

Charakteristisches Blutbild, Knochenmarkaspiration und Zytogenetik

Diagnostik der chronischen myeloischen Leukämie

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine myeloproliferative Erkrankung, deren Initialdiagnostik davon abhängt, wie wahrscheinlich es ist, dass eine hämatologische Systemerkrankung vorliegt. Zunächst jedoch treten eher allgemeine Symptome wie Leistungsabfall, Ermüdbarkeit, ein allgemeines Krankheitsgefühl oder organomegaliebedingte Beschwerden im Oberbauch auf. Die Initialdiagnose erfolgt anhand des charakteristischen Blutbilds, der Knochenmarkaspiration sowie der Knochenmarkshistologie und zeigt eine exzessive Granulozytose mit einer typischen kontinuierlichen Linksverschiebung, wenn eine Myelofibrose oder eine Myelodysplasie ausgeschlossen sind. Bestätigt wird die Verdachtsdiagnose über eine zytogenetische Identifizierung des sogenannten Philadelphia-Chromosoms, ein verkürztes Chromosom 22, das durch eine Translokation der distalen Bereiche seines langen Armes entstanden ist und das Fusionsgen BCR-ABL trägt. Das Philadelphia-Chromosom lässt sich mit molekularbiologischen Verfahren wie der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachweisen, während das BCR-ABL-Transkript aus dem peripheren Blut- bzw. Knochenmarkszellen qualitativ und quantitativ über eine Polymerase-Kettenreaktion detektiert werden kann.

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine myeloproliferative Erkrankung, die von einer pluripotenten hämatologischen Stammzelle ausgeht. Darüber hinaus sind aber auch die Myelo-, Erythro- und Megakaryopoese sowie die B- und ein Teil der T-Lymphozyten beteiligt. Etwa 20 % aller Leukämiefälle sind der CML zuzuordnen, ihre Inzidenz beträgt ein bis zwei Fälle pro 100 000 Personen pro Jahr – ohne dass erkennbare geografische Variationen

festzustellen sind. In Deutschland erkranken demzufolge jährlich etwa 1200–1600 Personen an einer chronischen myeloischen Leukämie, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen. Zwar kann diese Form der Leukämie in jedem Lebensalter auftreten, ihr Erkrankungsgipfel liegt aber im höheren Alter bei 50–55 Jahren [5]. Im Kindes- und Jugendalter dagegen macht die chronische myeloische Leukämie nur etwa 3 % aller Leukämiefälle aus.

Charakteristisches zytogenetisches Merkmal dieser Form der Leukämie ist das Philadelphia-(Ph)-Chromosom – ein verkürztes Chromosom 22, das aus der erworbenen reziproken Translokation der Chromosomen 9 und 22 [t(9;22)(q34;q11)] mit der Zusammenlagerung der Gene BCR und ABL zum BCR-ABL-Fusionsgen entstanden ist (siehe Abbildungen 1 und 2) [9]. Diese Translokation weisen etwa 90 % aller CML-Patienten auf. Bei den verbleibenden 10 % kann mithilfe einer konventionellen Zytogenetik kein Philadelphia-Chromosom nachgewiesen werden, man spricht dann von einer atypischen CML. Nachgewiesen werden die BCR-ABL-Translokationen mithilfe molekularbiologischer Methoden wie der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder der Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

Initialdiagnostik

Besteht ein Verdacht auf das Vorliegen einer chronischen myeloischen Leukämie, hängen die initialen diagnostischen Maßnahmen davon ab, wie wahrscheinlich es ist, dass eine hämatologische Systemerkrankung vorliegt. Erster diagnostischer Schritt bei geringer bis mäßiger Leukozytose ist die Beurteilung der Linksverschiebung des Differenzialblutbildes, des Vorliegens einer Basophilie und der Aktivität der Laktatdehydrogenase (LDH), um die Verdachtsdiagnose 'chronische myeloische Leukämie' zu bekräftigen bzw. diese gegenüber reaktiven Leukozytosen abzugrenzen.

Besteht anhand dieser Befunde ein begründeter Verdacht auf eine chronische myeloische Leukämie, sollte anschließend eine Knochenmarkbiopsie (Jamshidi-Technik) folgen, wobei gleichzeitig Material für die Aspirationszytologie und die Zytogenetik gewonnen werden sollte. Der Ausschluss oder Beweis einer BCR-ABL-positiven Erkrankung ist durch eine Multiplex-PCR auf BCR-ABL-Transkripte rasch möglich [3]. Lässt sich die BCR-ABL-Fusion molekular oder das Philadelphia-Chromosom zytogenetisch nachweisen, ist die CML-Diagnose gesichert, gleichzeitig sind andere chronische myeloprolife-

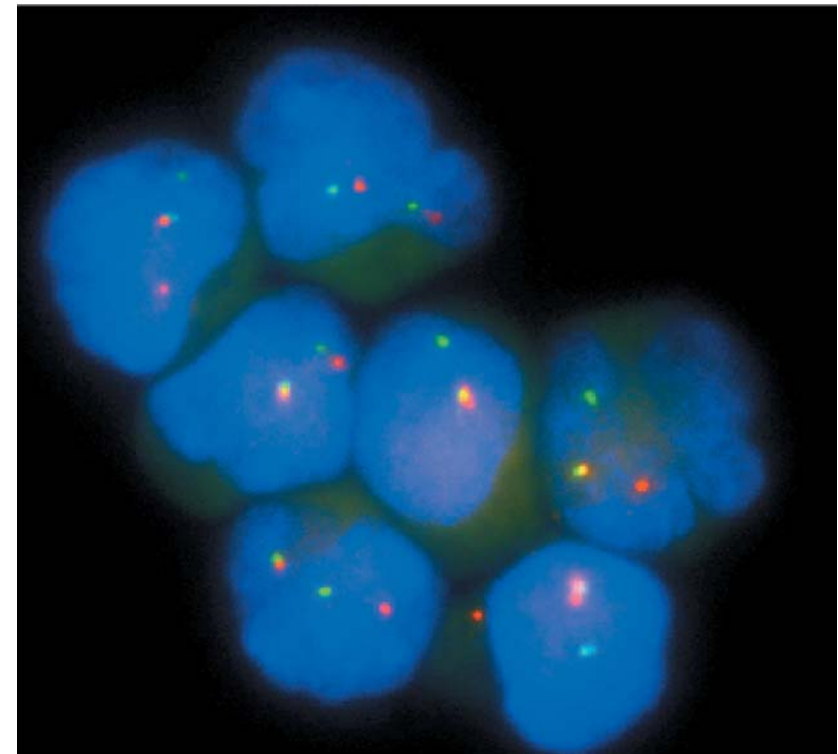


Abb. 3 Nachweis einer genomischen Amplifikation von BCR-ABL durch Interphasen-FISH. Die Hybridisierung erfolgte mit Sonden für BCR (grün) und ABL (rot), die Kolokalisation der BCR- und ABL-Signale entspricht dem BCR-ABL Fusionsgen

Bild: Drs. F. Grand und A. Chase, Salisbury (UK)

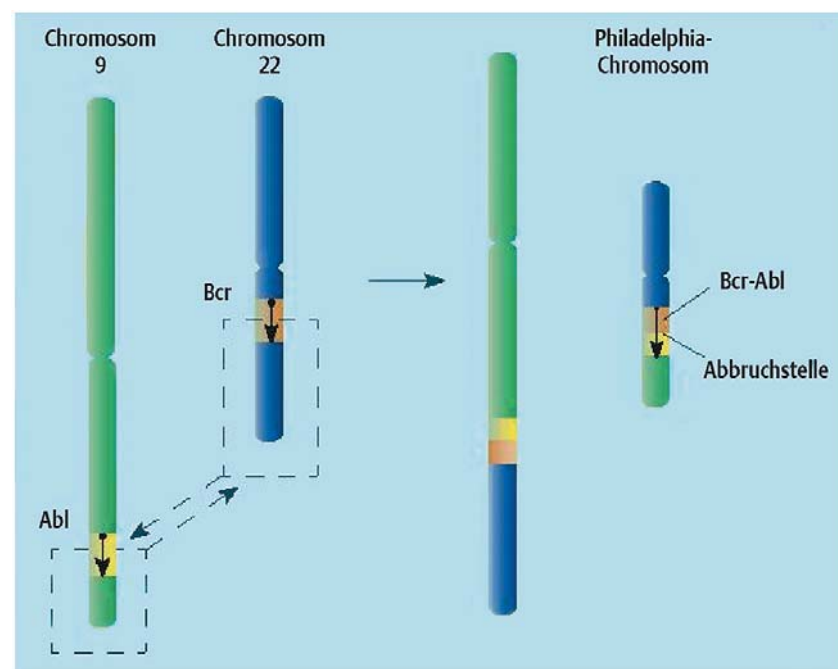


Abb. 1 Translokation von t(9;22): Nach Brüchen im Bereich der langen Arme der Chromosomen 9 und 22 erfolgt eine reziproke Translokation der Fragmente. Es entsteht ein verlängertes Chromosom 9 und ein verkürztes Chromosom 22, das eigentliche Philadelphia-Chromosom (Ph)

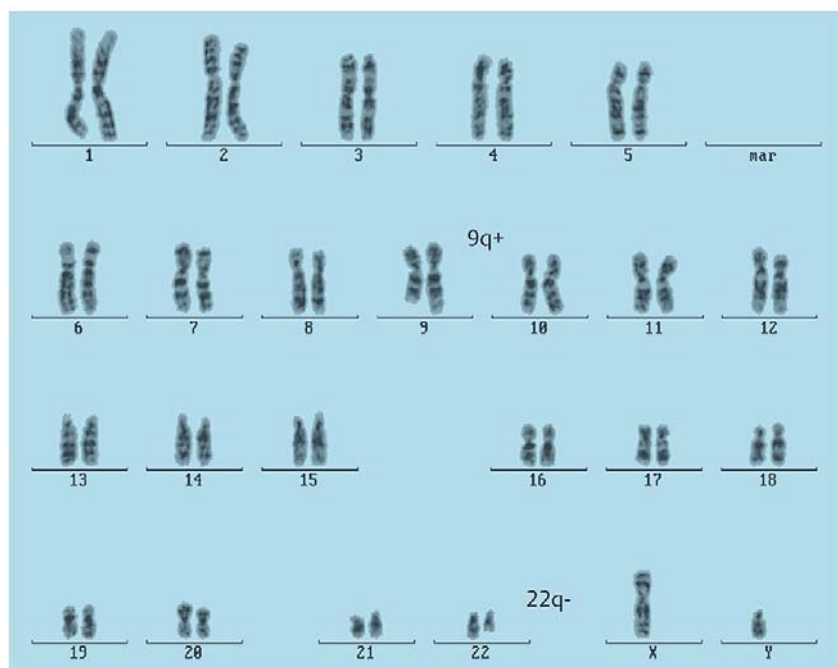


Abb. 2 Karyotyp eines Patienten mit der typischen Translokation 46,XY,t(9;22)(q34;q11)

rativen Erkrankungen (CMPE) ausgeschlossen. Nach der Sicherung der Diagnose sollte die initiale Diagnostik folgende Parameter erfassen, um die Therapie planen und die Prognose abschätzen zu können:

- Einordnung in die verschiedenen Krankheitsphasen der CML
- Beurteilung der Therapiefähigkeit durch die Erfassung von Begleiterkrankungen
- Einschätzung der Prognose anhand etablierter Prognosescores
- Überprüfung auf Eignung für eine allogene Stammzelltransplantation.

Morphologische Charakterisierung: übermäßige Ausschwemmung reifer Blutzellen

Im Gegensatz zu den akuten Leukämien, die sich bereits initial mit Zeichen der Knochenmarkinsuffizienz präsentieren, steht bei der chronischen myeloischen Leukämie die übermäßige Vermehrung und Ausschwemmung vorwiegend reifer Blutzellen im Vordergrund. Gegenüber den anderen myeloproliferativen Erkrankungen hebt sie sich durch die vorherrschende Proliferation der Granulopoese ab [4]. Allerdings können auch andere chronische myeloproliferative Erkrankungen, insbesondere die idiopathische Myelofibrose und die Polycythaemia vera, initial durch eine Leukozytose auffallen.

Blutbild und Blutaussstrich

- **Langsamer Anstieg der Leukozyten ist der Leitbefund** Leitbefund der chronischen myeloischen Leukämie im Blutbild ist

eine langsam zunehmende Leukozytose jenseits des oberen Normalwertes von 10 000/μl. Die Höhe der initialen Leukozytenzahl hängt dabei auch von dem Zeitpunkt ab, an dem die Krankheit diagnostiziert wird. Schon bei der Erstdiagnose beträgt sie oft 50 000–300 000/μl, in Einzelfällen sogar bis zu 700 000/μl. Doch bereits Leukozytenzahlen von 10 000–20 000/μl, die nicht anders klinisch erklärt werden können (z. B. Infekte, paraneoplastisches Syndrom), sollten Anlass zur hämatologischen Abklärung (Knochenmarkpunktion) geben. Allerdings können die Leukozytenzahlen erheblich ansteigen, ohne dass der Patient irgendwelche Symptome spürt. Wichtig ist in diesem Zusammenhang die sogenannte Leukozytenverdopplungszeit. Diese liegt bei der chronischen myeloischen Leukämie oft im Bereich von mehreren Monaten. Jedoch sollte auch bei fehlendem Leukozytenanstieg die Diagnose 'CML' nicht ausgeschlossen werden, da spontane zyklische Schwankungen der peripheren Leukozytenzahl vorkommen können.

Auch eine Thrombozytose kann auf eine CML hinweisen

Neben der Leukozytose findet sich bei CML-Patienten häufig auch ein Anstieg der Thrombozyten über deren Normalwert von 300 000/μl – im Gegenteil zur essenziellen Thrombozythämie bleiben die Thrombozyten jedoch meist unter der Grenze von 1 Mio./μl. Gelegentlich steht eine alleinige Thrombozytose am Anfang der Erkrankung. Gerade in solchen Fällen kann die Differenzialdiagnose gegenüber einer beginnenden Polycythaemia vera

oder einer essenziellen Thrombozythämie schwer sein. Über die Zahl der Thrombozyten besser abzugrenzen sind insbesondere infektbedingte Leukozytosen, denn in diesen Fällen werden die Thrombozytenzahlen eher normal oder erniedrigt sein. Dasselbe gilt für die Hämoglobinkonzentration, da bei beginnender chronischer myeloischer Leukämie das Hämoglobin häufig normal ist.

● Auffällig im Differenzialblutbild ist die Linksverschiebung der Granulozyten

Die größte Bedeutung für die Diagnose einer chronischen myeloischen Leukämie hat jedoch das – heute meist „automatisch erstellte“ – Differenzialblutbild. Denn damit lassen sich Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten voneinander unterscheiden und weitere, nicht näher einzuordnende Zellen davon abgrenzen. Für die Sicherung der CML-Diagnose hingegen ist das mikroskopisch erstellte Differenzialblutbild erforderlich. Der Leitbefund ist dabei die „Linksverschiebung“ der Granulozyten. Da diese auch bei infektbedingter und paraneoplastischer Leukozytose auftritt, ist sie nicht pathognomonisch. Allerdings findet man bei Infekten unter Umständen eine „toxische Granulation“.

Der Blutausschlag zeigt alle Reifungsstufen der Granulozytopoese, die man sonst nur im Knochenmark sieht. Dabei dominieren die Segmentkernigen und die Stabkernigen, in abnehmender Zahl folgen Metamyelozyten, Myelozyten, Promyelozyten und Myeloblasten. Die gesamte granulopoetische Reifungsreihe zeigt zytologisch in der Regel keine Auffälligkeiten, die Einzelzellen unterscheiden sich also nicht von denjenigen der normalen Myelopoese. Nur ein einziger morphologischer Unterschied besteht zur normalen Granulopoese: Die Zellen weisen eine verminderte Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase auf. Neben einer Vermehrung der neutrophilen Granulozyten fällt aber auch eine erhöhte Zahl basophiler und eosinophiler Granulozyten auf, ebenso können die Monozyten vermehrt sein. Ein höherer Anteil von Basophilen korreliert mit einer schlechteren Prognose. In Einzelfällen geht eine isolierte Basophilie dem klinischen Vollbild der CML voran.

● Zunächst normale Erythrozyten im Blutausschlag

Die Morphologie der Erythrozyten hingegen ist im Blutausschlag bei beginnender chronischer myeloischer Leukämie normal. Erst in späteren Stadien entstehen eine Anisozytose und eine Poikilozytose, aber keine Polychromasie. Normoblasten – im Sinne einer extramedullären Blutbildung – sind dagegen für eine chronische myeloische Leukämie nicht charakteristisch. Sind sie zu sehen, sollte eher an eine idiopathische Myelofibrose gedacht werden.

● Veränderungen im Blutbild bei progredierender Erkrankung

Während der chronischen Phase der CML liegt der Anteil von Myeloblasten unter 15 %, der von Promyelozyten und Myeloblasten zusammen unter 30 %. Vermehren sich Blasten bzw. Promyelozyten über diesen Schwellenwert bzw. liegt der Anteil der Basophilen bei über 20 %, akzeleriert die Erkrankung. Ein Blastenanteil über 30 % kennzeichnet den Beginn einer Blastenkrise.

In den fortgeschrittenen Phasen können die granulopoetischen Zellen auch Atypien aufweisen und etwa Pseudo-Pelger-Zellen bilden. Im Laufe der CML-Progression entstehen zusätzlich zum Philadelphia-Chromosom weitere Chromosomenanomalien. Das morphologische Korrelat für diese Aberrationen sind ganz ungewöhnliche Zellen, die nicht mehr eindeutig zytologisch zugeordnet werden können. Zum Teil haben sie den Charakter von lymphatischen, zum Teil von myeloischen (granulopoetischen) Zellen. Blastenschübe können auch außerhalb von Blut und Knochenmark auftreten, beispielsweise in den großen Körperhöhlen oder im Bereich der Lymphknoten, Haut oder Meningen. Derartige extramedulläre blastäre Manifestationen werden als Chlorome bezeichnet.

Für die Zuordnung zu den einzelnen Phasen haben Studiengruppen spezifische Kriterien entwickelt (siehe Tabelle 1), die auch in den aktuellen Therapiestudien verwendet werden. Weniger gebräuchlich ist dagegen die Einteilung der Weltgesundheitsorganisation WHO, die den Beginn der akzelerierten Phase ab 10 % Blasten und einer Blastenkrise ab 20 % Blasten definiert [1].

Knochenmarkaspiration

Im Rahmen der Initialdiagnose ist bei allen chronischen myeloproliferativen Erkrankungen immer eine simultane histologische Untersuchung angezeigt, um eine Aussage über die Markarchitektur und den Fasergehalt des Knochenmarks zu gewinnen. Die Knochenmarkpunktion sollte im Regelfall an der Spina iliaca posterior superior des Beckenkammes erfolgen. Von dem in einer Spritze aspirierten, mit EDTA oder Natriumzitrat antikoagulierten Knochenmarkpunktat müssen danach „Markbröckelausschläge“ erstellt werden, die nach Pappenheim gefärbt werden. Diese erlauben häufig bereits bei makroskopischer Betrachtung einen Rückschluss darauf, ob eine CML vorliegt oder nicht. Bei einem typischen Befund ist aufgrund der gesteigerten Granulopoese die Zelldichte stark erhöht, sodass das gefärbte Material auf dem Objektträger dunkelblau aussieht.

● Stark gesteigert sind Hämatopoese, Granulopoese, und Monozytopoese

Im mikroskopischen Bild ist bereits in der Übersicht die stark gesteigerte Hämatopoese und eine Verminde-

Tab. 1 Kriterien zur Einteilung der verschiedenen CML-Phasen

modifiziert nach (4)

	peripheres Blut	Knochenmark
chronische Phase	Blasten < 15 % (WHO: < 10 %) Basophile < 20 % ² Blasten und Promyelozyten < 30 % ² Thrombozyten > 100 000/μl ¹ (Ausnahme: therapielinduzierte Thrombopenie)	Blasten < 15 % (WHO: < 10 %) Blasten und Promyelozyten < 30 % ² keine extramedullären Manifestationen außer Leber und Milz ¹
akzelerierte Phase	Blasten 15–29 % (WHO: 10–19 %) Blasten plus Promyelozyten > 30 % ² Basophile > 20 % ¹ Thrombozyten < 100 000/μl (nicht therapielinduziert) WHO: zunehmende Leukozytose, Thrombozytose > 1 Mio./μl, Splenomegalie trotz Therapie, klonale Evolution	Blasten 15–29 % (WHO: 10–19 %) Blasten plus Promyelozyten > 30 % ²
Blastenkrise	Blasten > 30 % (WHO: > 20 %) extramedulläre Manifestationen außer Leber und Milz	

In der chronischen Phase müssen alle Kriterien dieser Phase erfüllt sein. Für die Diagnose einer akzelerierten Phase oder einer Blastenkrise reicht ein Kriterium der entsprechenden Phase aus.
¹ identisch mit WHO-Kriterien; ² nicht in WHO-Kriterien enthalten

Tab. 2 Risikoscore für CML-Patienten, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation geplant ist

modifiziert nach (18)

Risikofaktor	Risikogruppen	Punktwerte
Spender	HLA-identischer Spender (Geschwister)	0
	unverwandter Spender	1
Stadium der Erkrankung	erste chronische Phase	0
	Akzeleration	1
	Blastenkrise oder 2. bzw. 3. chronische Phase	2
Alter des Empfängers	< 20 Jahre	0
	20–40 Jahre	1
	> 40 Jahre	2
Geschlecht Empfänger/Spender	alle, außer männlicher Empfänger/weiblicher Spender	0
		1
Zeit von Diagnose bis Knochenmarktransplantation	≤ 12 Monate	0
	> 12 Monate	1

Erklärung: Der Score errechnet sich durch Addition der Einzelwerte. Ein Score von Null bezeichnet das niedrigste, ein Score von 7 das höchste Transplantationsrisiko

rung der Fettzellanteile innerhalb der Markbröckel zu erkennen. Der Leukozytose im peripheren Blutbild entsprechend dominiert auch im Knochenmark die neutrophile Granulopoese, die bis zu 90 % der Markzellen ausmachen kann. Häufig ist gleichzeitig die basophile oder auch die eosinophile Reihe vermehrt. Ein hoher Anteil basophiler Zellen soll auch im Knochenmark auf eine ungünstige Prognose hinweisen [4, 10].

Der Granulopoese/Erythropoese (G/E)-Index kann von normalerweise 2–3:1 auf 10–50:1 erhöht sein. Jedoch sind auch im Knochenmark, analog zum peripheren Blut, bei einer Initialdiagnose einer CML in chronischer Phase alle Reifungsstufen der Granulopoese vermehrt. Eine stärkere Linksverschiebung mit einem erhöhten Anteil von Myelozyten und Promyelozyten, aber auch Einzelzelltypen sind daher für die chronische myeloische Leukämie in der frühen Phase nicht charakteristisch. Auch die Monozytopoese kann im Knochenmark von CML-Patienten stark gesteigert sein. Den hohen Anteil an Monozyten und deren Vorstufen kann man zum Beispiel über eine unspezifische Esterasereaktion nachweisen.

Eine große Bedeutung insbesondere für die Prognose hat der Nachweis „undifferenzierter Blasten“ im Knochenmark. Der Anteil dieser Zellen ist stets genau anzugeben, weshalb bei dieser Krankheit die Knochenmarkdifferenzierung unabdingbar ist.

● Wichtiger diagnostischer Hinweis ist der G/E-Index

Die Erythropoese zeigt im Allgemeinen keine qualitativen Auffälligkeiten. Ihre Quantifizierung jedoch ist von großer Bedeutung, wenn es darum geht, eine chronische myeloische Leukämie gegenüber einer Polycythaemia vera abzugrenzen. Bei Ersterer ist das Verhältnis von Granulopoese und Erythropoese stark zugunsten der Granulopoese verschoben. Dagegen ist dieser G/E-Index im Rahmen einer Polycythaemia vera aufgrund der Proliferation beider Zellreihen normal bzw. bei vorwiegender Steigerung der Erythropoese erniedrigt. Wichtig bei der CML-Diagnostik ist zudem die Beurteilung der Megakaryozyten, die meist zahlreich in das zellreiche Knochenmark eingestreut sind. Auch innerhalb der Markbröckel sind diese Zellen gut zu erkennen, da sie sich schlechter ausstreichen lassen als die kleineren Kno-

chenmarkzellen. Ein weiterer Hinweis auf eine CML sind glykolipidspeichernde Histiozyten oder sogenannte Pseudo-Gaucher-Zellen, die ebenfalls im Knochenmarksausschlag auftreten können [8, 11].

Knochenmarkshistologie

In Ergänzung zu Blutbild, Blutausschlag und Knochenmarkpunktion liefert die Knochenmarkbiopsie wertvolle Hinweise für die Zuordnung chronischer myeloproliferativer Erkrankungen – wobei die Punktion ebenso wie bei der Knochenmarkaspiration an der Spina iliaca posterior superior des hinteren Beckenkammes erfolgt. Sie dient der morphologischen Abgrenzung der chronischen myeloischen Leukämie gegenüber der idopathischen Myelofibrose bzw. der Osteomyelosklerose über die topografische Beurteilung des Knochenmarks.

Tab. 3 Übersicht über die initiale Diagnostik und Dokumentation im Rahmen der deutschen CML-IV-Studie

Notwendige Informationen für die Initialdiagnostik
<ul style="list-style-type: none"> Anamnese (Symptome, andere Erkrankungen, Karnofsky-Index) demografische Daten (Schulabschluss, Familienstand, Beschäftigungsstatus, Raucherstatus) klinischer Untersuchungsbefund (Milz- und Lebergröße, extramedulläre Manifestationen, Körpergröße und -gewicht) großes Blutbild, Retikulozyten, Laktatdehydrogenase (LDH), Normoblasten Zytogenetik im Referenzlabor zum Nachweis des Philadelphia-Chromosoms Molekulargenetik mit Multiplex-PCR im Referenzlabor Knochenmarkszytologie Knochenmarkshistologie 30 ml EDTA-Blut an Studienzentrale für Zell- bzw. Serumbank bei transplantablen Patienten: <ul style="list-style-type: none"> - HLA-Typisierung - Zahl und Geschlecht der Geschwister und deren HLA-Typisierung - Eignung und Verfügbarkeit eines Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation

Damit erlaubt die Histologie im Gegensatz zur Knochenmarkzytologie eine Beurteilung der Markarchitektur, des Fasergehalts, der genauen Verteilung der hämatopoetischen Zellreihen und des Knochenmarkstromas sowie der Reaktion der Spongiosa. Eine Knochenstanzbiopsie ist daher im Rahmen der Primärdiagnostik stets erforderlich und sollte, insbesondere zur Beurteilung der Fibrose, in ein- bis zweijährigen Abständen wiederholt werden. Indiziert ist sie auch bei einer notwendigen Umstellung der Therapie, bei fehlender Aspirierbarkeit des Knochenmarks und vor einer Stammzelltransplantation.

Kennzeichnend für das histopathologische Bild der chronischen myeloischen Leukämie in chronischer Phase ist ein ausgeprägt hyperzelluläres Knochenmark mit nahezu vollständigem Schwund der Fettzellen [11]. Das hämatopoetische Zellbild entspricht dabei dem des Knochenmarkausstrichs. Um das Retikulin- und das Kollagenfasernetz darstellen zu können, erfolgt die histologische CML-Diagnostik in Gomori-Färbung. Dies ist obligat, denn der Fasergehalt des Markes korreliert eng mit der Prognose der Betroffenen. So findet sich in der chronischen Phase im Regelfall ein normales feinnetziges Retikulinfasergerüst. Progrediert die Erkrankung, kann dieses in eine dichte, dann auch diffuse Retikulinfibrose übergehen. Klinisch ist die zunehmende Fibrose dann an einer häufig damit einhergehenden *Punctio sicca* zu erkennen.

Zytogenetik

Standard bei der Initialdiagnose einer chronischen myeloischen Leukämie ist zudem die Zytogenetik. Hierbei werden Zellen in der Metaphase der Zellteilung untersucht, um ein komplettes Karyogramm zu generieren. Das pathognomonische Philadelphia-Chromosom ist dabei leicht nachzuweisen. Aber auch zusätzlich vorliegende zytogenetische Veränderungen und seltene komplexe variante Translokationen, die meist drei oder mehr Chromosomen betreffen und immer die Chromosomen 9 und 22 einschließen, lassen sich so erfassen. Hierzu werden die Leukämiezellen zunächst kultiviert und synchronisiert. Danach erfolgt nach einer Giemsa-Färbung eine Chromosomen-Bänderungsanalyse, um ein Karyogramm zu erstellen. Da hierzu teilungsfähige Zellen benötigt werden, sollte die Zytogenetik bei hinreichendem Verdacht auf eine CML im Rahmen der initialen Knochenmarkpunktion erfolgen. Benötigt werden 2–4 ml heparinisiertes Knochenmark, wobei die Diagnose – technisch bedingt – erst nach etwa einer Woche gesichert ist. Typische aber auch seltene komplexe Translokationen finden sich bei etwa 90 % aller CML-Patienten. Bei den verbleibenden 10 % können konventionelle zytogenetische Methoden kein Philadelphia-Chromosom nach-

weisen. Bei etwa einem Drittel dieser Fälle erlauben jedoch molekularbiologische Verfahren, wie die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) (siehe Abbildung 3) oder die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) die BCR-ABL-Translokation zu detektieren. Etwa 7 % der klinisch als CML diagnostizierten Patienten sind jedoch Ph- und BCR-ABL-negativ [2]. Gelingt dann aber der Nachweis des BCR-ABL-Fusionstranskriptes, liegt eine Ph-negative, BCR-ABL-positive CML vor, die sich im klinischen Verlauf nicht von einer Ph-positiven CML unterscheidet.

Laborparameter

Neben dem häufig bereits diagnostisch wegweisenden Blutbild mit Differenzialblutbild geben weitere Laborwerte Auskunft über Zellproliferation und Organfunktion bzw. sind wichtig als Ausgangswert zur Erfassung krankheits- bzw. behandlungsbedingter Toxizitäten. Folgende Laborwerte werden im Rahmen der initialen Untersuchung empfohlen:

- Blutbild mit Differenzierung
- Retikulozyten
- Normoblasten
- Serumelektrolyte einschließlich Magnesium und Phosphat
- Laktatdehydrogenase (LDH)
- Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure
- Leberenzyme (Alanin- bzw. Aspartataminotransferase, ALAT bzw. ASAT; alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase, Gamma-GT; Bilirubin)
- Gesamteiweiß und Albumin
- Quickwert (INR)
- Schilddrüsenhormone (thyreostimulierendes Hormon, TSH; Trijodthyronin, T3; L-Thyroxin, T4).

Diagnoserelevante Informationen

• Anamnese

Die Anamnese sollte die CML-bedingten Symptome, aktuell relevante Zweiterkrankungen und Vorerkrankungen erfassen. Ebenso wenig zu vernachlässigen ist dabei die Frage nach der derzeit eingenommenen Medikation, um mögliche Interaktionen mit der CML-Therapie erkennen zu können. Zudem wird im Rahmen der Anamnese auch der Allgemeinzustand anhand des Karnofsky-Index bzw. des WHO-Performance-Status bewertet.

• Körperliche Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung werden als typische CML-Manifestation die Milzgröße (in cm unter dem Rippenbogen), aber auch die Größe der Leber (Medioclavicularlinie) und extramedulläre Manifestationen (z.B. Lymphknoten, Haut) beurteilt. Natürlich werden auch allgemeine Informationen über Zeichen der Organfunktion wie zum Beispiel eine Herz-, Nieren- oder Leberinsuffizienz erhoben. Zur körperlichen Untersuchung zählen auch das Messen von Blutdruck, Puls, Körpergröße und Körpergewicht. Eine ergänzende Sonografie erlaubt darüber hinaus,

Milz- und Lebergröße sowie extramedulläre Manifestationen zu beurteilen.

• Prognoseparameter

Im Rahmen der Initialdiagnostik werden die Variablen der etablierten Risikoscores routinemäßig bereits dokumentiert. Der Sokalscore [1] beispielsweise umfasst Risikofaktoren wie das Alter, die Milzgröße unter dem Rippenbogen und die Myeloblasten im Differenzialblutbild, beim CML-Score nach Hasford [7] kommen noch das Ausmaß der Basophilie und Eosinophilie im peripheren Blut hinzu.

• Transplantationsrelevante Parameter

Junge, prinzipiell allogent transplantierbare Patienten sollten im Rahmen der Initialdiagnostik komplett molekular HLA-typisiert werden. Um Familienspender identifizieren zu können, sollten Zahl und Geschlecht der Geschwister sowie deren HLA-Typisierung bekannt sein. Weitere transplantationsrelevante Faktoren wie zum Beispiel das Alter, Zweiterkrankungen oder die Dauer und

die Phase der chronischen myeloischen Leukämie und ähnliche Faktoren sind bereits aufgrund der üblichen Initialdiagnostik bekannt. Anhand dieser Daten lässt sich auch das Transplantationsrisiko mithilfe der Kriterien der „European Group for Blood & Marrow Transplantation“, den sogenannten Gratwohl- bzw. EBMT-Score (siehe Tabelle 2) [6], berechnen.

• Diagnostik im Rahmen der CML-IV-Studie

Eine Übersicht über die Diagnostik und initiale Dokumentation im Rahmen der deutschen CML-IV-Studie

gibt Tabelle 3. Diese Tabelle kann aber auch als Grundlage für die erforderlichen Maßnahmen im Rahmen der Initialdiagnostik außerhalb von Studien dienen, da sie alle üblicherweise zur Diagnosestellung, Beurteilung der Prognose oder Therapiefähigkeit notwendigen Informationen umfasst. Innerhalb der CML-IV-Studie wird die Diagnostik kostenlos angeboten.

*Dr. med. Maren Rohrbacher,
Dr. med. Nadine Pletsch,
Dr. med. Andreas Weisser,
Dr. med. Andreas Hochhaus*

Einen Artikel über die Therapie der chronischen myeloischen Leukämie lesen Sie in BDI aktuell 3/08.

Die Autoren des Artikels sind an der III. Medizinische Klinik Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg in Mannheim tätig.

Der Artikel ist erstmals erschienen im *Kliniker* (Kliniker 2007; 36 (10): 572–578). Alle Rechte vorbehalten.

Die Literatur zum Artikel finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von BDI aktuell.

Ins Netz gegangen

www.kompetenznetz-leukaemie.de

Eine Plattform für Ärzte, Pflegepersonal und Patienten, die sich mit dem Thema 'Leukämie' beschäftigen, bietet das Kompetenznetzwerk „Akute und chronische Leukämien“. Hier können sie sich zielgruppenspezifisch umfassend informieren, angefangen bei Diagnostik und Therapie bis hin zu Forschung und Studien. Seit gut einem Jahr besteht über diese Internetseite der Zugang zu dem internetbasierten Leukämie-Studienregister – „ein entscheidender Beitrag zur Transparenz und Qualität im Bereich klinischer Studien in der Leukämieforschung“, meint Dr. Nicola Gökbüget, Frankfurt/Main, die Initiatorin des Registers.

www.dgho.de

Den wissenschaftlichen Austausch fördern will die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V., die sich auf die Erforschung, die Diagnostik und die Behandlung von Blutkrankheiten und bösartigen soliden Tumoren spezialisiert hat. Dementsprechend sind auf der Internetseite auch die aktuellsten Therapieempfehlungen zusammengestellt – angefangen bei Leukämien und Lymphomen bis hin zu soliden Tumoren oder nichtonkologischen Erkrankungen (z. B. Anämien, Thrombozytopenien). Aber auch Leitlinien zu Therapieverfahren (z. B. Knochenmark- und Stammzelltransplantation) oder anderen relevanten Fachgebieten (z. B. Infektionen bei hämatologischen Erkrankungen) sind hier zu finden.

www.zkrd.de

Wer wissen möchte, wie viele Knochenmarkspender derzeit in Deutschland registriert sind, der ist auf der Internetseite des Zentralen Knochenmarkspender-Registers Deutschland – nach eigenen Angaben immerhin das zweitgrößte Register der Welt, das heute auf die Daten von rund zweieinhalb Millionen Spender in Deutschland zurückgreifen kann – an der richtigen Adresse. Auf der ZKRD-Homepage lassen sich auch die Adressen von Spenderdateien oder Transplantationseinheiten in Deutschland recherchieren. Und natürlich kann sich hier jeder potenzielle Spender über die Stammzelltransplantation informieren.

www.onkodin.de

Ein kostenfreies, systematisches Informationssystem für die klinischen Aspekte der Onkologie und Hämatologie – das ist das Projekt ONKODIN. Hier werden neueste Erkenntnisse von internationalen Kongressen und Vorträgen publiziert. Unter anderem entsteht zudem in Kooperation mit dem Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“ und dem „European Leukemia Network“ ein Bildatlas, also eine Bilddatenbank für hämatologische Zytologie (<http://bildatlas.onkodin.de>). Nicht nur systematisch geordnete, mikroskopische Abbildungen normaler und pathologischer Zellen aus Blut, Knochenmark, Lymphknoten, Liquor und Ergüssen sind hier zusammengestellt. Auch klinische Bilder benignen

und malignen hämatologischer Erkrankungen oder Laborbefunde lassen sich hier nachschlagen.

www.cmladvocates.net

Das erst im Juni vergangenen Jahres gegründete „CML Advocates Network“ ist virtuelles Netzwerk und Internetplattform für CML-Patientenorganisationen zugleich. Im öffentlichen Bereich der englischsprachigen Webseite ist sind die Links der CML-Organisationen zusammengestellt (CML Support Groups), die sich in 22 Ländern als Selbsthilfeorganisationen für die Unterstützung von CML-Patienten und deren Angehörigen einsetzen. Alle anderen Inhalte sind jedoch ausschließlich den Vertretern der Patientengruppen zugänglich und daher in einem passwortgeschützten Bereich angelegt.

www.AtlasGeneticsOncology.org

Der „Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology“ sieht sich selbst als Online-Journal und Datenbank und richtet sich an Kliniker und vor allem Forscher – eine englischsprachige Internetseite für diejenigen also, die einen besonders tiefen Einblick in Tumore, Leukämien und den zugrunde liegenden Genen bzw. der dazugehörigen Zytogenetik benötigen. Neben einer alphabetischen Liste der bekannten Krebsgene sind unter anderem die unterschiedlichsten zytogenetischen Varianten der verschiedenen Leukämien zusammengestellt. Darüber hinaus finden sich auch Fallberichte oder Übersichtsartikel zum Thema.

Myokardinfarkt

Monitoring nach akutem Infarkt

Die Prognose der Patienten mit akutem Myokardinfarkt hat sich in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert. Wesentlich dazu beigetragen hat die Monitor-Überwachung und die Möglichkeit der Behandlung von lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen durch die Defibrillation. Auch die Mobilisierung in der Postinfarktphase hat in den letzten 50 Jahren große Veränderungen erfahren. Wurden Patienten in den 1950er Jahren noch mehrere Wochen völlige Bettruhe verordnet, geht der aktuelle Trend zu immer kürzeren Liegezeiten. Hier stellt sich die Frage, welche Verkürzung der Überwachungs- und Liegedauer noch vertretbar ist, ohne das Risiko für den Patienten zu erhöhen.

Risikoabschätzung

Wichtig ist die Risikoabschätzung zur Identifizierung von Hochrisiko-Patienten. Nach der Gusto-I-Studie [9] gehen ein Alter > 70 Jahren, Herzfrequenz > 100/min, systolischer Blutdruck < 100 mmHg, Killip-Klasse > I sowie ein Vorderwandinfarkt mit einer erhöhten Mortalität und Komplikationsrate einher. In der TAMI-Studie [10] (Thrombolysetherapie und anschließende Angiographie mit eventueller PCI) wurde nach 3 Tagen-Krankenhausaufenthalt ein Risk-Score für die 30 Tages-Letalität entwickelt: Je einen Punkt gibt es in diesem Score für anhaltende ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern, anhaltende Hypotonie oder kardiogener Schock, Mehrgefäß-Erkrankung und Ejektionsfraktion < 40 %. Die Risikoeinteilung erfolgt in 0 (geringes), 1 (mittleres) und 2 Punkte (hohes Risiko). Der Zwolle-Risk-Score (Tab. 1) befasst sich mit dem Risiko nach PCI bei akutem Myokardinfarkt hinsichtlich der 30-Tages-Letalität [6]. Nach der Einteilung in Hoch- und Niedrigrisiko-Patienten ist auch der Erfolg der Therapie ein wichtiger prognostischer Faktor. Ein hohes Risiko besteht bei einem Alter > 70 Jahre, einer Herzfrequenz > 100/min, einem systolischen Blutdruck < 100 mmHg, einer Killip-Klasse > 1 sowie einem Vorderwandinfarkt oder Linksschenkelblock. Hochrisiko-Patienten mit nicht erfolgreicher PCI ein deutlich höheres Risiko für Komplikationen und Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage verglichen mit Hochrisiko-Patienten und erfolgreicher PCI. Unabhängig vom Erfolg der Prozedur besteht das höchste Risiko bei einem

Zwolle-Risiko-Score > 10 [5]. Der Therapieerfolg einer Thrombolyse und auch der primären PCI kann auch über die „ST-Segment-Resolution“ (Reversibilität der ST-Streckenhebungen) und hiermit die 35-Tages-Letalität eingeschätzt werden. So war die Rückbildung der ST-Streckenhebung 60–90 Minuten nach Therapiebeginn (kom-

plett $\geq 70\%$), partiell [30–70 %] und keine $\leq 70\%$) ein sehr starker Prädiktor für die Letalität [14, 16]. Die komplette ST-Resolution ist mit einer sehr guten Prognose verbunden, hier kann eine frühzeitige Entlassung nach negativem Ischämietest angestrebt werden. Hinsichtlich der Einschätzung des Risikos bei NSTEMI/instabiler Angina pectoris hat sich der TIMI-Risk-Score (Tab. 2) bewährt [3]: Ereignisrate für Gesamtmortalität und nicht-tödlichen Myokardinfarkt 3 % bei 0–2 Punkten, 5 % bei 3, 7 % bei 4, 12 % bei 5 und 20 % bei 6–7 Punkten.

Komplikationen nach akutem Myokardinfarkt

Bezüglich der Einschätzung des Risikos nach akutem ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) ist der Zeitpunkt des Auftretens von Komplikationen von großer Bedeutung. Eine Analyse der großen GUSTO-I- und GUSTO-III-Studien (GUSTO-I 41 021 Patienten, GUSTO-III 15 059 Patienten) ergab ein Auftreten von 70 % der Todesfälle, Schlaganfälle („stroke“), kardiogener Schocks, Herzinsuffizienz und Reinfarkte innerhalb der ersten 24 Stunden und das Auftreten von mehr als 95 % aller Komplikationen bei Patienten mit STEMI und Thrombolysetherapie innerhalb der ersten 3 Tage (Abb. 1). Danach kommt es zu einer raschen Verminderung der Komplikationsrate insbesondere der Arrhythmien wie Kammerflimmern und ventrikuläre Tachykardien [11].

kurzgefasst

Für das Monitoring nach akutem Myokardinfarkt ist die Risikoabschätzung zur Identifizierung von Hochrisiko-Patienten wichtig. Dabei ist nach den ACC/AHA-Guidelines für ST-Hebungs-Infarkte allerdings zu bedenken, dass Scores nur das Risiko für eine Gesamtgruppe angeben, das für den individuellen Patienten nur eine beschränkte Aussagekraft hat.

Die SHORT-Studie (1472 Patienten) zeigte, dass sich bei STEMI-Patienten mit Thrombolyse und PCI mehr als 40 % der Hauptkomplikationen wie Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, Rhythmusereignisse innerhalb des ersten Tages ereignen. Anschließend sinkt die Komplikationsrate, und die Wahrscheinlichkeit einer schweren Komplikation beträgt nach Tag 6 weniger als 1 %. Die Rate aller Komplikationen (leicht und schwerwiegend) liegt nach Tag 8 < 1 % [15]. Bei Patienten mit Nicht-ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) sind die zeitlichen Abläufe vergleichbar. So ereignen sich etwa 80 % der malignen ventrikulären Arrhythmien, die einer Defibrillation benötigen, bei NSTEMI-Patienten mit früher invasiver Behandlung innerhalb der ersten 12 Stunden nach Beginn der Symptome [13]. Nach 48 Stunden zeigen sich keine weiteren schwerwiegenden arrhythmogenen Ereignisse.

kurzgefasst

Das Risiko für Komplikationen nach akutem Myokardinfarkt ist innerhalb der ersten 24 Stunden am höchsten und nimmt nach 48 Stunden rasch ab.

Monitoring bei unkompliziertem Myokardinfarkt

● **ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI)**
Die Empfehlungen der ACC/AHA-Guidelines [1] hinsichtlich der Überwachung von Patienten mit unkompliziertem Myokardinfarkt nach Reperfusionstherapie sehen eine Intensivüberwachung von 24 Stunden und die Verlegung auf eine Überwachungseinheit nach 12–24 Stunden ohne Komplikationen vor (Klasse I, Evidenzgrad C). Die Definitionen des komplizierten Herzinfarkts ist allerdings nicht einheitlich (Tab. 3).

Hinsichtlich der Entlassung aus dem Krankenhaus ergibt sich risikoabhängig in mehreren Studien ein vertretbarer Zeitpunkt von minimal 4 Tagen sowohl bei Thrombolysetherapie als auch Katheterrevaskularisation [4, 11]. Eine Risikoabschätzung erfolgt über eine der Entlassung vorausgehende Belastungsuntersuchung mittels Stressechokardiographie oder Belastungs-EKG. Bei negativem Ergebnis kann der Patient sofort entlassen werden [7]. Mehrere Studien zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Letalität verglichen mit einer Kontrollgruppe mit längerem stationärem Aufenthalt [7, 8].

kurzgefasst

Bei unkompliziertem STEMI ist nach 24-stündigem Aufenthalt auf der Intensivstation eine Verlegung auf eine Überwachungsstation und die Entlassung am 4. Tag möglich.

● Nicht-ST-Strecken-Hebungsmyokardinfarkt (NSTEMI)

Patienten mit NSTEMI können bei unkompliziertem Verlauf (geringes Risiko, ≤ 3 Punkte, s. Tab. 1) direkt auf eine Step-Down-Unit aufgenommen werden. Dort ist ein weiteres EKG-Monitoring sowie die Überwachung auf Ischämiezeichen erforderlich. Bei invasiver Diagnostik mittels Koronarangiographie und unkomplizierter PCI ist eine Entlassung am darauffolgenden Tag möglich. Bei invasiver Diagnostik und geplanter konservativer Therapie sowie bei nichtinvasiver Behandlungsstrategie ist die Entlassung bei Beschwerdefreiheit und Normalisierung der kardialen Marker möglich, hier empfiehlt sich eine nichtinvasive Belastungsuntersuchung vor Entlassung. Bei negativem Test kann diese am selben Tag erfolgen [2].

kurzgefasst

Bei unkompliziertem NSTEMI ist nach erfolgreicher Intervention eine Entlassung am folgenden Tag möglich, bei konservativem Vorgehen nach Normalisierung der kardialen Marker und negativem Ischämietest.

Monitoring nach kompliziertem Myokardinfarkt

Die Überwachung nach einem komplizierten Myokardinfarkt (s. Tab. 1) richtet sich in erster Linie nach der Klinik des Patienten. Daten zum genauen Entlassungs- und Verlegungszeitpunkt sind aufgrund der Komplexität und der individuellen Krankheitsverläufe nicht zu verallgemeinern. Allerdings ist bei kompliziertem Verlauf ist eine

Tab. 3 Definition des komplizierten Myokardinfarkts.

Definition nach Newby et al. [11]	Definition nach Mark et al. [10]
Tod	Tod
Reinfarkt	Reinfarkt
Herzinsuffizienz	kardiogener Schock
erneute Ischämie	Lungenödem
kardiogener Schock	andauernde Hypotension
Schlaganfall	anhaltende ventrikuläre Tachykardie
Notfall-PCI bei rezurrenter Ischämie	höhergradiger AV-Block
Bypass-Operation	Ventrikelseptumdefekt
intraaortale Ballon-Pumpe	dringliche Bypass-Operation
Kardioversion oder Defibrillation	

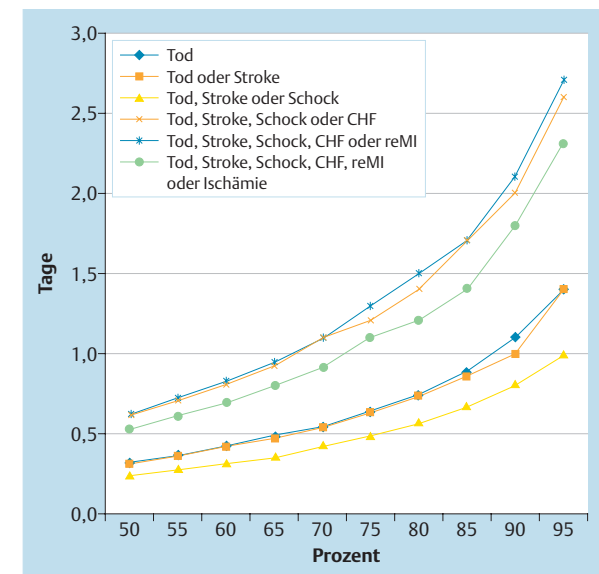


Abb. 1 Zeit bis zum Eintritt eines bestimmten Prozentsatzes von Komplikationen. reMI = erneuter Myokardinfarkt, CHF = Herzinsuffizienz, Stroke = Schlaganfall. Der Zeitpunkt der Ereignisse beruht auf der Akutkurve des GUSTO-III gemischt-exponentiellen Überlebensmodell.

längere Überwachung auf der Intensivstation notwendig. Vor Verlegung sollte der Patient über mindestens 24 Stunden stabil sein, das heißt ohne Herzinsuffizienz, rezurrente Angina oder ventrikuläre Arrhythmien. Im Allgemeinen sind 48–72-stündige Aufenthalte auf der Intensivstation und stationäre Liegedauern von 7–14 Tagen notwendig,

kurzgefasst

Der komplizierte STEMI und NSTEMI erfordert eine individuelle Risikoabschätzung des einzelnen Patienten. Allgemeine Empfehlungen zum richtigen Verlegungs- und Entlassungszeitpunkt sind nicht möglich. Vor Verlegung von der Intensivstation sollte der Patient über mindestens 24 Stunden stabil sein, d.h. ohne Herzinsuffizienz, rezurrente Angina oder ventrikuläre Arrhythmien.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- Patienten mit unkompliziertem STEMI müssen 24 Stunden auf der Intensivstation überwacht werden.
- Bei unkompliziertem NSTEMI und erfolgreicher PCI ist eine Entlassung am Folgetag möglich.
- Bei kompliziertem Verlauf muss eine individuelle Risikoabschätzung vorgenommen werden. Vor Verlegung auf Normalstation ist eine 24-stündige Stabilität erforderlich.

Dr. K. Muth, Prof. Dr. Jochen Senges, PD Dr. Uwe Zeymer, Herzzentrum Ludwigshafen

Autorenerklärung: Es bestehen keine finanziellen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Manuskript.

Der Artikel ist erstmals erschienen in der DMW (Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 2021–2023). Alle Rechte vorbehalten.

Die Literatur zum Artikel finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von BDI aktuell.

Tab. 1 Zwolle-Risiko-Score für ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt (STEMI) nach perkutaner Koronarintervention (PCI). Risikoeinteilung: niedrig ≤ 6 Punkte, mittel 7–9 Punkte, hoch ≥ 10 Punkte.

Parameter	Punkte
Killip-Klassifizierung	
1	0
2	4
3–4	9
TIMI-Fluss nach PCI	
3	0
2	1
0–1	2
Alter	
< 60 Jahre	0
> 60 Jahre	2
3-Gefäß-Erkrankung	
Nein	0
Ja	1
Vorderwandinfarkt	
Nein	0
Ja	1
Ischämiedauer (> 4Stunden)	
Nein	0
Ja	1
Gesamt-Score	max. 16

Tab. 2 TIMI-Risiko-Score für instabile Angina pectoris und Nicht-ST-Hebungs-Infarkt.

Variable	Punkte
Alter ≥ 65 Jahre	
Nein	0
Ja	1
3 Risikofaktoren für KHK	
Nein	0
Ja	1
Bekannte Koronarstenosen $\geq 50\%$	
Nein	0
Ja	1
ST-Strecken-Veränderungen	
Nein	0
Ja	1
≥ 2 Angina-Äquivalente in den letzten 24 Stunden	
Nein	0
Ja	1
Einnahme von Aspirin in den letzten 7 Tagen	
Nein	0
Ja	1
erhöhte kardiale Serummarker	
Nein	0
Ja	1

Eine neue interdisziplinäre Herausforderung

Nephrogene systemische Fibrose

Die nephrogene systemische Fibrose (NSF) ist eine seit einem Jahrzehnt zunehmend diagnostizierte Erkrankung. Bisher wurde sie ausschließlich bei niereninsuffizienten Patienten beobachtet. Nachdem man zunächst annahm, dass die Erkrankung auf die Haut beschränkt sei, wurde die Bezeichnung „nephrogene fibrosierende Dermatopathie“ gewählt [5]. Die Erkenntnis der systemischen Natur der Erkrankung mit fibrotischen Erscheinungen in verschiedenen Organsystemen, die im äußersten Fall zum Tode führen können, hat 2005 zur Umbenennung in „nephrogene systemische Fibrose“ geführt [3]. Die Erkrankung wurde von Cowper und Kollegen in den USA beschrieben, es folgten weitere Berichte auch aus Europa, Australien und Asien [4, 7]. In einem US-amerikanischen Register [27] wurden bis Juli 2007 215 Fälle beschrieben. In Europa sind etwa 80 Fälle bekannt, wobei diese Berichte vorwiegend aus Österreich und Dänemark stammen. Als Ursache der Erkrankung wird die Exposition mit Gadolinium-haltigen Magnet-Resonanz (MR)-Kontrastmitteln angenommen [11, 12, 20]. Ein Register für Deutschland wurde im Sommer 2007 eröffnet [14]. Diese Übersicht soll die neuesten Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie des Krankheitsbilds darstellen und die Aufmerksamkeit für dieses neue Krankheitsbild erhöhen.

Epidemiologie

Die NSF wird gleichermaßen bei Frauen und Männern diagnostiziert und trifft offensichtlich Patienten aller Altersklassen und aller Rassen [4]. Die Inzidenz bei US-amerikanischen Dialysepatienten betrug 4,3 Fälle pro 1000 Patientenjahre. Das Risiko bei diesen Patienten, durch eine Gadolinium-Applikation die Erkrankung auszulösen, wurde mit 2,4 % berechnet [6]. Häufigkeitsschätzungen der NSF bei europäischen Patienten gibt es derzeit nicht.

Pathogenese

● Gadoliniumexposition

2006 wurde in einer Arbeit von Grobner et al. in Österreich bei 5 Patienten erstmals ein Zusammenhang zwischen dem Entstehen einer NSF und einer vorhergehenden Gadoliniumexposition im Rahmen einer MR-Untersuchung hergestellt [12]. Zusätzlich haben die im gleichen Jahr von Marckmann et al. veröffentlichten Fälle aus Dänemark die Diskussion der Kausalität zwischen NSF und Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln maßgeblich bestimmt [18]. Gadolinium wurde auch in der erkrankten Haut betroffener Patienten nachgewiesen [2, 13]. Dieser Zusammenhang führte zu Warnhinweisen der „Food and Drug Administration“ (FDA) und der „European Agency for the Evaluation of Medicinal Products“ (EMA) für den Gebrauch Gadolinium-haltiger Kontrastmittel bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist es wahrscheinlich, dass das Risiko der Entstehung einer NSF für die einzelnen Gadolinium-haltigen Kontrastmittel unterschiedlich ist. Aktuell sind die mit Abstand meisten NSF-Fälle mit der Gabe von Gadodiamid (Omniscan®, GE Healthcare Medical Diagnostics, Amersham, UK) in Verbindung gebracht worden. Es wurde vermutet, dass die vermehrte Häufung von NSF-Fällen bei Gadodiamid-Applikation eine Folge der geringen Stabilität und eines vermehrten Anfalls des toxischen freien Gadoliniums des Gadodiamid-Komplexes sei [16, 21]. Entsprechend empfiehlt der Hersteller von Gadodiamid in einem

Rote-Hand-Brief, dass dieses Produkt bei einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate (GFR) (< 30 ml/min/m²) kontraindiziert ist. Inzwischen ist ein derartiger Rote-Hand-Brief auch für Gadopentetan Dimeglumin (Magnevist®, Bayer Schering Pharma AG, Berlin) erschienen. Insgesamt wurde bei vier der bekannten Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln von der FDA [10] ein Zusammenhang mit Fällen von NSF beschrieben:

- Gadodiamid (Omniscan®, GE Healthcare Medical Diagnostics, Amersham, UK),
- Gadopentetan Dimeglumin (Magnevist®, Bayer Schering Pharma AG, Berlin)
- Gadoversatamid (Optimark®, Mallinckrodt, St. Louis, USA)
- Gadoteridol (Pro Hance®, Bracco Diagnostics, Mailand, Italien).

Ein Fall, der im Zusammenhang mit der Gabe von Dimeglumin (Multi Hance®, Bracco Diagnostics, Mailand, Italien) beschrieben wurde, ist nicht ganz klar, da dieser Patient zusätzlich auch Gadodiamid erhalten hatte. Für weitere in Deutschland einsetzbare Kontrastmittel Gadobutrol (Gadovist®, Bayer Schering Pharma AG, Berlin), Gadoxetsäure Dinatrium (Primovist®, Bayer Schering Pharma AG, Berlin), Gadofosveset Trinatrium (Vasovist®, Bayer Schering Pharma AG, Berlin) oder Gadoterat Meglumin (Dotarem®, Guerbet SA, Aulnay-sur-Bois, Frankreich) sind bisher keine NSF-Fälle beschrieben [11]. Dotarem ist in Deutschland im Gegensatz zu allen anderen europäischen Ländern bei Niereninsuffizienz nicht zugelassen. Die Datenlage insgesamt ist spärlich – deshalb kann kein MR-Kontrastmittel als sicher gelten. Bei niereninsuffizienten Patienten bevorzugen wir Präparate, bei denen bisher keine Fälle von NSF bekannt sind.

Symptome und Befunde

● Klinische Präsentation

Die kutanen Läsionen der NSF sind oft symmetrisch über die Extremitäten und den Körperstamm verteilt. Die Beteiligung an den Beinen reicht häufig von den Sprunggelenken aufwärts bis zur Mitte der Oberschenkel

und an den Armen vom Handgelenk bis zur Mitte des Oberarms. Die primären Effloreszenzen bestehen aus derben hautfarbenen oder erythematösen Papeln, welche zu braunen, indurierten pflastersteinartigen Plaques konfluieren. Großflächige Läsionen können orangenhautartig sein. Gelegentlich sind Schwellungen der Arme und Beine zu beobachten. Im Weiteren können die palpatorisch indurierten Areale eine holzartige Textur zeigen. Da die Hautveränderungen nicht selten gelenküberschreitend sind, ist in vielen Fällen eine Einschränkung der Beweglichkeit bis hin zu Kontrakturen nachweisbar. Die Patienten beklagen häufig Schmerzen oder Juckreiz in den betroffenen Hautarealen. Aktuelle Arbeiten konnten über den Hautbefall hinaus systemische Veränderungen bis zum Multiorganversagen zeigen. Dabei waren nicht nur die quergestreifte Muskulatur des Bewegungsapparates, sondern auch die Muskulatur im Gastrointestinaltrakt (Ösophagus) und der Herzmuskel betroffen. Ebenso kann es zu einer Fibrose seröser Häute inklusive der Meningen kommen. Häufig werden Augenbeteiligungen mit Plaques der Skleren berichtet [4].

Diagnose

Der wesentliche Laborbefund bei Patienten mit NSF besteht in dem Nachweis einer meist deutlich eingeschränkten Nierenfunktion. Manche Patienten haben einen Hinweis auf eine Autoimmunopathie, insbesondere Cardiolipin-Antikörper. Einige Patienten weisen erhöhte Calcium- und Phosphat-Konzentrationen auf; klinisch werden im Zusammenhang damit Kalzifikationen als Krankheitsmanifestation einer NSF beschrieben [4].

● Haut- und Gewebepbiopsien

Die Diagnosesicherung der NSF erfolgt über eine Hautbiopsie. Dabei ist es wichtig, eine ausreichend große und tiefe Biopsie (inklusive der Subkutis) zu entnehmen. Charakteristisch ist eine zellreiche Fibrose. Immunhistochemisch finden sich zahlreiche spindelzellige CD34- und Faktor XIIIa-positive Zellen sowie

CD68-positive Makrophagen. Die „Spindelzellen“ weisen den Immunphänotyp eines „zirkulierenden Fibroblasten“ auf und werden als aus dem Knochenmark stammend angesehen. Muzinablagerungen kommen vor, sind jedoch im Vergleich zum Skleromyxödem geringer [4]. Die Diagnose erfolgt am sichersten durch die klinisch-histopathologische Korrelation. Als essenzielle klinische Informationen sollten das Vorliegen einer Niereninsuffizienz und eine Gadoliniumexposition vor Krankheitsbeginn angegeben werden [15]. Auch in betroffener Muskulatur finden sich charakteristische histopathologische Veränderungen. Diese sind insbesondere in Arealen, welche direkt unterhalb betroffener Hautabschnitte liegen, nachzuweisen [4, 17].

kurzgefasst

Die Hautbiopsie ist das zentrale Diagnostikum bei klinischem Verdacht auf eine NSF. Die Information des Pathologen über die Verdachtsdiagnose ist essenziell, damit entsprechende Spezialfärbungen angefertigt werden können.

● Bildgebende Studien

Durch Ultraschalluntersuchungen lässt sich eine diffuse Infiltration des subkutanen Hautgewebes nachweisen. Bei Patienten, welche vor Entdeckung des Zusammenhangs zwischen NSF und Gadoliniumexposition nach der Diagnose der NSF ein MRT des betroffenen Gewebes erhielten, ist eine Muskelschwellung mit inhomogenem Muster wie bei einer Myositis erkennbar [9]. Bei zwei weiteren Patienten, welche mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) untersucht wurden, wurde eine erhöhte Glukoseaufnahme des betroffenen Gewebes diagnostiziert [4, 9]. Insgesamt hat allerdings die bildgebende Diagnostik keinen klaren Stellenwert für die Diagnosestellung und bei der Verlaufsbeurteilung der NSF.

● Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose der NSF umfasst eine Reihe fibrosierender Hauterkrankungen, die sich klinisch und histologisch abgrenzen lassen. Beim Skleromyxödem, welches häufig mit dem Nachweis eines Paraproteins assoziiert ist, sind häufig das Gesicht und der Nacken von der Krankheit betroffen. Die systemische Sklerose kann insbesondere bei NSF-Patienten, welche einen positiven Titer für antinukleäre Antikörper (ANA) haben, eine Differenzialdiagnose sein. Andere Differenzialdiagnosen wie das prätibiale Myxödem bei Morbus Basedow oder die eosinophile Fasziitis sind klinisch und/oder durch die Immunhistologie klar abgrenzbar.

Risikofaktoren

● Niereninsuffizienz

Eine Niereninsuffizienz ist nach den bisherigen Erkenntnissen eine „Conditio-sine-qua-non“ für die Auslösung einer NSF. Die NSF wurde sowohl bei nicht-dialysepflichtigen Patienten, dialysepflichtigen (Hämodialyse- und Bauchfelddialyse), nierentransplantierten Patienten als auch bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz beschrieben. Unklar ist, welches Ausmaß der Niereninsuffizienz zur Auslösung einer NSF notwendig ist. Da fast alle Fälle einer NSF bei einer GFR kleiner 15 ml/min/m² (Chronische Niereninsuffizienz Stadium 5) diagnostiziert wurden, ist zunächst eine Grenze einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 30 ml/min/1,73m² (Chronische Niereninsuffizienz Stadium 4: GFR 15–30 ml/min/1,73m²) als sicher angenommen worden. In einer aktuellen Publikation sind aber auch vereinzelte Fälle nach einer Gadodiamid-Exposition (Omniscan, GE Healthcare Medical Diagnostics, Amersham, UK) bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) zwischen 30 ml/min/1,73m² und 60 ml/min/1,73m² (Chronische Niereninsuffizienz Stadium 3) beschrieben worden. Daher existiert gegenwärtig kein klar definierter Bereich, in dem eine NSF nach Gadoliniumexposition nicht auftreten kann [24].

kurzgefasst

Vor Exposition mit Gadolinium-haltigen MR-Kontrastmitteln Nierenfunktion bestimmen und bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz wegen des NSF-Risikos strengste Indikationsstellung.

● Assoziation zur Thrombophilie

Eine erheblicher Anteil der bisher beschriebenen Patienten wies akute Thrombosen oder eine Gerinnungsstörung auf. Ein gewisser Teil betraf Verschlüsse der Hämodialysezugänge kurz vor der Manifestation der NSF. Dies betraf sowohl Native Gefäße als auch eingelegte Kunststoffkatheter oder Shuntverbindungen aus künstlichem Material. Ein Teil der Patienten mit NSF hat Cardiolipin-Autoantikörper. Der Zusammenhang mit Thrombosen könnte auf eine entzündliche Genese als Kofaktor für die Entwicklung einer NSF hinweisen [4].

● Assoziation zu chirurgischen Prozeduren

Chirurgische Prozeduren, insbesondere solche, die einen Zusammenhang mit der Schaffung eines Gefäßzugangs für die Hämodialyse haben, sind mit der Entstehung einer NSF assoziiert worden. Falls man Organtransplantation und die Anlage von

zentralen Kathetern in diese Prozeduren einschließt, so weisen etwa 90 % der Patienten, die eine NSF entwickeln, ein solches Ereignis kurz vor Krankheitsbeginn auf. Es ist dabei nicht klar, ob die perioperative Anregung der Gerinnungskaskade oder der entzündliche Reiz durch den Eingriff für diesen Zusammenhang verantwortlich ist [4, 24].

• Weitere Risikofaktoren

Einige Patienten mit NSF zeigen eine chronische Lebererkrankung, meistens im Sinne einer chronischen Hepatitis B oder C. Bei vielen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung kommt es zu Alterationen der Nierenfunktion. Möglicherweise gibt es allerdings keinen direkten Zusammenhang zwischen NSF und Lebererkrankung, sondern nur einen Zusammenhang zwischen der Lebererkrankung und einer Niereninsuffizienz (z. B. bei hepatorenalem Syndrom).

In einer kleinen dänischen Fall-Kontroll-Studie konnten bei den NSF-Patienten im Vergleich zu niereninsuffizienten Kontrollen ein höherer Verbrauch von Erythropoetin-Präparaten und ein erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt herausgearbeitet werden. Diese Befunde bedürfen der weiteren Untersuchung wegen der geringen Patientenzahlen diese Studie (19 vs. 19 Patienten) [18].

Therapie

Insgesamt gibt es zurzeit keine ausreichende Datenlage, um eine wirksame Therapie empfehlen zu können. Dies zeigt sich auch an der Vielzahl der beschriebenen Therapieoptionen, welche auf lokalen Maßnahmen, immunmodulierenden Konzepten oder gar extrakorporalen Eliminationsverfahren beruhen [26]. Letztlich scheint eine Wiederherstellung einer ausreichenden Nierenfunktion (Erholung aus einem akuten Nierenversagen, Nierentransplantation bei chronischer Niereninsuffizienz) in vielen Fällen eine Stabilisierung oder Verbesserung des Krankheitsbildes zu bewirken. Allerdings haben nicht alle in der Literatur beschriebenen Patienten von einer Nierentransplantation profitiert [5]. Zur Objektivierung des Therapieerfolges sollte eine fotografische Dokumentation des Hautbefalls und funktioneller Bewegungsdefizite im Verlauf erfolgen.

• Lokale/physikalische Therapie

Bei den meisten beschriebenen Patienten wurden physikalische Therapieversuche unternommen, insbesondere zur Prophylaxe und Therapie von Gelenkkontrakturen. Wir empfehlen aus unseren eigenen Erfahrungen eine intensive Bewegungstherapie, da es keine Kontraindikationen für diese Therapie gibt.

• Immunmodulation

Prednison - Prednisolon systemisch
Ein größerer Teil der beschriebenen Patienten erhielt zusätzlich zu anderen Therapien einen Therapieversuch mit systemischen Kortikosteroiden

[5]. Die Rationale wird in der antientzündlichen Wirkung gesehen. Gegenwärtig gibt es keine klare Evidenz für die Wirksamkeit von Prednison. Wir empfehlen daher, einen derartigen Therapieversuch auf einen möglichst kurzen Zeitraum zu beschränken oder gänzlich zu unterlassen.

Weitere Therapieversuche wurden mit Thalidomid, Pentoxifyllin, iv-Immunglobulinen und Cyclophosphamid durchgeführt. Insgesamt wurde ist bei einigen Patienten eine Besserung beobachtet, diese Ergebnisse waren aber nicht konsistent, so dass zu diesen Maßnahmen keine klaren Empfehlungen abgegeben werden können.

• Extrakorporale Verfahren

2003 wurde bei drei Patienten, die nach einer Lebertransplantation ein Nierenversagen und eine NSF entwickelten, eine Besserung der Symptomatik nach Plasmapherese beobachtet [1]. Allerdings kam es bei diesen Patienten auch zu einer Besserung der Nierenfunktion, so dass die Effekte nicht klar zuzuordnen sind. Bei anderen Fallberichten war kein klarer Therapieeffekt der Plasmaseparation erkennbar [4].

Die extrakorporale Photopherese führte bei zwei von drei Patienten aus Europa zu einer Besserung des Hautbefundes, vereinzelte Therapieerfolge wurden nachfolgend auch bei amerikanischen Patienten berichtet [4]. Ein Therapieerfolg sollte in der Regel nach 1–2 Monaten sichtbar werden. Bisher wurden zwei unserer NSF-Patienten mit der extrakorporalen Photopherese behandelt. In beiden Fällen stabilisierte sich der Hautbefund.

kurzgefasst Eine manifeste NSF verläuft meist progredient. Außer einer Wiederherstellung der Nierenfunktion, z. B. durch eine Nierentransplantation, kann anhand der aktuellen Datenlage keine Therapie empfohlen werden.

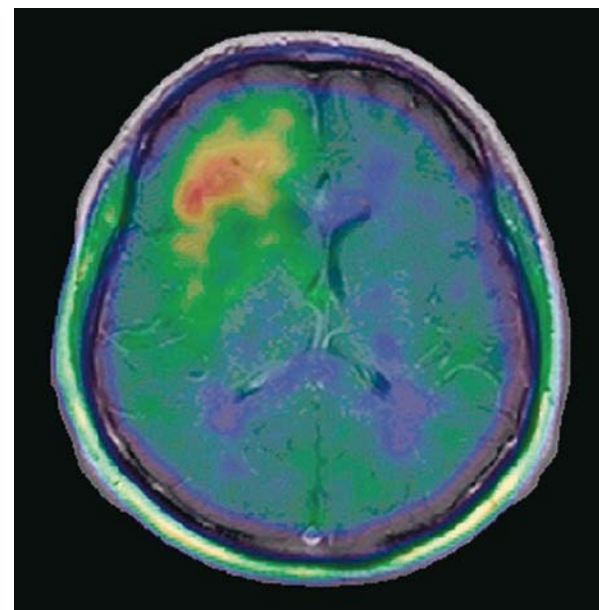
Überlegungen für den Einsatz von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln bei Niereninsuffizienz

Durch die Charakterisierung des Krankheitsbildes der NSF ist klar geworden, dass vor der Gabe von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel Informationen über die exkretorische Nierenfunktion vorliegen müssen und die GFR über die MDRD-Formel („Modification of Diet in Renal Disease“-Formel) abgeschätzt werden sollte. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium 5 sollte der Einsatz von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln nur bei fehlenden diagnostischen Alternativen und nach sehr strenger Indikationsstellung erfolgen. Bei Hämodialysepatienten scheint im Anschluss so schnell als möglich zur Entfernung des Gadoliniums eine Dialyse sinnvoll zu sein, auch wenn es zurzeit keine Evidenz gibt, dass dadurch der Entstehung einer NSF vorgebeugt werden kann. Durch zwei

weitere an den jeweiligen Folgetagen durchgeführte Hämodialysesitzungen können ca. 95 % des Gadoliniums entfernt werden [25]. Da bei Bauchfeldialysepatienten keine effektive Elimination des Gadoliniums über die Bauchfeldialyse erfolgt, wird eine Hämodialyse nach Exposition empfohlen [23]. Die Diskussion über den Einsatz von Iod- vs. Gadolinium-haltigem Kontrastmittel bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium 4 ist zur Zeit im Gange und mangels klarer Daten bei weitem noch nicht abgeschlossen [7, 24]. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium 4 sollte Gadolinium-haltiges Kontrastmittel nur bei strenger Indikation, nach Aufklärung des Patienten und bei fehlenden diagnostischen Alternativen eingesetzt werden. Eine Dialyse dieser Patienten nach der Gadoliniumexposition erscheint wegen der hohen Morbidität, die durch die Anlage eines großlumigen Dialysekatheters entstehen würde, nicht indiziert. Die applizierte Menge an Gadolinium-haltigem Kontrastmittel sollte bei allen Patienten mit Niereninsuffizienz so niedrig wie möglich gehalten werden und wiederholte Untersuchungen vermieden werden. Durch Planung der MR-Untersuchung sollten mehrere Organe/Körperregionen mit einer Kontrastmittelapplikation untersucht werden.

Risikoabschätzung: Vergleich Gadolinium-haltige vs. Iod-haltige Kontrastmitteluntersuchungen

Etwa 10 % der berichteten Patienten mit NSF waren nicht dialysepflichtig, sondern hatten überwiegend eine Niereninsuffizienz im Stadium 4. Nach den derzeitigen Empfehlungen sollte auch bei diesen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Gadoliniumexposition vermieden werden. Es gibt jedoch keine differenzierte Risikoabschätzung bzgl. alternativer bildgebender Verfahren für diese Population. Als wichtigste Alternative müsste der Einsatz von jodhaltigen Kontrastmitteln bei Computertomografie oder Digitaler-Subtraktionsangiografie (DSA)-Untersuchungen angesehen werden, der allerdings die Gefahr einer weiteren Verschlechterung der Niereninsuffizienz mit sich bringt [23]. Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz in Folge eines Kontrastmittel-induzierten Nierenversagens weisen im weiteren Verlauf des stationären Aufenthaltes eine Mortalität von bis zu 35 % auf [19]. Allerdings sind auch Gadolinium-haltige Kontrastmittel in extrem hohen Dosierungen (deutlich oberhalb der zugelassenen Maximaldosis) potenziell nephrotoxisch. Solche Dosierungen sind für MR-Untersuchungen nicht erforderlich, wurden jedoch von manchen Arbeitsgruppen beim Einsatz von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln in der DSA erreicht. Eine kleine randomisierte Studie zeigte eine vergleichbare Nephrotoxizität von Iod-haltigen Kontrastmitteln und extrem hoch dosierten Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln bei DSA-Untersuchungen [8]. In einer



2006 wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen dem Entstehen einer nephrogenen systemischen Fibrose und einer vorhergehenden Gadoliniumexposition im Rahmen einer MR-Untersuchung hergestellt. Auf der Abbildung ist ein T1-gewichtetes post-Gadolinium-MRT, überlagert mit einer PET-Aufnahme, bei einem Patienten mit Gliom zu sehen.

Bild: SciencePictures/KES/Thieme Verlag

anderen Studie war die Nephrotoxizität der Gadolinium-haltigen Kontrastmittel allerdings signifikant geringer als bei Iod-haltigen Kontrastmitteln [22]. Diese Studien unterstreichen die Notwendigkeit von Kontrollen der Nierenfunktion nach Applikation beider Kontrastmittelarten bei Risikopatienten.

Deutsches Register „Nephrogene systemische Fibrose“

Das NSF-Register [14] widmet sich der Erforschung der NSF und wurde von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie e. V. (DAGKN) initiiert. Neben der Erfassung von Patienten mit NSF-Diagnose, steht die Unterstützung bei der Behandlung von Patienten mit Verdacht auf NSF gleichberechtigt im Aufgabenspektrum des NSF-Registers. Diese Unterstützung erfolgt durch das interdisziplinäre ausgerichtete Team von Ärzten aus den Bereichen Dermatologie, Nephrologie und Radiologie.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- NSF ist eine potentiell letale Systemerkrankung, die anfangs häufig an der Haut manifestiert
- Die nephrogene systemische Fibrose wird bei niereninsuffizienten Patienten nach Exposition mit Gadolinium-haltigen MR-Kontrastmitteln beobachtet.
- Vor Exposition mit Gadolinium-haltigen MR-Kontrastmitteln muss

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 2706–2710). Alle Rechte vorbehalten.

Die Literatur zum Artikel finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von BDI aktuell.

die Nierenfunktion bestimmt werden und bei fortgeschrittener Niereinsuffizienz eine sehr strenge Indikationsstellung vorgenommen werden.

- Das zentrale Diagnostikum bei klinischem NSF-Verdacht ist die Hautbiopsie.
- Es gibt keine etablierte Therapie der NSF, der Verlauf einer manifesten NSF ist meist progredient.

PD Dr. Oliver Witzke,
Dr. Uwe Hillen,
Prof. Dr. Jörg Barkhausen,
PD Dr. Anton Daul,
Prof. Dr. med. Andreas Kribben

Prof. Dr. med. Andreas Kribben ist Direktor der Klinik für Nephrologie, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Essen. PD Dr. Oliver Witzke ist dort als Oberarzt tätig. Dr. Uwe Hillen ist komm. Direktor der Universitätsklinik für Dermatologie in Essen, Prof. Dr. Jörg Barkhausen ist stellvertretender Direktor des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuro-radiologie, Universitätsklinikum Essen und PD Dr. Anton Daul leitet die Abteilung für Nephrologie am Elisabeth Krankenhaus Essen.

Autorenerklärung: J. B. erklärt, dass er Verbindungen zu Bayer Schering Pharma AG, Berlin hat (honorierte Vorträge sowie Studien). A. K. erklärt, dass er Verbindungen zu Bayer Schering Pharma AG, Berlin, sowie zu GE Healthcare Medical Diagnostics, Amersham, UK, hat (honorierte Verträge). U.H., O.W. und A.D. erklären, dass Sie keine Verbindungen zu Herstellern der im Text genannten Produkte oder zu Konkurrenzprodukten haben.

– Anzeige –

Notfall-Defibrillator
AED + Monitoring Kombisystem
statt 4460 € nur 1599 € + MWSt.
Tel. 0800-111 0 511 tägl. 8-22h
www.herzmedica.de

Zystische Fibrose beim Kind

Lebensverlängerung dank Lungentransplantation?

Die zystische Fibrose führt schon im jugendlichen Alter zu einem progredienten, meist letalen Lungenversagen. Als Ultima Ratio versucht man die Kinder einer Lungentransplantation zuzuführen. Verbessert sich hierdurch tatsächlich die Überlebenszeit der Betroffenen? Dies untersuchten nun T.G. Liou et al. retrospektiv anhand von Daten aus den USA. N Engl J Med 2007;357:2143–2152

Den Autoren standen die Daten aller in den USA im Zeitraum von 1992 bis 2002 durchgeführten Lungentransplantationen zur Verfügung. Sie wollten klären, wie die Transplantation die Überlebensprognose beeinflusst. Außerdem ging man der Frage nach, welche Zusatzfaktoren hierauf einen Einfluss haben. Aus den Daten identifizierte man 514 Kinder (< 18 Jahre), die wegen einer fortgeschrittenen zystischen Fibrose auf der Transplantationsliste standen. Bei der Hälfte der Kinder (n=248) konnte eine Trans-

plantation durchgeführt werden. Die Autoren erfassten die Prognose aller Kinder und registrierten zusätzlich auch die sonstigen, für die Überlebenszeiten relevanten, Zusatzinformationen. Hierzu zählten etwa Alter, die vorbestehende Komorbidität, Infektionen der Lunge und die Lungenfunktion.

141 Kinder starben auf der Warteliste, 120 nach der Transplantation. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten, die vor einer Transplantation starben, lag bei 223 Tagen. Die Trans-

plantation konnte im Mittel nach 427 Wartetagen durchgeführt werden. Nach einer Transplantation betrug die mittlere Überlebenszeit 1037 Tage. Die Autoren errechneten aus den Daten, dass statistisch gesehen nur 5 der 514 Kinder durch eine Transplantation die Chance einer Lebensverlängerung hatten. Bei der Risikoanalyse zeigte sich, dass nur eine nachgewiesene Infektion der kindlichen Lungen mit Burkholderia cepacia, ein Diabetes und das Alter die Prognose verschlechterten. Bei einer Infektion der Lunge mit Staphylococcus aureus ergab sich ein paradoxer Befund: Kinder auf der Warteliste mit dieser Infektion hatten bessere Überlebenszeiten. Infektionen nach der Transplantation verschlechterten die Prognose. Die Autoren vermuten, dass der Staphylococcus aureus aggressivere Keime verdrängt. Nach der Transplantation wird der Keim aber durch die Kombination mit Immunsuppressiva virulenter.

● Fazit

Eine retrospektive Datenanalyse aller in den USA wegen zystischer Fibrose transplantierten Kinder konnte keinen lebensverlängernden Effekt der Transplantation nachweisen. Der Transplantationsprozess führte nur bei etwa 1 % der Kinder zu einer Lebensverlängerung.

● Kommentar zur Studie

J. Allen und G. Visner bewerten die Studienaussage kritisch. Nach ihrer Meinung war bei den Kindern, die in das Transplantationsprogramm aufgenommen wurden, die zystische Fibrose schon überdurchschnittlich weit fortgeschritten. Hieraus erklärt sich zum Teil die fehlende Effektivität der Transplantation. Im weiteren wird kritisiert, dass die Lebensqualität der Kinder nicht untersucht. Auch eine erhöhte Lebensqualität bei unveränderter Lebenszeitprognose kann eine Indikation für die Transplantation darstellen. Außerdem wurde in der Studie nicht berücksichtigt, dass gerade in den letzten



Schwere Bronchiektasie bei Mukoviszidose – massiv dilatierte Bronchien in allen Lungenfeldern (Bild: J.W. Oestmann: Radiologie. Vom Fall zur Diagnose. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005).

Jahren sehr effektive Zusatztherapien entwickelt wurden, die auch die Prognose nach der Transplantation verbessern könnten.

N Engl J Med 2007;357:2186–2188

Dr. med. Horst Gross

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 2669). Alle Rechte vorbehalten.

Neue Leitlinien

Prophylaxe der infektiösen Endokarditis

Ausgelöst durch neue Leitlinien aus den USA hat auch die deutsche Gesellschaft für Kardiologie ihre Endokarditisprophylaxe überarbeitet. Dieses ist für die tägliche Praxis in der Internistenpraxis von großer Bedeutung.

Bisher ist mit der Endokarditisprophylaxe sehr offenherzig umgegangen worden. Überall, wo eine Körperoberfläche durch einen medizinischen Eingriff verletzt wurde, angefangen vom Zahnarzt bis hin zur endoskopischen Untersuchung mit Biopsie hat man bei verschiedenen kardiologischen Erkrankungen eine Endokarditisprophylaxe vorgeschrieben, zum Teil mit recht hochdosierten Antibiotikamedikationen. Inzwischen liegen Wahrscheinlichkeitsberechnungen vor. Patienten, die mit

der höchsten Wahrscheinlichkeit eines schweren oder letalen Verlaufs einer infektiösen Endokarditis zu rechnen haben, sind dabei neu definiert worden. Es handelt sich um folgende Erkrankungen:

- Patienten mit Klappenersatz (mechanische und biologische Prothesen)
- Patienten mit rekonstruierten Klappen unter Verwendung von alloprothetischen Material in den ersten 6 Monaten nach der Operation

- Patienten mit überstandener Endokarditis
- Patienten mit angeborenen zyanotischen Herzfehlern sowie um operierte Herzfehler mit prothetischem Material, wenn Blutströmungsanomalien bestehen
- Alle operativ oder interventionell – unter Anwendung von prothetischem Material – behandelten Herzfehler in den ersten 6 Monaten nach der Operation
- Herztransplantierte Patienten, bei denen sich eine Herzklappenerkrankung eingestellt hat

Damit hat sich das Patientenkollektiv, bei denen eine Endokarditisprophylaxe erforderlich ist, erheblich eingeschränkt. Insbesondere die zahlreichen Patienten, denen bei durch eine Aortenklappenklapperose eine Aorteninsuffizienz in höherem Alter entstanden ist oder bei denen ein Mitralklappenprolaps mit nur gerin-

ger oder überhaupt keine Mitralsuffizienz vorliegt, fallen nicht mehr unter diese Regel. Die detaillierten Vorschriften für die verschiedenen Eingriffe zur

Prophylaxe der infektiösen Endokarditis sind in „Kardiologie 4/07“ publiziert und können dort nachgelesen werden.

HFS

Impressum

BDI aktuell wird vom Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. herausgegeben und erscheint im Georg Thieme Verlag KG. Die Zeitung erscheint monatlich mit Doppelnummer im August/September.

Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. • www.BDI.de • Schöne Aussicht 5, 65193 Wiesbaden • Tel.: 0611/181 33-0 • Fax: 0611/181 33-50 • E-Mail: info@BDI.de • Präsident: Dr. med. Wolfgang Wesiack • Geschäftsführer: RA Helge Rühl

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York • www.thieme.de • Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart • Tel.: 0711/8931-0, Fax: 0711/8931-235 • E-Mail: BDI-aktuell@thieme.de

Redaktion:

Chefredakteur: Dr. med. Hans-Friedrich Spies (HFS), V.i.S.d.P • Redaktion (Mantelteil): Dr. med. Stefanie Conrads (SC) • Layout-Entwurf (Mantelteil): Michael Zimmermann • Herstellung, Layout und Layoutentwurf (Kongresse & Services): Andrea Hartmann • Redaktion und Layout (Kongresse & Services): Sabine Kloos • Druck: L.N. Schaffrath, Marktweg 42–50, 47608 Geldern

Weitere Mitarbeiter und Autoren dieser Ausgabe: Prof. Dr. Jörg Barkhausen, Dr. Raoul Breitkreutz, PD Dr. Anton Daul, Dr. Horst Gross, Dr. Uwe Hillen, Dr. Andreas Hochhaus, Dr. Markus Hofmann, Stephanie Hügler, PD Dr. Martin Kohlhäufel, Prof. Dr. Andreas Kribben, Dr. Thomas Lessmann, Dr. K. Muth, Dr. Frank Niehaus, Dr. Nedine Pletsch, Dr. Maren Rohrbacher, Dr. Jörg-Andreas Rüggeberg, Klaus Schmidt (KS), Prof. Dr. J. Seneges, Dr. Andreas Weisser, PD Dr. Oliver Witzke, PD Dr. U. Zeymer

Anzeigenverwaltung/-leitung: Manfred Marggraf, pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Tel.: 0711/8931-464, Fax: 0711/8931-470, E-Mail: manfred.marggraf@pharmedia.de • Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 6.

Kleinanzeigen schicken Sie bitte an die BDI-Geschäftsstelle (Adresse s.o.) oder an rbornemann@bdi.de

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass die Autoren und der Verlag große Sorgfalt daran verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitung entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitung abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen. Geschützte Warennamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Copyright: Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Sonoring
1/5 Seite Eckfeld (111mm breit x
210mm hoch)