfolge bzw. über Entscheidungen zu Sekundärtherapien und deren Erfolge sind in der Regel nur aus wenigen großen, spezialisierten Zentren verfügbar. Es ist davon auszugehen, dass dies nicht den Versorgungsstand akromegaler Patienten in der alltäglichen Praxis widerspiegelt. Um hier ein besseres Abbild der realen Versorgungssituation und Ansatzpunkte für eine Optimierung der Versorgungsqualität in Deutschland zu definieren, wurde 2003 von der Arbeitsgemeinschaft Hypophyse und Hypophysentumore der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (www.endokrinologie.net) das Deutsche Akromegalie-Register gegründet (www.akromegalie-register.de). Derzeit sind über 2000 Patienten erfasst. Damit ist das Register eines der weltweit größten seiner Art.

Bislang durchgeführte Auswertungen zeigten zum Beispiel, dass deutschlandweit im Mittel nur 39% der Patienten durch eine Operation im Langzeitverlauf geheilt werden. Die Eingriffe wurden an mindestens 76 verschiedenen neurochirurgischen Zentren durchgeführt. Zentren mit einer hohen Anzahl an dokumentierten Operationen hatten im Vergleich zu Zentren mit nur wenigen Operationen eine signifikant bessere Erfolgsquote, die im Mittel bei 50% lag und damit den Literaturangaben entspricht. Daher sollten Patienten mit einer Akromegalie vorzugsweise an neurochirurgischen Zentren mit entsprechender Erfahrung und Expertise operiert werden. Ein solcher Ansatz führte in Großbritannien zu einer nachhaltigen Verbesserung der operativen Heilungsraten.

Erfreulicherweise zeigte eine jüngst publizierte Untersuchung aus dem Register, dass das Krebsrisiko bei langfristig guter Behandlung und Kontrolle der Akromegalie nicht höher ist als in der Normalbevölkerung. Ein ermutigendes Signal und ein Argument für eine konsequente Behandlung der Erkrankung.

Im langfristigen Verlauf ist allerdings etwa jeder 5. Patient gemäß den aktuellen Konsensus-Empfehlungen nicht ausreichend kontrolliert. Untersuchungen zu den Hintergründen zeigen, dass Therapietreue (Compliance) und eine fehlende Bereitschaft der Betroffenen zur Therapiintensivierung oder -eskalation die häufigsten Ursachen sind. Um dies zu verbessern sollten Patientenaufklärung und -schulung auch unter Einbeziehung von Selbsthilfegruppen intensiviert werden.

Insgesamt erscheint die langfristige Versorgungssituation von Patienten mit Akromegalie in

Deutschland auch im internationalen Vergleich gut. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich bei den Zentren des Deutschen Akromegalie-Registers praktisch ausschließlich um endokrinologische Arztpraxen oder universitäre und nicht-universitäre endokrinologische Klinikambulanzen handelt. Geschätzt dürften sich aber bis zu 25% der akromegalen Patienten in keiner oder in nichtspezialisierter Behandlung befinden. Noch unveröffentlichte Daten zeigen, dass gerade bei diesen Patienten, der Anteil nicht-kontrollierter Patienten besonders hoch ist.



Fazit

Die Akromegalie ist eine Erkrankung, die aufgrund ihrer Symptomatik und Komorbiditäten die Lebensqualität und die Lebenserwartung der betroffenen Patienten erheblich beeinträchtigt beziehungsweise verkürzt. Eine frühe Diagnose ist entscheidend, um irreversible Erkrankungsfolgen zu vermeiden und die operativen Heilungschancen zu erhöhen. Es ist daher wichtig im klinischen Alltag differenzialdiagnostisch auch an die Akromegalie zu denken. Daten des Deutschen Akromegalie-Registers legen nahe, dass die operative Behandlung in entsprechend spezialisierten neurochirurgischen Zentren die langfristigen Heilungschancen der Patienten signifikant erhöht. Eine Heilung oder langfristige Kontrolle der Erkrankung verbessert die Lebensqualität und Begleiterkrankungen und normalisiert die Lebenserwartung der Patienten. In jedem Fall bedarf diese komplexe und seltene Erkrankung einer lebenslangen Betreuung in einem spezialisierten endokrinologischen Zentrum. Neben einer qualifizierten ärztlichen Betreuung spielt die Patientenselbsthilfe eine wichtige Rolle und bietet Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung.

Literatur beim Verfasser

Informationen

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Schöfl

Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie
 Universitätsklinikum Erlangen
 Medizinische Klinik 1
 Ulmenweg 18
 D-91054 Erlangen
 Tel.: +49-9131 85-34651 (Sek.)
 Fax: +49-9131 85-34005
www.uk-erlangen.de
www.akromegalie-register.de
www.endokrinologie.net

Netzwerk Hypophysen und Nebennierenerkrankungen e.V.

Waldstr. 53
 90763 Fürth
 Telefon (0049-)(0)911-9792009-0
 Telefax (0049-)(0)911-9792009-79
 E-Mail: netzwerk@glandula-online.de

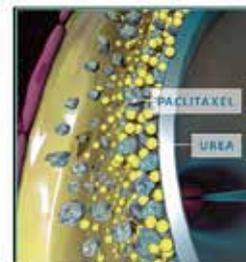


www.glandula-online.de
www.leben-mit-hypophysentumoren.de

Kombinationstherapie zur Behandlung der Schaufensterkrankheit

Atherektomie plus medikamentenbeschichteter Ballon

Die Häufigkeit der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) ist vor allem in den westlichen Industrienationen in den letzten Jahren aufgrund der zunehmenden Alterung der Bevölkerung deutlich angestiegen. Nach einer aktuellen Studie sind in Deutschland 18,2% der zwischen 70 und 75-jährigen Männer betroffen, die Inzidenz der Frauen liegt in der Altersgruppe bei über 10%. Lediglich in etwa einem Drittel der Fälle findet sich eine klinische Symptomatik im Sinne einer Claudicatio intermittens (Schaufensterkrankheit) oder einer kritischen Extremitätenischämie: Ulcus oder Gangrän. (Dabei handelt es sich um einen auf Haut (Kutis) und Unterhaut (Subkutis) begrenzten Defekt oder eine Nekrose mit Autolyse und Verfärbung des Gewebes.) Bei den übrigen Patienten ist die Krankheit noch im asymptomatischen Stadium. Die zukünftige epidemiologische Entwicklung der pAVK ist schwierig vorherzusagen, da sie im erheblichen Maße von Risikofaktoren wie Diabetes, Nikotinkonsum und grundsätzlicher Lebensweise des Einzelnen beeinflusst wird. Es ist aber anzunehmen, dass die Häufigkeit weltweit weiter deutlich ansteigen wird.



Prävention und konservative Therapie

Aufgrund der häufigen Begleitmanifestationen der Arteriosklerose in anderen Gefäßregionen (Herzkranzgefäße und Halsgefäße), kommt der Sekundärprävention eine wesentliche Bedeutung zu. Die Risikofaktoren für eine pAVK unterscheiden sich nicht von denen anderer Gefäßerkrankungen. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten mit pAVK findet sich zumindest ein ehemaliger Nikotinkonsum. Gelingt eine Nikotinkarenz, verringert sich die Inzidenz der Claudicatio deutlich und erreicht bereits nach nur einem Jahr das Niveau eines Nichtraucherers.

Aktuelle Leitlinien empfehlen bei allen Patienten eine Lebensstilmodifikation im Sinne von a.) Beendigung des Nikotinkonsums, b.) täglicher körperlicher Aktivität (30 min/Tag), c.) Erreichen eines normalen Body Mass Index (≤ 25 kg/m²), sowie d.) eine mediterrane Kost. Mittels Begleitmedikation ist a.) ein Ziel LDL Wert < 100 mg/dl (idealerweise < 70 mg/dl, falls nicht möglich zumindest eine Reduktion $\geq 50\%$) anzustreben, b.) bei Hypertoniepatienten eine gute Blutdruckeinstellung ($\leq 140/90$ mm Hg)

sowie c.) bei Diabetikern ein HbA1c von $< 6,5\%$). Alle Patienten sollten eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100 mg oder Clopidogrel 75 mg erhalten.

Interventionelle Therapie

Aufgrund der Fortschritte auf dem Gebiet der endovaskulären Therapie in den letzten Jahren und den häufig vorhandenen Begleiterkrankungen bei Patienten mit pAVK wie z.B. einer koronaren Herzkrankung (KHK), Diabetes oder Niereninsuffizienz stellt die interventionelle Therapie in der überwiegenden Mehrheit der Fälle die Methode der Wahl dar.

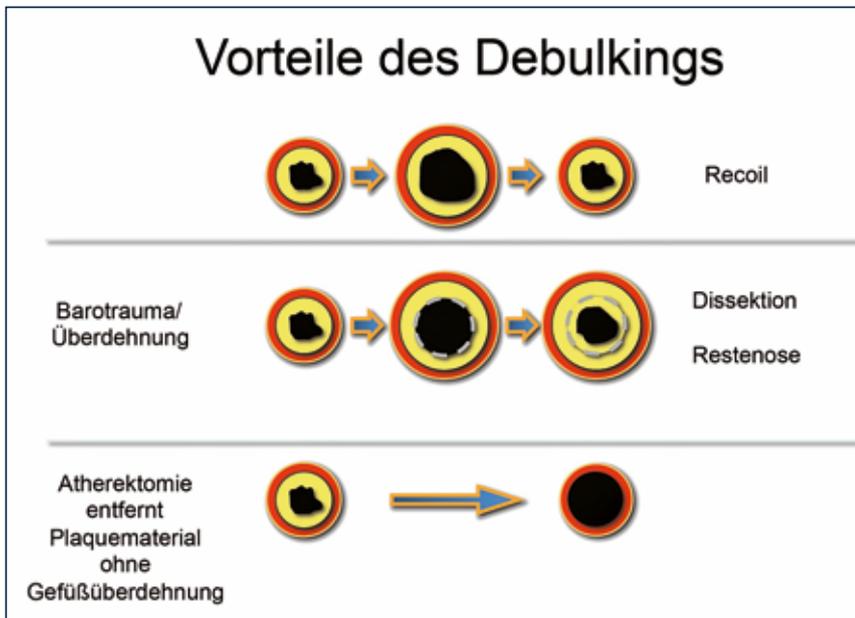
Medikamente-freisetzende Ballons

Kaum eine Entwicklung im Bereich der Gefäßbehandlungen hat die Therapieansätze in den letzten Jahren so eindrucklich verändert wie die Einführung der mit Medikamenten beschichteten – oder auch Drug Eluting – Ballons (DEB). Aktuell kommen



Prof. Dr. med. Erwin Blessing

Vorteile des Debulking



überwiegend Paclitaxel-beschichtete Ballons zum Einsatz, bei welchen die antiproliferative Substanz mittels eines inflatierten Ballons in das stenosierte Gefäß gebracht wird, um die Wiederverengung zu verhindern. Da Paclitaxel über äußerst hydrophobe Eigenschaften verfügt, ist zur Etablierung einer ausreichenden und längerfristigen Deponierung des Medikaments ein hydrophiler „Transporter“ erforderlich. Hier kommen je nach Hersteller verschiedene Substanzen zum Einsatz, die besten klinischen Daten liegen hier mit den InPact Ballons vor, bei welchem als Exipient Harnstoff (Urea) zum Einsatz kommt (Abbildung 1). Die ersten vielversprechenden Ergebnisse konnten mittlerweile in großen Studien und Registern bestätigt werden. Relevante Restenosen traten in einer aktuellen randomisierten Studie nur noch bei weniger als 11% der Patienten auf, bei lediglich 2,4% der Patienten war nach einem Jahr eine erneute Aufdehnung klinisch erforderlich. Bezüglich der längerfris-

tigen guten Therapieergebnisse bzw. Durchgängigkeit nach Behandlung mittels Drug Eluting Ballons, liegen mittlerweile auch bereits bis zu 5-Jahres-Daten vor, die die Nachhaltigkeit der Behandlungsmethode unterstützen.

Eine aktuelle Untersuchung konnte zudem zeigen, dass die Verminderung der Notwendigkeit von erneuten Eingriffen durch die verminderte Restenoserate nach Drug Eluting Ballons kosteneffizient ist, so dass der großzügige Einsatz von DEBs auch aus wirtschaftlicher Sicht gerechtfertigt scheint.

Atherektomie

Eine Ursache für die hohe Rate an Restenosen nach herkömmlicher Ballonangioplastie mit Standardballons könnte im Barotrauma bestehen, welches naturgemäß entsteht, wenn zur Erzielung eines akzeptablen Lumengewinns, ein Gefäß mit hohem Druck überdehnt wird. Durch gezielte Plaquentfernung mittels Atherektomie könnte die Gefäßüberdehnung und damit das Barotrauma vermieden oder zumindest reduziert werden. (Abbildung 2). Zudem gibt es Hinweise, dass die mit Medikamenten beschichteten Ballons in stark verkalkten Gefäßen nur eingeschränkt die Restenosen verhindern können. Dies ist nicht verwunderlich, bedenkt man, dass die antiproliferative Substanz möglichst tief in die Gefäßwand (Media und Adventitia) eindringen muss, um seine entsprechende Wirkung entfalten zu können. Eine Entfernung der stark verkalkten Ablagerung wäre daher sicherlich wünschenswert. Bei der sogenannten direktionalen Atherektomie kann mittels einer rotierenden Schneideklinge die stenosierende Ablagerung gezielt entfernt werden (Abbildung 3). Eine größere, prospektive Studie konnte unlängst zeigen, dass sich in einem gemischten Patientengut (Patienten mit Claudicatio intermittens oder kritischer Ischämie) mittels primärer Atherektomie eine 12-Monats-Offenheitsrate von immerhin 78% erzielen ließ. Hierbei ist interessant, dass dieses günstige Ergebnis ohne Verwendung von DEBs erzielt werden konnte. Die Notwendigkeit einer zusätzlichen Stentimplantation zur zusätzlichen Stabilisierung des Gefäßes lag nur bei 3%. Mehrere Studien bestätigen, dass Diabetiker nach Atherektomie ebenso gut abschneiden wie Nichtdiabetiker und somit, relativ gesehen, überproportional von der Methode der direktionalen Atherektomie zu profitieren scheinen.

Kombinationstherapie

Erste Daten belegen nun auch bereits den Nutzen für eine Kombinationstherapie im Sinne von einer Plaquentfernung mittels Atherektomie und anschließender Behandlung mittels DEB (Abbildung 4). So konnte in einer relativ kleinen Studie durch die Kombinationsbehandlung eine Offenheit der behandelten Läsionen in über 93% der Patienten erzielt werden, Stentimplantationen zur Gefäßstabilisierung waren in keinem der Läsionen erforderlich.

Prinzip der Atherektomie



Aufgrund der Komplexität der Methode und den damit verbundenen erhöhten Kosten, bleibt die Methode gegenwärtig noch eher speziellen Fällen (Bifurkationsstenosen, kalzifizierte Stenosen, Behandlung von Stenosen in Bewegungssegmenten, jungen Patienten etc.) vorbehalten, die in Zentren mit besonderer Erfahrung durchgeführt wird. Ein weiterer Vorteil des Konzeptes der Plaqueentfernung liegt in der Erhaltung von zukünftigen Behandlungsoptionen, die nach Implantation eines Stents eingeschränkt sein können. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass die Implantation von Stents im Bereich möglicher Bypassanschlussregionen generell vermieden werden sollte, insbesondere in der A. femoralis communis (Abbildung 5). Die Kombinationstherapie durch Plaqueentfernung mittels direktonaler Atherektomie und anschließender Behandlung mit Medikamenten-freisetzenden Ballons repräsentiert wie kein anderes Verfahren das Prinzip des „leave nothing behind“ und bewahrt damit alle zukünftigen Therapieoptionen.

Zusammenfassung

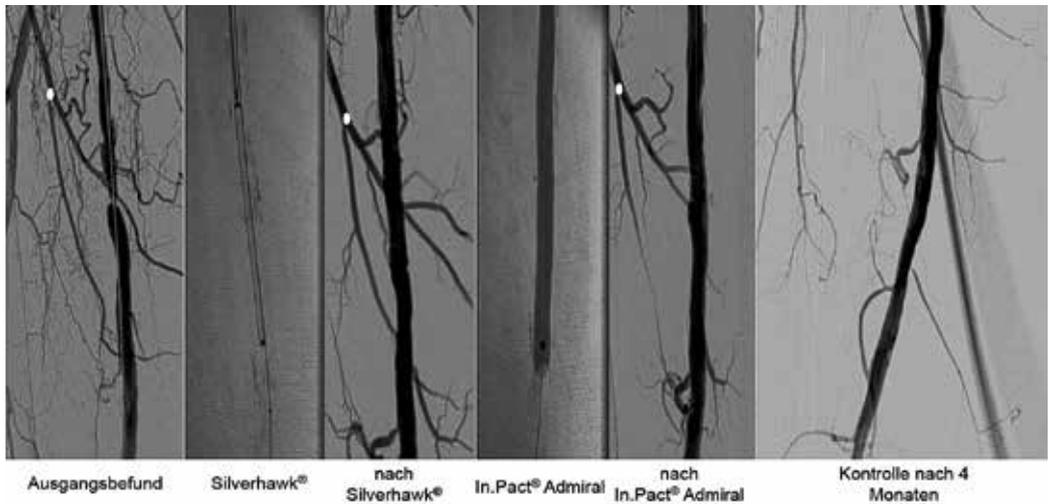
Die pAVK stellt aufgrund der demographischen Entwicklung eine der häufigsten Erkrankungen vor allem in westlichen Industrienationen dar. In den letzten Jahren hat sich der Trend zur überwiegend endovaskulären Revaskularisation weiter fortgesetzt. Aufgrund der hohen Erfolgsrate und geringer Komplikationsquote stellen Interventionen in den

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die Schaufensterkrankheit (pAVK) ist hauptsächlich (zu 95 %) ein Folgekrankheit der Arterienverkalkung (Arteriosklerose) in den Beinen. Durch die Verkalkung der Arterien kommt es zu Engstellen (Stenosen) in den Arterien und dadurch entstehen Durchblutungsstörungen der Beine. Diese Durchblutungsstörungen sorgen für Beschwerden beim Gehen, wodurch die Betroffenen nach einer bestimmten Gehstrecke stehen bleiben müssen: daher auch die Bezeichnung „Schaufensterkrankheit“ oder lateinische Namen „Claudatio intermittens“ (Claudatio = „Hinken“ und intermittens = „Unterbrechen“). Medizinisch spricht man von der pAVK, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Schreitet die Krankheit fort, können bereits im Ruhezustand Schmerzen auftreten. Sogar die Amputation kann drohen.

(Quelle: www.gefaesschirurgie.de)

weit überwiegenden Fällen die Methode der Wahl dar. Das wesentliche Problem bei Interventionen ist das Auftreten von Restenosen. Einen deutlichen Fortschritt stellen medikamentenbeschichtete Ballons dar, welche die Notwendigkeit für erneute Interventionen drastisch reduzieren konnten. Eine sinnvolle Behandlungsalternative könnte der Einsatz von Kombinationstherapien wie eine Plaqueentfernung mit anschließender Verwendung von medikamentenbeschichteten Ballons sein. Hierbei sind allerdings auch ökonomische Gesichtspunkte zu beachten. Im Vordergrund steht jedoch immer der betroffene Patient in seiner individuellen Krankheitsgeschichte und Diagnosestellung.



Informationen

■ **Prof. Dr. med. Erwin Blessing**
 Chefarzt Innere Medizin
 SRH Klinikum Karlsbad-Langensteinbach GmbH
 Zertifiziertes Gefäßzentrum
 Guttmanstrasse 1
 76307 Karlsbad
 Telefon:
 +49 (0) 7202 61-0 Zentrale
www.klinikum-karlsbad-langensteinbach.de

■ **Medtronic GmbH**
 Cardiac und Vascular
 Earl-Bakken-Platz 1
 40670 Meerbusch
 Tel. 02159 8149 0
www.medtronic.de

■ **Deutscher Diabetiker Bund e.V.**
 Käthe-Niederkirchner-Straße 16
 10407 Berlin
 Telefon: 030 / 42 08 24 98 0
 Telefax: 030 / 42 08 24 98 20
info@diabetikerbund.de

■ **Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin**
 Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e.V.
 Robert-Koch-Platz 9
 10115 Berlin
 Tel.: +49 (0)30 280-990 990
 Fax: +49 (0)30 280-990 999
 E-Mail:
sekretariat@gefaesschirurgie.de
 Internet: www.gefaesschirurgie.de

Ejaculatio praecox (EP) und Erektile Dysfunktion (ED) – Update 2016

Diagnostik und Therapie

Ejaculatio praecox (EP)

Definition

Die Ejaculatio praecox ist die häufigste sexuelle Funktionsstörung des Mannes. Sie ist nach der Leitlinie der International Society for Sexual Medicine (ISSM) definiert als eine Ejakulation, die seit Beginn der sexuellen Aktivität immer oder fast immer vor oder innerhalb von etwa 1 Minute nach Einführen des Gliedes in die Scheide erfolgt (lebenslange EP) oder eine klinisch signifikante Reduktion der Latenzzeit, oft von bis zu 3 Minuten oder weniger (erworbene EP) aufweist. Dabei ist diese Unfähigkeit der Verzögerung der Ejakulation bei jeder oder fast jeder vaginalen Penetration und hat negative persönliche Konsequenzen, wie etwa Leidensdruck, Ärger, Frustration und/oder die Vermeidung sexueller Intimität zur Folge.

Prävalenz

Je nach Literaturquelle liegt die Prävalenz in Deutschland relativ altersunabhängig zwischen 14,5% und 25%. Dies zeigt, dass die Bedeutung dieser Erkrankung lange nicht richtig eingeschätzt wurde. Nur etwa 10% der betroffenen Männer konsultierten einen Arzt. Erst in den letzten drei Jahren hat sich diese Zahl in Folge von neuen Therapieansätzen und Aufklärung etwa verdoppelt.

Ätiologie und Risikofaktoren

Während Umfragen in Deutschland ergaben, dass in der Volksmeinung die sexuelle Unerfahrenheit die Hauptursache dieser Erkrankung sei, ist sich die Wissenschaft inzwischen einig, dass nicht nur psychogene, sondern besonders auch organische Komponenten eine Schlüsselrolle spielen. Besonders die angeborene EP ist vermutlich von einer Dysfunktion der zentralen serotonergen Modulation des spinalen Ejakulationsreflexes geprägt. Serotonin (5-HT) gilt als der wichtigste an der Ejakulation beteiligte Neurotransmitter. Es gibt zahlreiche 5-HT-Rezeptoren im Hypothalamus, Stamm-

hirn und Rückenmark. Bei der erworbenen EP werden besonders Angststörungen, traumatische Partnerschaftserlebnisse und Risikofaktoren wie Harnwegsinfekte, Diabetes mellitus und Nebenwirkungen mancher Medikamente wie Opiate und Sympathomimetika beobachtet. Die häufigste Komorbidität der EP ist mit bis zu 30% die Erektile Dysfunktion (Potenzschwäche), die ebenfalls eine Ursache der EP sein kann und parallel behandelt werden sollte.

Diagnostik

Sicher hat bei der EP das anamnestische Gespräch einen besonders hohen diagnostischen Stellenwert. Hier können eine ausführliche Sexualanamnese mit Fragen nach sexueller Erfahrung, dem Beginn und der Dauer der EP, der geschätzten intravaginalen Latenzzeit bis zur Ejakulation (IELT), der Grad des Leidensdrucks der Partnerin und dem selbst empfundenen Grad des Ejakulationskontrollverlustes wichtige Fakten für die anschließende Therapie beinhalten. Wichtig ist ebenfalls die Exploration der psychosozialen und medizinischen Historie sowie eine ausführliche körperliche Untersuchung.

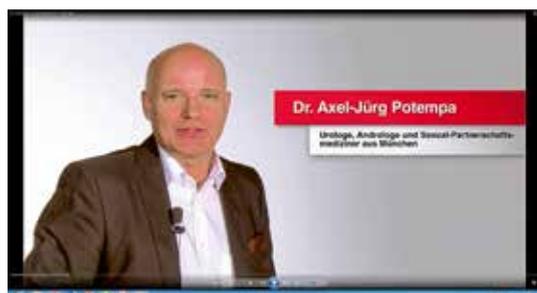
Therapie

Die aktuellen ISSM-Leitlinien empfehlen multiple Therapieansätze. Begleitend zu anderen Therapien wird dem Patienten fast immer eine Verhaltenstherapie in Form der Stopp-Start-Methode oder Squeeze-Methode nach Masters und Johnson angeraten. Da diese Selbstbehandlung (mit oder ohne Partnerin) erst nach Wochen oder Monaten wirklich Erfolge zeigt, ist eine zusätzliche Therapie indiziert, um dem hohen Leidensdruck des Erkrankten gerecht zu werden.

Das Aufbringen von Lokalanästhetika wie Lidocain- und Prilocaincreme zur Herabsetzung der Erregbarkeit des Penis vor dem Geschlechtsverkehr ist in vielen Fällen eine erfolgreiche Therapie. Wenn kein Kondom verwendet wird, sollte der Patient aber über ein Abwaschen der Creme vor der Penetration aufgeklärt werden, da ansonsten auch seine Partnerin die gefühlsreduzierende Wirkung im vaginalen Bereich erfährt. Kondome mit lokal betäubenden Beschichtungen wirken nur in den seltensten Fällen.

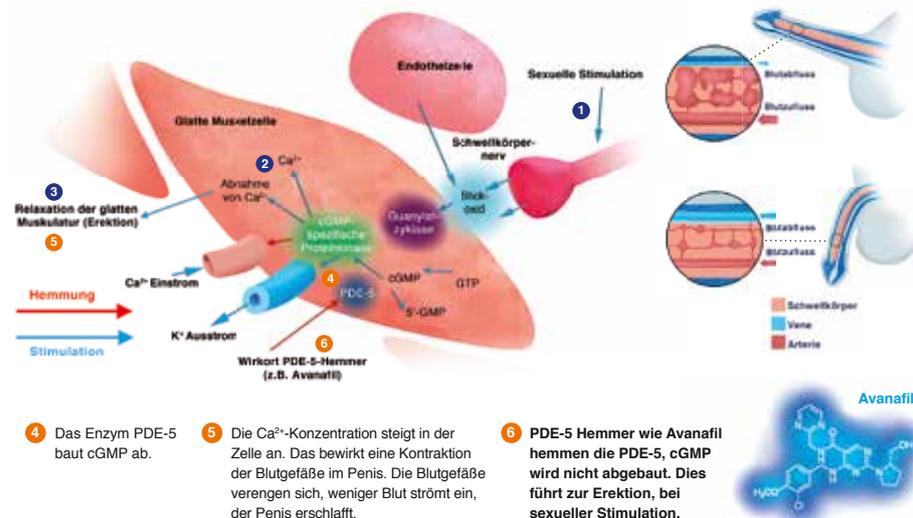


Dr. med. Axel-Jürg Potempa beim Vortrag in San Diego.



Erektile Dysfunktion (ED)

- 1 Sexuelle Reize führen u.a. zu einer chemischen Umwandlung von GTP in cGMP durch die Guanylatzyklase.
- 2 Dadurch senkt sich die Ca^{2+} -Konzentration in den Zellen.
- 3 Die Muskulatur der Blutgefäße im Penis entspannt sich. Die Gefäße weiten sich, es strömt mehr Blut ein, der Penis erigiert.



- 4 Das Enzym PDE-5 baut cGMP ab.
- 5 Die Ca^{2+} -Konzentration steigt in der Zelle an. Das bewirkt eine Kontraktion der Blutgefäße im Penis. Die Blutgefäße verengen sich, weniger Blut strömt ein, der Penis erschlafft.
- 6 PDE-5 Hemmer wie Avanafil hemmen die PDE-5, cGMP wird nicht abgebaut. Dies führt zur Erektion, bei sexueller Stimulation.

Seit mehreren Jahrzehnten werden off label Psychopharmaka wie Clomipramin und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Paroxetin oder Fluoxetin mit einigem Erfolg zur Behandlung der EP, entweder täglich oder einige Stunden vor dem gewünschten Koitus, verschrieben. Allerdings sind diese Präparate lang wirksam und enthalten besonders bei längerer Einnahme doch nicht zu unterschätzende Nebenwirkungen.

Nachdem 1998 Sildenafil zur Behandlung der Erektile Dysfunktion (ED) auf den Markt kam, berichteten immer wieder Patienten über eine ejakulationshemmende Nebenwirkung. Seit 2001 wurden daher diesbezügliche Studien aufgelegt, die aber nicht die erwünschten Ergebnisse brachten. Dennoch reflektiert fast jeder dritte Patient solch eine Wirkung auch bei den anderen PDE-5-Hemmern. Somit ist ein solcher Therapieansatz, besonders bei Patienten mit gleichzeitiger ED, ein gerechtfertigter Therapieversuch.

Behandlungsversuche mit Tramadol sind in Einzelfällen erfolgreich, beinhalten allerdings ein so starkes Abhängigkeitspotential, dass alle diesbezüglichen Studien abgebrochen werden mussten.

Die einzige offiziell zugelassene Therapie zur medikamentösen Behandlung der EP ist der kurzwirksame SSRI Dapoxetin (Priligy), der durch seine schnelle Absorption und anschließende zeitnahe Eliminierung nicht nur sehr gezielt wirksam ist, sondern auch sehr gut steuerbar ist. Dapoxetin hat sich sowohl bei der lebenslangen als auch bei der erworbenen EP als Therapie der ersten Wahl etabliert. Wichtig ist auch hier die genaue Aufklärung und die enge Führung des Patienten, damit ein andauernder Therapieerfolg gewährleistet werden kann.

Von Operationen wie der Neurotomie der dorsalen Fasern des Penisnervs wird aufgrund der fehlenden Datenlage abgeraten.

Fazit

Die Ejaculatio praecox ist die häufigste sexuelle Störung des Mannes. Sie wird bisher noch zu wenig bei der Anamnese angesprochen. Es gibt nach der korrekten Diagnosestellung eine Anzahl von therapeutischen Möglichkeiten, wobei aktuell die medikamentöse Therapie mit Dapoxetin als Therapie der ersten Wahl gilt.

Eine erfolgreiche Behandlung dient nicht nur dem Patienten selbst, sondern über eine befriedigendere Sexualität in der Partnerschaft auch der Lebensqualität insgesamt.

Erektile Dysfunktion (ED)

Definition

Die zweithäufigste Sexualstörung des Mannes ist die Erektile Dysfunktion. Sie ist definiert als dauerhafte Unfähigkeit, eine Erektion auszubilden und ausreichend lange aufrecht zu erhalten, um eine sexuelle Befriedigung zu verspüren (ISSM). Die ED

kann die Lebensqualität und das Wohlbefinden von Mann und Frau deutlich beeinflussen.

Prävalenz

Im Gegensatz zur EP steigt die Anzahl der an ED erkrankten Patienten mit dem Alter an. Die Prävalenz liegt in Deutschland im Alter zwischen 70 und 80 Jahren bei durchschnittlich 44% (25%-76%). Erst seit Einführung der PDE-5-Hemmer Ende der neunziger Jahre mit ihrer medialen Präsenz wird diese Erkrankung zunehmend enttabuisiert und betroffene Männer trauen sich, allein aus diesem Grund zum Arzt zu gehen.

Ätiologie und Risikofaktoren

Lange wurde die psychogene Komponente als Hauptursache der ED gesehen. **Inzwischen ist aber belegt, dass organische Ursachen dominieren.** Der klinische Alltag verhindert allerdings diese scharfe Trennung, da aus verständlichen Gründen 80% der Patienten eine Mischform aufweisen.

Die Risikofaktoren sind nicht nur durch das Lebensalter sondern auch durch den Lebensstil begründet. Dabei steht das Metabolische Syndrom mit abdomineller Fettleibigkeit, Bluthochdruck, erhöhten Blutfettwerten und erhöhter Insulinresistenz an führender Stelle. Hierdurch wird nicht nur der Typ-2-Diabetes mellitus begünstigt, sondern auch eine deutlich verschlechterte Gefäßsituation geschaffen. In Expertenkreisen wird daher bei der ED eher von einer Endothelialen Dysfunktion gesprochen. Aufgrund der gleichzeitig hohen Wahrscheinlichkeit von koronaren Arterienerkrankungen, sind Erektionsstörungen zudem ein potentielles Warnsignal für eine kardiovaskuläre Erkrankung.

Hinzu kommt der Alkohol- und Nikotinabusus und die Nebenwirkung durch eine Medikamenteneinnahme, wie z. B. den Betablockern. Zusätzliche psychische Probleme entstehen durch die sich verstärkende Versagensangst und die eigene Hilflosigkeit.



Dr. med. Axel-Jürg Potempa

Informationen

■ **Dr. med. Axel-Jürg Potempa**
Kompetenzzentrum für Urologie,
Andrologie, Sexual- und Partner-
schaftsmedizin München
Karl-Theodor-Straße 72
80803 München
Tel. (0 89) 22880000



Im Buchhandel erhältlich.

■ **ISG – Informationszentrum für Sexualität und Gesundheit e.V.**
c/o Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Strasse 55
D-79106 Freiburg
Tel.: (07 61) 270-270 10
Email: info@isg-info.org
www.isg-info.de

■ **Informationsbroschüre**



■ www.späterkommen.de



■ www.spontaneliebe.de

Diagnostik

Am Anfang der Diagnosestellung der ED steht immer die allgemeine und spezielle Sexualanamnese. Hierbei können auch Fragebögen, wie der Sexual Health-Questionnaire oder International Index of Erectile Function (IIEF), hilfreich sein. Ebenfalls sollte die Frage nach der Libido und Begleiterkrankungen nicht vergessen werden. Neben der körperlichen Untersuchung wird die Becken- Sonografie und eine Labordiagnostik mit Abklärung der aktuellen hormonellen Situation empfohlen.

Mit Hilfe einer artefziellen Erektion durch die Einspritzung einer vasoaktiven Substanz (Prostaglandin E1) in einen Schwellkörper ist der PGE-1-Test mit anschließender Dopplersonografie ein wichtiges zusätzliches Diagnostikum zur Beurteilung der penilen Gefäßsituation.

Therapie

Am Anfang der therapeutischen Empfehlungen steht die Änderung einer möglicherweise nicht gesunden Lebensführung. Je nach Compliance des Patienten wird eine Einstellung oder Einschränkung des Nikotin-, Alkohol- und eventuell sogar Drogenkonsums besprochen. Ein Verbot jeglichen solchen Genussverhaltens hat sich in der Praxis nicht bewährt. Bei ED-fördernden Medikamenten kann man auf kollegialer Ebene versuchen, die Möglichkeiten einer Arzneimitteländerung zu diskutieren. Denn sehr häufig wissen die Kollegen von der sexuellen Funktionsstörung nichts. Zusätzlich sollte der Patient zu vermehrter körperlicher Bewegung und Stressreduktion motiviert werden.

Seit Jahrzehnten bekannt ist die Vakuumpumpe, die durch die manchmal auftretenden Penisverfärbungen allerdings eher ein unerotisches Bild hinterläßt.

Invasiver ist die Schwellkörperautoinjektion (SKAT) mit PGE-1, die oben schon als Diagnostikum beschrieben wurde. Nach dem gleichen Prinzip, allerdings durch die Einbringung eines Applikators in die Harnröhre anstatt einer Injektion in die Schwellkörper, funktioniert das Medicated Urethral System for Erection (MUSE). Auch hier wird durch das PGE-1 Alprostadil eine künstliche Erektion erzeugt. Eine sehr wirksame PGE-1-Creme (Vitaros) zum Auftragen auf den Harnröhreneingang und die Glans penis ist zur Zeit wegen Produktionsproblemen leider nicht erhältlich.

Ebenfalls schon länger möglich ist die operative Therapie durch Einbringung von Penisprothesen, ursprünglich als biegsame, jetzt nur noch als hydraulische Penisprothetik. Allerdings ist anschließend aufgrund der Operationsfolgen keine natürliche Erektion mehr möglich und somit nur als allerletzte Option empfehlenswert.

Orale Pharmakotherapeutika wie L-Arginin und Yohimbin (pflanzlicher Alpha 2-Antagonist) haben ihren Stellenwert besonders bei leichter ED, die zusätzlich vom Placebo-Effekt profitieren kann.



Den goldenen Standard in der Therapie der ED stellen die PDE-5- Hemmer wie Avanafil (Spedra), Sildenafil (Viagra), Vardenafil (Levitra) und Tadalafil (Cialis) dar. Nach sexueller Stimulation bewirken sie über eine Konzentrationszunahme des Neurotransmitters cGMP die Induktion und Aufrechterhaltung der penilen Erektion. Da keines der vier Originale bei allen Patienten gleich wirkt, wäre die individuelle Erprobung jedes PDE-5-Hemmers optimal. In einer aktuellen Untersuchung bewerten die Patienten diese Präparate in absteigender Wichtigkeit nach der guten Verträglichkeit ohne Nebenwirkungen, der schnellen Wirkung nach der Einnahme, der Härte der Erektion, der Länge der Wirkdauer und dem Preis. Nach der neusten Datenlage hat der modernste PDE-5-Hemmer Avanafil mit 30-40 Minuten den kürzesten Zeitraum bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration, also den schnellsten Wirkeintritt, bei gleichzeitig geringstem Nebenwirkungsprofil. Die längste Halbwertszeit und damit Wirkdauer hat mit 17,5 Stunden Tadalafil, den günstigsten Preis haben die Sildenafil-Generika. Wegen einer Nichtansprechrate der PDE-5-Hemmer von über 20% ist auch bei der Therapie der ED die enge Begleitung des Erkrankten notwendig. Neben der gleichzeitigen Behandlung der Begleiterkrankungen sollte auch ein möglicher Hypogonadismus ausgeschlossen werden. Nicht selten ermöglicht erst eine Testosteronsubstitution nach entsprechender Krebsvorsorge ein optimales Ansprechen der PDE-5-Hemmer-Therapie. Neben der eventuell notwendigen Nutzung der täglichen Höchstdosierung ist die beste Einnahmezeit der Tablette eine Stunde vor einer Mahlzeit. Zunehmend setzt sich die von sexueller Tätigkeit unabhängige regelmäßige Einnahme eines Viertels der Höchstdosierung morgens und abends im Sinne eines Durchblutungstrainings der penilen Schwellkörper durch. Um sichtbare Verbesserungen der Erektionsfähigkeit zu erhalten, sollte dieses Therapieregime aber 6 bis 12 Monate durchgehalten werden.

Fazit

Die Erektile Dysfunktion gehört zu den psychisch und körperlich belastendsten Erkrankungen des Mannes. Die aktuell zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten, z. B. in Form eines modernen PDE-5-Hemmers, bieten allerdings eine sehr hohe Chance der Wiederherstellung der sexuellen Lebensqualität.



IMMUNONKOLOGIE VON
BRISTOL-MYERS SQUIBB

Mehr Informationen auf:
www.krebs.de

Die Entwicklung von immunonkologischen Therapien kann eine neue Perspektive für das Leben ermöglichen.

Die Behandlung von Krebs ist eine Herausforderung, der sich Bristol-Myers Squibb seit über 50 Jahren stellt. Dabei stehen intelligente Lösungen im Mittelpunkt unserer Forschung, um Krebs einen Schritt voraus zu sein.

Wir konzentrieren uns vor allem auf die **Immunonkologie**, die auf die Fähigkeit des körpereigenen Immunsystems setzt, Krebszellen zu bekämpfen.

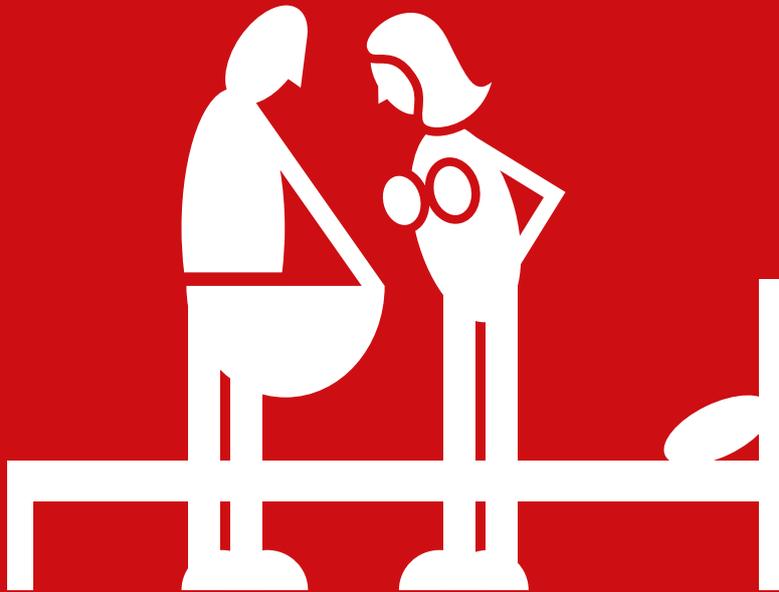
Unser Ziel ist es, eines Tages möglichst viele Krebsarten mit diesem Therapieprinzip behandeln zu können.

Mehr Informationen zur Immunonkologie auf www.krebs.de



Bristol-Myers Squibb

1,2,3... schon vorbei!



65% der EP-Patienten
sind lebenslang betroffen!¹

Priligy® – erstes zugelassenes Medikament
bei Ejaculatio praecox:^{*}

- **verlängert** die Zeit bis zum Höhepunkt^{# 1}
- **verbessert** die Kontrolle über die Ejakulation¹
- **erhöht** die sexuelle Zufriedenheit bei Mann und Frau¹



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Lesen Sie bitte die Fachinformation;
sie enthält zusätzliche Hinweise zum
sicheren Einsatz von Priligy®.

* für Männer 18–64 Jahre

vs. Ausgangswert

1 McMahon CG et al. J Sex Med. 2011; 8: 524–39

www.priligy.de

Priligy® 30 mg-, -60 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Dapoxetin. **Zusammensetzung:** 1 Ftbl. enthält: 30 bzw. 60 mg Dapoxetin. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]; Tablettenfilm: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Triacetin, Eisen(II, III)oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Bedarfsmedikation für die Behandlung v. vorzeitiger Ejakulation bei erw. Männern zw. 18 u. 64 J. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. Dapoxetin od. die sonst. Bestandteile; bekannte kardiale Vorerkrankungen (wie Herzinsuffizienz NYHA II-IV, AV-Block od. Sick-Sinus-Syndrom, Ischämien, Herzklappenerkrankung, Synkope i. d. Anamnese); Manie od. schwere Depression i. d. Anamnese; gleichzeitige Therapie m. MAO-Hemmern, Thioridazin bzw. SSRI, SNRI, trizyklischen Antidepressiva od. anderen Mitteln m. serotoninerger Wirkung (wie z. B. L-Thryptophan, Triptane, Tramadol, Linezolid, Lithium, Johanniskraut) od. Anwendung innerhalb v. 14 Tagen n. Absetzen der o. g. Mittel od. Anwendung der o. g. Mittel innerhalb v. 7 Tagen n. Absetzen v. Priligy; gleichzeitige Therapie m. starken CYP3A4-Hemmern (wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Nefazodon, Nelfinavir, Atazanavir etc.); mäßige u. schwere Leberfunktionsstörung. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Schwindel, Kopfschmerz, Übelkeit. *Häufig:* Angstzustände, Agitation, Ruhelosigkeit, Insomnie, anomale Träume, verminderte Libido, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstör., Tremor, Parästhesie, Verschwommensehen, Tinnitus, Erröten, Nasennebenhöhlenverstopfung, Gähnen, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Abdominalschmerz, Oberbauchschmerz, Dyspepsie, Flatulenz, Magenbeschwerden, geblähtes Abdomen, Mundtrockenheit, Hyperhidrose, erektilile Dysfunktion, Müdigkeit, Reizbarkeit, erhöhter Blutdruck. *Gellegentlich:* Depression, depressive od. euphorische Stimmungslage, Stimmungsalteration, Nervosität, Gleichgültigkeit, Apathie, Verwirr-

heitszustand, Desorientierung, anomales Denken, Hypervigilanz, Schlafstör., Einschlafstör., Durchschlafstör., Alpträume, Zähneknirschen, Libidoverlust, Anorgasmie, Synkopen, vasovagale Synkopen, orthostat. Schwindel, Akathisie, Dysgeusie, Hypersomnie, Lethargie, Sedierung, Bewusstseinseintrübung, Mydriasis, Augenschmerzen, Sehstör., Vertigo, Sinusarrest, Sinusbradykardie, Tachykardie, Hypotonie, syst. Hypertonie, Hitzewallung, Bauchbeschwerden, epigastrische Beschwerden, Pruritus, plötzlich eintretender Schlaf, Stuhl drang. **Warnhinweis:** Seien Sie achtsam, während Sie Priligy einnehmen, da es Ohnmacht od. Schwindel auslösen kann. Wenn Sie fühlen, dass Sie ohnmächtig werden könnten (wie ein Gefühl von Schwindel oder Benommenheit), legen Sie sich unverzüglich so hin, dass Ihr Kopf tiefer liegt als der Rest Ihres Körpers, od. setzen Sie sich hin u. halten Ihren Kopf zw. die Knie, bis Sie sich besser fühlen. Dies verhindert, dass Sie stürzen u. sich verletzen, falls Sie ohnmächtig werden. Vermeiden Sie das Führen eines Fahrzeugs od. das Bedienen v. gefährlichen Maschinen, wenn Sie sich, wie zuvor beschrieben, beeinträchtigt fühlen. Die Kombi. v. Priligy m. Alkohol kann die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass Sie ohnmächtig werden u. kann ebenso alkoholbedingte Wirkungen verstärken. Vermeiden Sie Alkohol, wenn Sie Priligy einnehmen. Enthält Lactose. **Verschreibungspflichtig.** Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- und Gebrauchsinformation, deren aufmerksame Durchsicht empfohlen wird. BERLIN-CHEMIE AG, 12489 Berlin. (Stand 08.15) **Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem pharmazeutischen Unternehmen Berlin-Chemie AG in Verbindung (Tel.: +49-(0)30-6707-0).**