

Therapie der chronischen myeloischen Leukämie

Ziel ist die hämatologische und zytogenetische Remission

Die gesamte Therapie und auch die Prognose der Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) hat sich seit Einführung des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib entscheidend verbessert. So gibt es inzwischen für die Behandlung von Patienten in der chronischen Phase der Erkrankung wissenschaftlich gut fundierte Empfehlungen zum Einsatz dieses Medikaments. Bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit von Imatinib können alternativ Dasatinib oder Nilotinib, zwei weitere Substanzen aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren, eingesetzt werden. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien ist die jeweilige Vortherapie für eine Therapieentscheidung zu berücksichtigen. Grundsätzlich gilt jedoch, dass CML-Patienten die Teilnahme an klinischen Studien empfohlen werden sollte.

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist durch die Translokation t(9;22)(q34;q11) charakterisiert, die zur Ausbildung des Philadelphia-Chromosoms (Ph) führt. Durch diese Translokation entsteht ein Fusionsgen, das für eine konstitutiv aktivierte Protein-Tyrosinkinase (BCR-ABL) kodiert – ein Enzym das über intrazelluläre Signaltransduktionswege zum einen das Überleben und die Proliferation leukämischer Zellen verbessert, zum anderen deren Apoptose verhindert [11]. Ziel der CML-Therapie ist es, wenn immer möglich, nicht nur eine hämatologische, sondern auch eine komplette zytogenetische Remission zu erreichen. So sollen also zum einen die Blutbildparameter normalisiert und zum anderen die Ph-positiven Knochenmarkzellen eliminiert werden [23]. Die möglichen, aber sehr komplexen Therapiestrategien verlangen zunächst eine sorgfältige Planung unmittelbar nach der Diagnose der Erkrankung, am besten in einem hämatologischen Zentrum. Im Anschluss daran können die empfohlenen Therapiemaßnahmen durchaus in einer niedergelassenen internistischen oder hämatologischen Praxis weitergeführt werden. Primäre Therapieoption ist inzwischen die medikamentöse Behandlung mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib. Bei Hochrisikopatienten kann eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden, dann nämlich, wenn sie nur ein sehr niedriges Transplantationsrisiko aufweisen. Aber auch bei Imatinibunverträglichkeit oder -resistenz sollte die Knochenmarktransplantation diskutiert werden. Interferon- α wiederum eignet sich als weiterführende Monotherapie oder auch in Kombina-

tion mit Hydroxyurea oder Cytosin-Arabinosid (ARAC; Interferon, IFN) bei Patienten, die unter diesem Therapieregime eine komplette zytogenetische Remission erreicht haben (siehe Tab. 1).

Chronische Phase**● Busulfan und Hydroxyurea sind als alleinige Erstlinientherapie obsolet**

In den 1980er-Jahren waren Busulfan und Hydroxyurea die Standardtherapie bei chronischer myeloischer Leukämie. Diese wurde im weiteren Verlauf durch Interferon- α abgelöst bzw. ergänzt [6]. Busulfan ist Hydroxyurea hinsichtlich des Überlebens unterlegen, außerdem kann es unvorhersehbare Myelosuppressionen und Organfibrosen verursachen [9]. Dementsprechend ist Busulfan als primäre Therapie einer chronischen myeloischen Leukämie heute nicht mehr indiziert. Auch Hydroxyurea sollte heute nicht mehr als Monotherapie bei der chronischen myeloischen Leukämie eingesetzt werden [9]. Zwar führt der Wirkstoff rasch zum Abfall von Leukämiezellen, erlaubt eine gute Kontrolle der Blutwerte und führt bei 50–80 % der Behandelten zu einer hämatologischen Remission. Zytogenetische Remissionen sind jedoch selten. Zudem kann die Substanz den natürlichen Krankheitsverlauf nur wenig beeinflussen [9].

● Interferon- α – besser, aber nicht gut genug

Interferon- α wiederum ist zwar hinsichtlich Remissionsrate und Gesamtüberleben (8,5 %) einer Therapie mit Hydroxyurea überlegen [9, 25]. Immerhin ist unter einer Therapie mit Interferon- α bei 5–20 % der CML-Patienten eine komplette zyto-

genetische Remission möglich. Diese ist aber leider in vielen Fällen mit erheblichen, zumeist grippeähnlichen Nebenwirkungen assoziiert [23]. Kombiniert man Interferon- α mit Hydroxyurea lässt sich die Überlebenszeit der Patienten im Vergleich zu einer Monotherapie mit Hydroxyurea verbessern [14].

● Allogene Transplantation ist potenziell kurativ, birgt aber ein hohes Mortalitätsrisiko

Die bislang einzige kurative Therapieoption bei chronischer myeloischer Leukämie ist die allogene Transplantation. Sie ist allerdings mit einer nicht unerheblichen Mortalität (5–50 %) assoziiert. So leben fünf Jahre nach der Knochenmarktransplantation noch etwa 60 % der Patienten [6, 9]. Heute – in der „Imatinib-Ära“ – kann keine generelle Empfehlung mehr zur allogenen Transplantation als Erstlinientherapie gegeben werden [13]. Zu überzeugend sind die Behandlungsergebnisse mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib. Allerdings bleibt die Knochenmarktransplantation bei Imatinibunverträglichkeit oder -resistenz eine mögliche Therapieoption, und sie sollte zudem bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien angestrebt werden.

● Tyrosinkinaseinhibitoren sind heute der Standard

Die Entdeckung der BCR-ABL-vermittelten Pathogenese schuf die Voraussetzung zur Entwicklung spezifisch wirksamer Substanzen, die gegen die BCR-ABL-Tyrosinkinase gerichtet sind [4]. Seit der Einführung dieser spezifischen Tyrosinkinaseinhibitoren hat sich die Therapie der chronischen myeloischen Leukämie dann auch

entscheidend geändert und verbessert [13, 23]. Diese zielgerichtete molekulare Therapie war übrigens die erste rational entwickelte Therapie gegen eine maligne humane Erkrankung [1, 16]. Der wichtigste Vertreter der spezifischen Tyrosinkinaseinhibitoren ist Imatinib, das selektiv die ABL-, BCR-ABL- und einige andere Tyrosinkinasen hemmt. Es ist besonders in der chronischen Phase der Erkrankung wirksam: In dieser Situation kann Imatinib als Erstlinientherapie immerhin bei 70–80 % der Patienten zytogenetische und bei mehr als 90 % der Betroffenen hämatologische Remissionen erzeugen. Imatinib gilt derzeit daher als Standard für die Therapie der chronischen myeloischen Leukämie in chronischer Phase [5, 13, 23]. Generell wird die Behandlung mit diesem Tyrosinkinaseinhibitor gut vertragen. Nebenwirkungen sind meist nur mäßig bis gering ausgeprägt und bestehen aus oberflächlichen Ödemen, Übelkeit und Muskelkrämpfen [5].

Resistenz gegen Imatinib**● Primäre und sekundäre Resistenz – Was steckt dahinter?**

Bei einigen Patienten führt die Behandlung mit Imatinib nicht zum gewünschten Erfolg. In diesen Fällen besteht eine sogenannte Imatinibresistenz, die im Wesentlichen folgende Gründe haben kann:

- Bei einer primären oder intrinsischen Resistenz besteht die Wirkungslosigkeit bereits bei Therapiebeginn.
- Ist die Behandlung initial erfolgreich und tritt der Wirkungsverlust erst unter der Therapie auf, spricht man von sekundärer Resistenz. Eine sekundäre Resistenz entsteht durch die Expansion eines Klon von CML-Zellen mit Mutationen in der Kinasedomäne, sodass diese Zellen die Wirkung von Imatinib unterlaufen oder die Substanz nicht mehr an die Kinase binden kann [17]. Andere Resistenzmechanismen beruhen auf einer Überexpression des sogenannten Philadelphia-Chromosoms BCR-ABL und Resistenzgenen gegen Zytostatika [28]. Es können aber auch zusätzliche zytogenetische Aberrationen in Ph-positiven Zellen bestehen [17]. Das European LeukemiaNet hat 2006 Kriterien zur Resistenz (Therapieversagen, suboptimales Ansprechen, Warnung) definiert [2, 16] und alternative Therapieoptionen in dieser Situation empfohlen.

● Therapiestrategien bei Imatinibresistenz

Prinzipiell ist eine Verdopplung der Imatinibdosis auf 300 oder 400 mg zweimal täglich eine mögliche Therapieoption bei (primär oder sekundär

imatinibresistenten Patienten. Denn damit lassen sich, so eine Studie mit 54 Patienten, hämatologische Remissionen bei 65 % und zytogenetische Remissionen bei 56 % der Betroffenen erreichen [24].

Für Patienten mit fortgeschrittener chronischer myeloischer Leukämie, die entweder eine Imatinibresistenz aufweisen oder dieses „Standardmedikament“ nicht vertragen, ist inzwischen auch der neue Kinaseinhibitor Dasatinib zugelassen [19, 20]. Dabei hat sich eine einmal tägliche Gabe von 100 mg als die Dosierung mit dem besten Nutzen-Risiko-Verhältnis etabliert [30]. 90 % der Patienten erreichten darunter eine komplette Remission, die gefürchtete Nebenwirkung eines Pleuraergusses (WHO III-IV) trat aufgrund dieser Behandlung nur bei 7 % der Behandelten auf, während unter der bisher empfohlenen Dasatinib-Standarddosierung (140 mg) immerhin 16 % der Patienten betroffen waren [20]. Mit Nilotinib (AMN107) steht seit 1.1.2008 in Deutschland ein weiterer Tyrosinkinaseinhibitor zur Verfügung, in der Schweiz ist die Substanz bereits seit Juli 2007 zugelassen. Nilotinib (2 x 400 mg) ist bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie indiziert, wenn sie imatinibresistent sind oder Imatinib nicht vertragen. Der chemisch dem Imatinib sehr ähnliche Wirkstoff hemmt zusätzlich zur Aktivität der BCR-ABL-Kinase auch weitere onkogene Kinasen. Bisherige klinische Daten dokumentieren, dass Nilotinib eine selektivere und potentere Substanz gegen die BCR-ABL-Kinase ist als Imatinib.

Im Allgemeinen haben die Patienten Nilotinib im Rahmen der klinischen Studien gut vertragen, auch wenn Imatinib wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden musste. Folgende unerwünschte Wirkungen unter einer Nilotinibtherapie sind derzeit bekannt:

- Neutropenie
- Thrombopenie
- Erhöhung von Leberwerten und des Blutzuckers.

Mit Vorsicht sollte Nilotinib bei Patienten eingesetzt werden, die EKG-Veränderungen (QT-Verlängerung) zeigen oder Antiarrhythmika einnehmen. Im Gegensatz zu Imatinib treten Flüssigkeitsretentionen seltener auf [22].

● Weitere Substanzen zur CML-Therapie sind in der Pipeline

Neben Dasatinib und Nilotinib, deren Langzeitwirksamkeit und Langzeitverträglichkeit allerdings noch überprüft werden muss [19], befinden sich derzeit weitere Src/Abi-Kinaseinhibitoren und auch Farnesyltransferaseinhibitoren in Entwicklung [29]. So scheint zum Beispiel

Tab. 1 Erfolg wichtiger Therapiemodalitäten

		komplette hämatologische Remission (%)	komplette zytogenetische Remission (%)	Fünf-Jahres-Gesamtüberleben (%)	Literatur
CML-CP	Imatinib (1 st line)	97	82	93	(5)
	Nilotinib* (2 nd line)	74	31		(22)
	Dasatinib* (2 nd line)	93	52		(20)
	Interferon- α	bis 80	5–20	55	(6, 15)
	Interferon- α + Hydroxyurea	59	12	52	(14)
	(Hydroxyurea)	50–80	selten	< 10	(9)
	allogene Transplantation	–	–	60	(9)
CML-AP	Imatinib	82	43	53 (4 Jahre)	(21)
	Dasatinib	39	24	–	(12)
CML-BC	Imatinib	14	7	–	(17)
	Imatinib + Cytarabin	47	15	–	(26)
	Dasatinib	24	27	–	(3)

CP = chronische Phase; AP = akzelerierte Phase; BC = Blastenkrise; * bei Imatinibresistenz oder -unverträglichkeit zugelassen

Bosutinib (SKI-606) bei chronischer myeloischer Leukämie oder auch bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) mit Philadelphia-Chromosom mit Erfolgsraten von 85 % sehr gut wirksam zu sein. Häufigste unerwünschte Wirkungen dieser Substanz sind gastrointestinale Beschwerden [8]. All diese Inhibitoren sind jedoch nicht wirksam, wenn im BCR-ABL-Gen eine T315I-Mutation vorliegt. In dieser Situation werden derzeit zwei Substanzen in Phase-I/II-Studien geprüft: Neben dem Aurora-Kinase-Inhibitor MK-0457 [10] ist auch Homoharringtonin, ein Inhibitor von Transkription und Translation, in der Lage, die Therapieresistenz solcher Leukämiezellen zu durchbrechen [27].

Bei fortgeschrittener CML Vortherapie berücksichtigen!

Die akzelerierte Phase der chronischen myeloischen Leukämie entwickelt sich nach Jahren der chronischen Phase und ist durch eine Zunahme von Splenomegalie, Leukozytose, Blasten (10–30 %), Basophile über 20 %, Thrombopenie und eine klonale Evolution gekennzeichnet [23]. Schreitet die Erkrankung noch weiter fort und beträgt der Anteil der unreifen Leukämiezellen, der sogenannten Blasten, über 30 %, spricht man von einer Blastenkrise, in der das mediane Überleben der Patienten nur wenige Monate beträgt [23]. Außerdem finden sich insbesondere im Verlauf einer solchen Blastenkrise bei bis zu zwei Dritteln der Patienten zusätzliche genetische Aberrationen.

● Akzelerierte Phase: Von Imatinib bis zur Stammzelltransplantation

Die empfohlene Therapie in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien hängt von der Vortherapie ab. Zum Beispiel wird in der akzelerierten Phase für imatinibnaive Patienten Imatinib in einer Dosierung von 600 mg täglich empfohlen – ein Therapieansatz, der bei 17 % der Patienten eine komplette zytogenetische Remission vermittelt. Alternativ eignet sich der Einsatz von Dasatinib, das bei 39 % der Patienten eine komplette hämatologische und bei 24 % eine komplette zytogenetische Remission erreicht [12]. Der Einsatz von Interferon- α dagegen ist in der fortgeschrittenen Phase der Erkrankung wenig effektiv und kann daher nicht empfohlen werden [18]. Dagegen muss in dieser Phase der CML-Erkrankung immer die Möglichkeit der allogenen Transplantation ins Auge gefasst werden.

● Unterschiedliche Therapieoptionen in der Blastenkrise

In der Blastenkrise kann bei Patienten, die noch nicht mit Imatinib behandelt wurden, die Gabe dieses Tyrosinkinaseinhibitors bei 7 % der Patienten eine komplette zytogenetische Remission vermitteln [18]. Imatinibvorbehandelte Patienten wiederum können in dieser Situation von einer Dasatinibtherapie profitieren und eine komplette

hämatologische und zytogenetische Remission erreichen [3].

Alternativ zu einer Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren kann wie bei einer akuten Leukämie auch eine Kombinationschemotherapie eingeleitet werden. Von einem solchen Therapieversuch profitieren immerhin 10–20 % der Patienten, die in eine zweite chronische Phase gelangen [7, 18]. Um die Behandlung noch zu intensivieren, können – basierend auf pharmakologischen Tests – auch Chemotherapiekombinationen eingesetzt werden, die mit Imatinib synergistisch wirken. Auch damit scheint es in einigen Fällen möglich zu sein, Patienten in myeloischer Blastenkrise in eine Remission zu bringen, sodass sie schließlich erfolgreich einer allogenen Transplantation zugeführt werden können [7, 31].

Gelingt es, bei den Patienten durch eine der oben genannten Therapievarianten eine zytogenetische Remission zu erreichen, erzielt eine konsekutive allogene Stammzelltransplantation nach drei Jahren ein Gesamtüberleben von 81 % [32].

Andreas Willer, Stefan Fruehauf
Hämatologie und Internistische Onkologie, Zentrum für Tumordiagnostik und -therapie, Paracelsus-Klinik, Osnabrück (Ärztliche Leiter: PD Dr. A. Willer, Prof. Dr. S. Fruehauf)

Literatur

- Alvarez RH, Kantarjian H, Cortes JE. The biology of chronic myelogenous leukemia: implications for imatinib therapy. *Semin Hematol* 2007; 44:
- Baccarani M, Saglio G, Goldman J. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809–1820
- Cortes J, Rousselot P, Kim DW. et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007; 109: 3207–3213
- Druker BJ. Imatinib as paradigm of targeted therapies. *Adv Cancer Res* 2004; 91: 1–30
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG. et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408–2417
- Frame D. Chronic myeloid leukemia: standard treatment options. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 21–22
- Fruehauf S, Topaly J, Buss EC. et al. Imatinib combined with mitoxantrone/etoposide and cytarabine is an effective induction therapy for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Cancer* 2007; 109: 1543–1549
- Gambacorti-Passerini C, Brümmerdorf T, Kantarjian H. et al. Bosutinib (SKI-606) exhibits clinical activity in patients with Philadelphia chromo-

some positive CML or ALL who failed Imatinib. *ASCO* 2007

9 Garcia-Manero G, Talpaz M, Kantarjian HM. Current therapy of chronic myelogenous leukemia. *Intern Med* 2002; 41: 254–264

10 Giles FJ, Cortes J, Jones D. et al. MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphocytic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation. *Blood* 2007; 109: 500–502

11 Goldman JM, Melo J. Chronic myeloid leukaemia - advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003; 349: 1451–1464

12 Guilhot F, Apperley J, Kim DW. et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007; 109: 4143–4150

13 Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M. et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 4686–4692

14 Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M. et al. Randomized comparison of interferon alpha and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II): prolongation of survival by the combination of interferon alpha and hydroxyurea. *Leukemia* 2003; 17: 1529–1537

15 Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J. et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood* 1994; 84: 4064–4077

16 Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. European Leukemia Net. Chronic myeloid leukemia. *Lancet* 2007; 370: 342–350

17 Hochhaus A. Chronic myelogenous leukemia (CML): resistance to tyrosine kinase inhibitors. *Ann Oncol* 2006; 17:

18 Hochhaus A, Berger U, Hehlmann R. Chronische myeloische Leukämie - Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. Bremen, London, Boston: UNI-MED Verlag 2004

19 Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H. Dasatinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive leukaemias. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 679–687

20 Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N. et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007; 109: 5143–5150

21 Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S. et al. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukaemia - comparison with historic experience. *Cancer* 2005; 103: 2099–2108

22 Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N. et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromo-

Algorithmus zum praktischen Vorgehen

Erstdiagnose: myeloproliferative Erkrankung, Verdacht auf CML

- Blutbildkontrolle, Harnsäure, Knochenmarkaspiration und -biopsie
- Anforderung einer Zytogenetik aus Knochenmark und Charakterisierung des BCR/ABL-Fusionstranskriptes mit PCR
- Diagnose einer Ph/BCR-ABL-positiven CML
- bei symptomatischen Patienten oder einer Leukozytenzahl über $200 \times 10^9/l$: Beginn einer Therapie mit Hydroxyurea, bei gleichzeitiger Allopurinol- und/oder Natriumbikarbonatprophylaxe, um eine Uratnieren zu vermeiden
- Bestimmung des Prognosescores zur medikamentösen Therapie (hämatologisches Zentrum)
- kommt eine allogene Stammzelltransplantation infrage? Abschätzung des Transplantationsrisikos

erste Entscheidung: primäre allogene Stammzelltransplantation oder spätere Transplantation bei suboptimalem Erfolg der medikamentösen Therapie?

- Einleitung der medikamentösen Therapie
- Studienteilnahme?
 - ja → Imatinib 400 versus 800 mg, Imatinib/Interferon- α -Kombination (CML-Studie IV, s. a. www.kompetenznetz-leukaemie.de)
 - nein → Imatinib 400 mg/Tag
- Verlaufskontrolle, Beurteilung des Therapieerfolgs
- bei suboptimalem oder ausbleibendem Erfolg (s. o.)

zweite Entscheidung: sekundäre allogene Stammzelltransplantation oder medikamentöse Sekundärtherapie?

- Studien zur Therapieoptimierung (jeweils aktueller Stand unter www.kompetenznetz-leukaemie.de), zum Beispiel
 - Kombination von Imatinib mit RAD100
 - neuer Tyrosinkinaseinhibitor (SKI)
 - andere Therapieprinzipien (LBH)
- bei Imatinibresistenz (s. o.) oder Imatinibunverträglichkeit (Tab. 1):
 - Dosiserhöhung von Imatinib (600–800 mg/Tag)
 - allogene Stammzelltransplantation bei geeigneten Patienten mit Spender
 - neue Tyrosinkinaseinhibitoren (z. B. Dasatinib, Nilotinib)
 - ansonsten: palliative Therapie mit Hydroxyurea und/oder Interferon- α

adaptiert nach [16]

mosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007; 22:

23 Kantarjian HM, Talpaz M, Giles F. et al. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukaemia and imatinib resistance. *Ann Intern Med* 2006; 145: 913–923

24 Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S. et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukaemia. *Blood* 2003; 101: 473–475

25 Hydroxyurea versus busulphan for chronic myeloid leukaemia: an individual patient data meta-analysis of three randomized trials. *Br J Haematol* 2000; 110: 573–576

26 Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Garcia-Manero G. et al. A pilot study of imatinib, low-dose cytarabine and idarubicin for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast phase. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 283–289

27 Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Garcia-Manero G. et al. Phase I/II study of subcutaneous homoharringtonine in patients with chronic myeloid leukemia who have failed prior therapy. *Cancer* 2007; 109: 248–255

28 Radujkovic A, Schad M, Topaly J. et al. Synergistic activity of imatinib and 17-AAG in imatinib-resistant CML cells overexpressing BCR-ABL-Inhibition of P-glycoprotein function by 17-AAG. *Leukemia* 2005; 19: 1198–1206

29 Radujkovic A, Topaly J, Fruehauf S, Zeller WJ. Combination treatment of imatinib-sensitive and -resistant BCR-ABL-positive CML cells with imatinib and farnesyltransferase inhibitors. *Anticancer Res* 2006; 26: 2169–2177

30 Shah NP, Kim DW, Kantarjian HM. et al. Dasatinib 50 mg or 70 mg BID compared to 100 mg or 140 mg QD in patients with CML in chronic phase (CP) who are resistant to or intolerant to imatinib: One-year results of CA180034. *ASCO* 2007

31 Topaly J, Zeller WJ, Fruehauf S. Combination therapy with imatinib mesylate (ST1571): synopsis of in vitro studies. *Br J Haematol* 2002; 119: 3–14

32 Weisser M, Schleuning M, Haferlach C. et al. Allogeneic stem-cell transplantation provides excellent results in advanced stage chronic myeloid leukemia with major cytogenetic response to pre-transplant imatinib therapy. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 295–301

Korrespondenz

PD Dr. Andreas Willer
Zentrum für Tumordiagnostik und -therapie Paracelsus-Klinik
Am Natruper Holz 69
49076 Osnabrück
Email: andreas.willer@pk-mx.de

Der Artikel ist erstmals erschienen im *Kliniker* (Kliniker 2007; 36 (10): 580–584) und wurde für BDI aktuell von den Autoren auf den aktuellen Stand gebracht. Alle Rechte vorbehalten.

Wertigkeit der kardialen Magnetresonanztomographie

Diagnostik der akuten Myokarditis

Eine Myokarditis ist definitionsgemäß ein sich herdförmig oder diffus ausbreitender, akuter oder chronisch rezidivierender Entzündungsprozess, der mikroskopisch durch lymphozytäre und mononukleäre Zellinfiltrate mit oder ohne begleitende Myozytolyse gekennzeichnet ist [3, 9, 22]. Die Diagnose der Myokarditis ist aufgrund der heterogenen und teilweise unspezifischen klinischen Präsentation schwierig. Die Häufigkeit beträgt nach unselektionierten Autopsiestudien zwischen 1 %–10 %, sowie 5 %–12 % in Autopsien bei ungeklärtem plötzlichem Herztod [9]. Die Prävalenz der biopsisch gesicherten Myokarditis variiert zwischen 9 % und 78 % – je nach klinischem Bild, Zeitpunkt der Biopsieentnahme, den histologischen bzw. immunhistologischen Kriterien einer Myokarditis und der möglichen fokalen Natur des entzündlichen Herzmuskelprozesses [9]. Berücksichtigt man im klinischen Alltag alle diejenigen Fälle mit neu aufgetretenen unklaren Rhythmusstörungen, Kontraktionsstörungen des linken Ventrikels, fluktuierenden EKG-Veränderungen oder einer Herzvergrößerung, so muss das Krankheitsbild der akuten Myokarditis häufig in die Differenzialdiagnostik mit einbezogen werden. Eine ätiologische Diagnose ist aufgrund möglicher schwerwiegender Verläufe (z.B. eine dilatative Verlaufsform mit Herzinsuffizienz oder eine arrhythmogene vitale Gefährdung) wünschenswert.

Die häufigste Ursache inflammatorischer Herzerkrankungen in Europa ist die viral induzierte Myokarditis [9]. Während in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts vorwiegend Adeno- und Enteroviren vorherrschten, werden heute auch Parvovirus B19 (PVB19) und Humanes Herpesvirus 6 (HHV6) in klinisch symptomatischen Myokarditiden in Deutschland am häufigsten nachgewiesen [15, 20, 24].

● Diagnostische Limitationen

Erschwert wird die Diagnostik durch eine unzureichende Sensitivität bzw. Spezifität der bislang verwendeten Methoden [18, 26]. Neben dem Nachweis von EKG-Veränderungen kann ein positiver Troponin-Test auf myokardiale Zellnekrosen hinweisen (Sensitivität 34 %, Spezifität 89 %) [18]. Einer Indium-111-Antimyosin-Szintigrafie (Sensitivität 85–91 %, Spezifität 34–53 %) kommt eher ein hoher negativer prädiktiver Aussagewert zu [18, 26]. Echokardiografische Befunde wie eine passagere myokardiale Wandverdickung im Sinne eines Ödemkorrelates, eine Zunahme der diastolischen links- oder rechtsventrikulären Diameter, Veränderungen der Wandgeschwindigkeiten im „Tissue-Doppler-Imaging“ oder eine Perikardergussbildung sind nicht spezifisch und im diagnostischen und klinischen Kontext nur als richtungweisend einzuordnen [26]. Die Endomyokardbiopsie (EMB) ermöglicht neben der Analyse lymphozytärer Infiltrate und Nekrosen von Myozyten anhand der Dallas-Kriterien [3] sowie nach den Kriterien der World Heart Federation (WHF) Task Force [22] zunehmend auch immunhistologische und molekularpathologische Untersuchungen zwecks Nachweis und Charakterisierung des Erregers bzw. der Infiltrate. Empfohlen wird

die EMB in Fällen eines dringlichen Verdachtes auf eine akute oder chronische Myokarditis mit progredienter Herzinsuffizienz trotz adäquater Herzinsuffizienztherapie [25]. Allerdings ist die EMB bei hoher Spezifität durch eine niedrige Sensitivität (10–22 %) limitiert [5, 11], die sich durch die regional unterschiedliche Myokardbeteiligung der Myokarditis und den hieraus resultierenden Probeentnahmefehler („Sampling error“) erklärt [11]. Um die Sensitivität auf 80 % zu erhöhen, sind theoretisch zudem ca. 17 rechtsventrikuläre Biopsien erforderlich [11]. Aufgrund des „Sampling errors“ und der teilweise bestehenden Zurückhaltung wird daher die definitive histologische und molekularpathologische Diagnose der Myokarditis häufig nicht erzielt. Ein nicht-invasives Verfahren kann zwar aufgrund der hohen Spontanheilungsrate nachträglich gerechtfertigt sein [6], eine EMB-begründete Diagnose ist allerdings bei den genannten Patienten mit einer prognostisch relevanten Gefährdung durch eine progrediente, potenziell arrhythmogen bedeutsame Herzinsuffizienz einzufordern. Es besteht die Möglichkeit einer spezifischen therapeutischen Intervention wie beispielsweise einer Corticosteroidtherapie bei Riesenzellmyokarditis und Hypersensitivitätsmyokarditis sowie einer Studien-integrierten antiviralen [13] oder immunsupprimierenden Therapie bei Nachweis einer myokardialen Entzündung mit bzw. ohne Viruspersistenz. Klinisches Ziel der Diagnostik ist deshalb die valide Diagnose der akuten Myokarditis, die differenzialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Erkrankungen mit jeweils vergleichbarer Symptomatik, wobei das Spektrum sich zwischen unspezifischen Beschwer-

den und Infarkt-ähnlichen Symptomen erstreckt, sowie die Verlaufskontrolle zur Abschätzung der Krankheitsaktivität. Klinisches Ziel ist insbesondere die Identifikation prognostisch gefährdeter Myokarditis-Patienten mit einem progredienten Krankheitsverlauf. Diese sollten optimalerweise einer spezifischen, durch den EMB-Befund begründeten Therapie unterzogen werden.

kurzgefasst

Aufgrund der vielfältigen klinischen Präsentationsmöglichkeiten sowie der eingeschränkten Spezifität bzw. Sensitivität der bisherigen Methoden ist die Diagnostik der akuten Myokarditis erschwert. Die Identifikation prognostisch gefährdeter Patienten ist anzustreben.

● Kardiale Magnet-Resonanztomografie

Die kardiale Magnet-Resonanztomografie (MRT) eröffnet für die Diagnostik der Myokarditis neue Perspektiven. Derzeit beinhaltet die mittels 1,5 Tesla-Scannern durchgeführte kardielle MRT-Untersuchung moderne Cine-Sequenzen mit hohem Auflösungsvermögen zur Bewegungs- und Funktionsanalyse des Herzens in definierten wie auch frei variierbaren longitudinalen und axialen Schnittebenen, Ödemsequenzen, volumetrische Analysen des rechten und linken Ventrikels sowie die Gadolinium-Kontrastmittelgabe zur Bestimmung des Kontrastmittelverhaltens im Myokard („early und late enhancement“). Zudem ermöglicht eine transversale Thorax-MRT-Aquisition (transversale HASTE: half-fourier-single-shot-turbo-Spinsequenz) die orientierende Beurteilung der Thoraxorgane beispielsweise auch in Hinblick auf pulmonale Infiltrate oder einen Pleurerguss. Eine komplette kardielle MRT-Untersuchung dauert ca. 30 Minuten und ist zur Verlaufskontrolle aufgrund der fehlenden Röntgenstrahlenexposition mehrfach anwendbar.

● Gewebedifferenzierung in der MRT bei Myokarditis

Bei einer Myokarditis kommt es infolge einer inflammatorischen Reaktion auf ein virales Agens zu ver-

mehrter vaskulärer Permeabilität mit Hyperämie und Gewebeödem sowie zu lokaler Zell-Nekrose [17]. Entsprechend dem vielfältigen klinischen Bild können auch die Gewebeveränderungen unterschiedlich ausgeprägt sein, zeitlich einen unterschiedlichen Verlauf zeigen und daher ein unterschiedliches bildgebendes Korrelat in der kardialen MRT aufweisen. Eine Differenzierung von verschiedenen Gewebeeigenschaften bzw. Krankheitsphasen-abhängigen Gewebeständen wird in der kardialen MRT durch Anwendung verschiedener Techniken angestrebt (siehe Tab. 1). Hierzu werden verschiedene Relaxationszeiten nach einem magnetischen Hochfrequenzimpuls genutzt. Die T2-Relaxation (T2-Wichtung) wird hierbei zum Nachweis vermehrten, im Bild dann signalreichen Gewebewassers (Ödem) verwendet (siehe Abb. 1). Da in der T2-Wichtung auch Fettgewebe intermediär signalintens ist, wird durch einen Inversionspuls (IR) zum Zeitpunkt der Signalauslese Fettgewebe hypointens dargestellt. Die Inversionszeit wird von modernen Sequenzen automatisch vorgenommen. Abdel-Aty et al. [2] beschreiben bei 23 von 25 Patienten mit Verdacht auf Myokarditis im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine höhere Signalintensität des Myokards im Vergleich zum Skelettmuskel als Ödemkorrelat mit einer positiven Korrelation zu Troponin als myokardiales Verletzungsmarker (Sensitivität 84 %, Spezifität 74 % bei einem „cutoff-Wert“ von 1,9). Bei 21 von 25 der Studienpatienten wurde eine stenosierende KHK invasiv ausgeschlossen. Eine EMB-basierte Diagnose der Myokarditis erfolgte allerdings nicht. Bei einem Teil der Patienten zeigten sich fokale transmurale oder subepikardiale, jedoch nicht subendokardiale Areale mit einer vermehrten T2-Signalintensität. Vor und rasch nach intravenöser Applikation extrazellulären Gadolinium-basierten Kontrastmittels (KM) (0,1 mmol/kg KG) wird mittels einer T1-gewichteten Spin-Echo-Sequenz die KM-Anreicherung als Ausdruck einer vermehrten kapillären Permeabilität und Hyperämie im Myokard („early enhancement“) bestimmt. Diese variiert je nach Ausmaß der Entzündungsreaktion und ändert sich in Abhängigkeit des Krankheitsverlaufes. Friedrich et al. [10] dokumentieren bei 44 Patienten mit Verdacht auf akute Myokarditis in konsekutiven MRT-Untersuchungen binnen 12 Wochen nach Symptombeginn den Verlauf myokarditischer Läsionen. Hierbei zeigte sich ein fokales Kontrastmittel-Enhancement an Tag 2 nach Symptombeginn, eine zunehmend diffuse myokardiale Beteiligung an Tag 7, die 2–4 Wochen persistierte und nach 12 Wochen auf das Niveau der Signalintensität der Kontrollgruppe zurückkehrte. In der oben zitierten Studie wiesen Abdel-Aty et al. [2] eine vermehrte myokardiale Signalintensität im Vergleich zum Skelettmuskel nach Kontrastmittelga-

be nach (Sensitivität 80 %, Spezifität 68 % bei einem „cutoff“-Wert von 4,0). Sie schränken allerdings ein, dass der Vergleich zur KM-Anreicherung im Skelettmuskel als Hyperämiekorrelat durch eine nicht ausschließende Mitbeteiligung des Skelettmuskels im Rahmen einer systemischen Reaktion eingeschränkt sein kann. Mittels neuer Inversions-Recovery-Gradientenechosequenzen (IR-GRE) wiesen Mahrholdt et al. [19] bei 88 % der Patienten mit Verdacht auf Myokarditis fokale, subepikardiale, vorwiegend in der lateralen LV-Wand lokalisierte Kontrastmittelanreicherungen nach. Bei 19 von 21 biopsierten Patienten bei einer Gesamtstudienzahl von 32 Patienten konnte in der EMB eine aktive Myokarditis nachgewiesen werden, bei 12 der Patienten wurde PVB19 und bei 6 Patienten HHV 6 als potenzieller Erreger gefunden.

Die Darstellung myokardialer Zellnekrosen ist mittels Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) möglich [27]. Gadolinium kann als extrazelluläres KM intakte myokardiale Zellmembranen nicht penetrieren, wird aus gesundem Myokard ausgewaschen und akkumuliert daher nur bei myokardialen Zellschäden in den geschädigten Myozyten. Neben dem Nachweis einer solchen akuten myokardialen Zellschädigung ist ein LGE zudem bei einer Vergrößerung des Extrazellulärraumes nachweisbar wie im Falle einer myokardialen Narbenbildung, bei der Myozyten durch eine Bindegewebsmatrix mit einem vergrößertem interstitiellem Raum ersetzt werden. Das LGE wird ca. 10 Minuten nach KM-Applikation (0,2 mmol/kg KG Gadolinium-basiertes KM) mit Inversions-Recovery-Gradientenecho-Sequenzen bestimmt (siehe Abb. 1). Dabei werden durch Optimierung der Inversionszeit (200–300 ms) normale Myokardabschnitte hypointens und Areale mit LGE hyperintens dargestellt. Ein LGE kann sowohl Ausdruck einer akuten myokardialen Zellschädigung wie auch einer myokardialen Vernarbung sein. Daher ist der Nachweis eines myokardialen LGE bei Myokarditis abhängig von der Intensität der Erkrankung, möglicherweise bereits erfolgter Reparaturmechanismen und von dem Zeitpunkt der kardialen MRT-Untersuchung. D. h. ob über die Hyperämie hinaus Zellnekrosen aufgetreten sind, ob es zu einer narbigen Defektheilung gekommen ist und in welchem Krankheitsstadium die kardielle MRT erfolgt. Daher besteht die Möglichkeit, eine Hyperämie (T1w-KM-Sequenz) ohne Ödem (T2w-IR-Sequenz) und LGE beispielsweise in einer milden Krankheitsform nachzuweisen. In einem anderen Stadium ist es zusätzlich möglich, ein Ödem in der T2-Wichtung ebenfalls ohne LGE zu demonstrieren und im Falle einer schweren Zellschädigung bei akuter Myokarditis sowohl Ödem, Hyperämie als auch Nekrose (LGE) in der MRT zu visualisieren. Das Bild einer narbigen Abheilung ist durch ein

Tab. 1 Myokardiale Gewebedifferenzierung mittels kardialer MRT.

Myokardiale Gewebeeigenschaft	Verwendete MRT-Sequenz
Ödem	T2w-IR-Sequenz
Hyperämie	T1w-Spin-Echo-Sequenz vor und nach KM Inversions-Recovery Gradientenecho (IR-GRE)
Akute Zellnekrose	Late-Gadolinium-Enhancement und Ödemnachweis
Narbe	Late-Gadolinium-Enhancement ohne Ödemnachweis

positives LGE ohne Ödem oder Hyperämie gekennzeichnet. Als richtungsweisender Befund einer inflammatorischen Myokarderkrankung ist andererseits die auch mögliche komplette Abheilung mit einem in der Verlaufs-MRT-Untersuchung nicht mehr nachweisbaren LGE einzuschätzen. Zusammenfassend variieren daher die in der Literatur angegebenen Zahlen bezüglich eines LGE-Nachweises bei Myokarditis zwischen 44 % und 88 % [2, 19].

kurzgefasst

Die kardiale MRT bei Myokarditis ermöglicht eine differenzierte Analyse myokardialer Gewebeeigenschaften durch Visualisierung von Hyperämie, Ödem, Zellnekrose bzw. myokardialer Narbe. Hierzu werden verschiedene MRT-Sequenzen verwendet.

Optimierung der Diagnostik mittels kardialer MRT

Die Kombination der genannten MRT-Sequenzen sowie die allgemeine optimierte Bildqualität in der MRT-Technik ermöglichen eine verbesserte differenzierte Gewebecharakterisierung des jeweiligen inflammatorischen Stadiums und damit eine verbesserte diagnostische Sicherheit. Abdel-Aty et al. [2] beschrieben bei Patienten mit Verdacht auf akute Myokarditis eine Sensitivität von 76 % und eine Spezifität von 95,5 %, wenn zwei der drei MRT-Kriterien (T2w-IR-Sequenz, T1w-Sequenz vor und nach KM, LGE) positiv sind. Die kardiale Magnetresonanztomografie kann auch zur Unterscheidung akuter von chronischen Gewebsschäden beitragen. Da sowohl die akute Nekrose als auch die chronische myokardiale Zellschädigung mit Narbenbildung mittels LGE nachweisbar sind, kann die T2-gewichtete Sequenz die akute Schädigung durch Ödemnachweis von der chronischen Narbe differenzieren [1].

Wesentlich für die Diagnose der Myokarditis sind Krankheits-assoziierte Muster der Kontrastmittelanreicherung [12]. Bei Myokarditis ist das LGE überwiegend multifokal fleckförmig („patchy pattern“) subepikardial in der Infero-Lateralwand des linken Ventrikels (siehe Abb. 1) oder auch bandförmig intramyokardial im interventrikulären Septum lokalisiert [19, 20]. Im Unterschied hierzu zeigen Patienten mit einer akuten ischämischen Schädigung bei akutem Herzinfarkt einen koronarsegmentbezogenen Defekt, der sich als subendokardial oder transmural lokalisiertes

„Early-“ und „Late Gadolinium Enhancement“ darstellt [16]. Diese Unterscheidung ist insbesondere auch deshalb hilfreich, da die Symptomatik bei akuter Myokarditis mit thorakalen Schmerzen der eines akuten Koronarsyndroms gleichen kann [8, 14, 20]. Das subendokardiale bzw. transmurale LGE ischämischer Genese erklärt sich durch die Anatomie der Koronarien (funktionelle Endgefäße). Ihr Verschluss führt zu einer Nekrose beginnend im subendokardialen Endstromgebiet mit dann gegebenenfalls transmuraler Ausbreitung. Die andererseits häufige subepikardiale Lokalisation des Late-Enhancements bei Myokarditis ist möglicherweise durch die vermehrte entzündliche Aktivität in den subepikardial am meisten vaskularisierten myokardialen Schichten bedingt [16]. Vermutet wird auch eine Beteiligung epikardialer Myokardanteile per continuitatem ausgehend von einer Perikarditis [20, 28]. Bezüglich der häufigen lateralen bzw. interventrikulären septalen linksventrikulären Betonung des LGE bei Myokarditis beschreiben Mahrholdt et al. [20] Erreger-assoziierte Muster des „Late-Gadolinium-Enhancements“. In einem regionalen Kollektiv aus Deutschland wurde hier bei 49 von 87 Patienten mit EMB-gesicherter Myokarditis Parvovirus B19 (PVB19), bei 16 Patienten Humanes Herpesvirus 6 (HHV6) sowie bei 15 Patienten eine Mischinfektion aus PVB19 und HHV6 nachgewiesen. Hierbei wurde das laterale LGE-Verteilungsmuster vorwiegend bei Patienten mit PVB19 und ein intramyokardiales septales Verteilungsmuster bei Patienten mit HHV6 nachgewiesen. Zudem schildern die Autoren Erreger-assoziierte klinische Verläufe. Dabei zeigte sich bei einer PVB19-Myokarditis eher ein plötzlicher Krankheitsbeginn mit Infarkt-ähnlichen Symptomen und eher benignen klinischen Verlauf. Patienten mit einer HHV6-Infektion, insbesondere diejenigen mit einer PVB19/HHV6-Mischinfektion, wiesen eher eine klinische Progression mit Herzinsuffizienz auf. Die pathophysiologischen Zusammenhänge sind bislang nicht eindeutig geklärt. In der Literatur ergeben sich Hinweise auf einen Erregershift mit einem vermehrten bioptischen Nachweis von HHV6 und PVB19 bei Myokarditis in Deutschland [15, 20, 24]. Die kardiale Magnetresonanztomografie ermöglicht zudem eine gezielte Planung der Endomyokardbiopsie. Eine durch den MRT-Befund präzierte, gegebenenfalls auch linksventrikuläre Endomyokardbiopsie im Bereich der betroffenen Segmente, kann den „Sampling error“ verringern und die histologisch-molekularpathologische Diagnostik verbessern [19].

Aufgrund der fehlenden Röntgenstrahlenexposition ist die kardiale MRT zur Verlaufskontrolle geeignet. Veränderungen der Funktions- und Gewebeeigenschaften können dokumentiert und damit die Krankheitsaktivität eingeschätzt werden. Eine komplette Rückbildung akuter

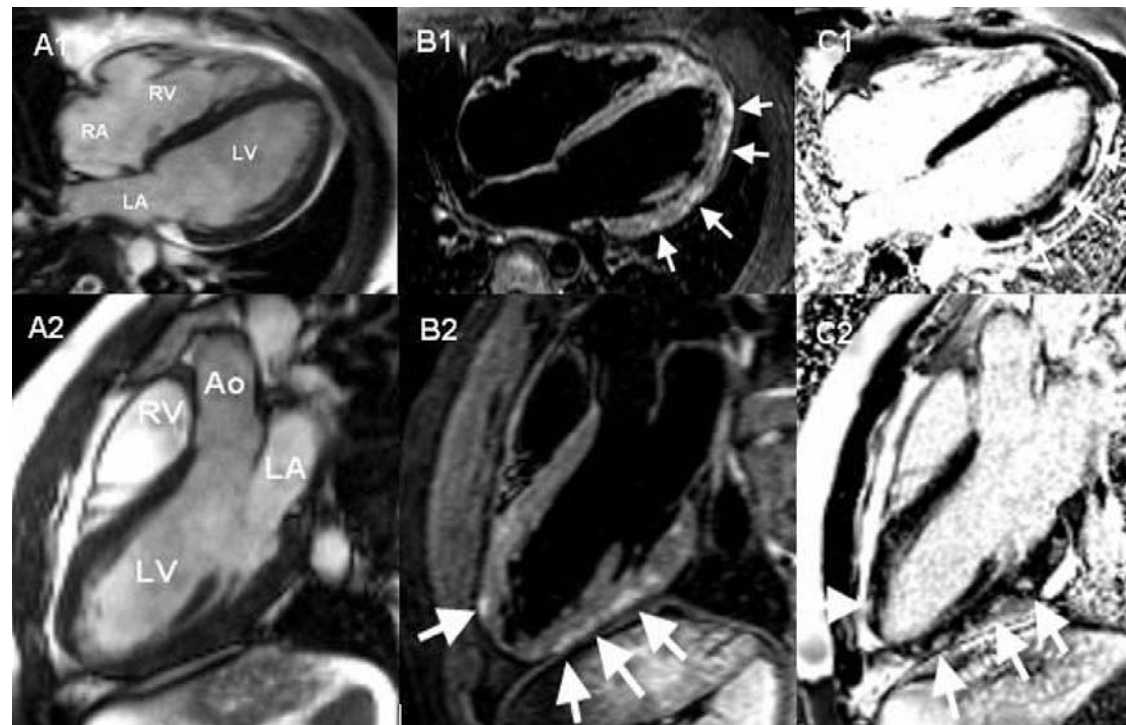


Abb. 1 Kardio-MRT-Sequenzen (Siemens Magnetom Avanto) bei akuter Myokarditis mit Parvovirus B19 (PVB19)-Nachweis in der Endomyokardbiopsie. RA: Rechtes Atrium, RV: Rechter Ventrikel, LA: Linkes Atrium, LV: Linker Ventrikel, Ao: Aorta ascendens, MRT: Magnetresonanztomografie, LVOT: Linksventrikulärer Ausflusstrakt, IR: Inversion-Recovery-Sequenz, LGE: Late Gadolinium Enhancement
A: Cine-Sequenzen zur Funktionsbeurteilung. **A1:** 4-Kammer-Blick. **A2:** 3-Kammer-Blick mit linksventrikulärem Ausflusstrakt (LVOT). **B:** T2-gewichtete IR-Ödemsequenz (IR: Inversion Recovery). Nachweis des überwiegend lateral betonten multifokalen subepikardialen linksventrikulären Ödems („patchy pattern“). **B1:** 4-Kammer-Blick. **B2:** 3-Kammerblick mit LVOT. **C:** Nachweis myokardialer Zellnekrosen, welche sich in der Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenz (LGE) hyperintens subepikardial darstellen. **C1:** 4-Kammer-Blick. **C2:** 3-Kammerblick mit LVOT.

Gewebeveränderungen ist möglich, wobei Mikrovernarbungen infolge des derzeitigen MRT-Auflösungsvermögens möglicherweise nicht erfasst werden [10, 19, 20, 27]. Die akute Myokarditis kann jedoch auch zur dilatativen Kardiomyopathie (DCM) mit Viruspersistenz bzw. autoreaktiven Immunprozessen fortschreiten [6, 9, 21]. Bei DCM findet sich im Unterschied zur ischämischen Kardiomyopathie im MRT vermehrt ein lineares oder fleckiges streifen- bzw. bandförmiges intramyokardiales, z.T. septal betontes LGE („midwall sign“) [12, 23, 27]. Eine Assoziation zwischen dem Nachweis eines solchen „midwall“-LGE und einer aktiven oder Borderline-Myokarditis in der Endomyokardbiopsie konnten De Cobelli et al. [7] bei Patienten mit den Zeichen einer chronischen Myokarditis und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion oder repetitiven ventrikulären Arrhythmien zeigen. Das Vorliegen eines „midwall“-LGEs bei DCM ist möglicherweise im Vergleich zu Patienten mit DCM ohne Late-Enhancement in der MRT-Untersuchung mit einer eingeschränkten Prognose verbunden [4]. Zur besseren Einschätzung des prognostischen Auswertes der kardialen MRT bei akuter Myokarditis bzw. bei Myokarditis-assoziiierter DCM sind weitere Studienergebnisse abzuwarten.

kurzgefasst

Die Kombination verschiedener MRT-Sequenzen verbessert die diagnostische Genauigkeit der kardialen MRT-Untersuchung bei akuter Myokarditis und ermöglicht eine Einschätzung der Krankheitsaktivität sowie des Musters der myokardialen Gewebeschädigung. Die Ausbeute der Endomyokardbiopsie kann mittels der kardialen MRT verbessert werden.

Fazit

Die Diagnostik der akuten Myokarditis ist durch eine unzureichende Sensitivität bzw. Spezifität der bisher verwendeten Methoden limitiert. Die kardiale MRT ermöglicht eine differenzierte Einschätzung der myokardialen Funktions- und Gewebeeigenschaften. Mittels Kombination verschiedener MRT-Sequenzen (T2w-IR-Sequenz zum Ödemnachweis, T1w-Sequenz vor und nach KM-Applikation sowie Late-Gadolinium-Enhancement) können Aktivität und Verlauf der Myokarditis besser eingeschätzt werden. Bei akuter Myokarditis werden in der kardialen MRT vermehrt inferolateral betonte subepikardiale multifokale fleckförmige und septale intramyokardiale Muster der Gewebeschädigung nachgewiesen. Die Ausbeute der EMB bei akuter Myokarditis kann aufgrund der Lokalisationsmöglichkeit der Gewebeläsion mittels der kardialen MRT verbessert werden. Neuere bioptische Untersuchungen zeigen eine Häufung PVB19- und HHV6-induzierter akuter Myokarditiden in Deutschland. Bei chronischer Myokarditis beziehungsweise bei Myokarditis-assoziiierter DCM kann der Nachweis eines LGE prognostische Relevanz besitzen.

M. Wein^{1,2}, R. Banach^{2,3},
 A. Wolf-Pütz^{1,2}, B. Skutta^{2,3},
 B.-E. Strauer², R. M. Klein^{1,2}

¹Abteilung Kardiologie, Augusta-Krankenhaus Düsseldorf
²Arbeitsgruppe kardiale Schnittbildgebung, Augusta-Krankenhaus Düsseldorf in Kooperation mit der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
³Radios, Gemeinschaftspraxis für Radiologie und Nuklearmedizin, Düsseldorf

Autorenklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Beitrag eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Konsequenz für Klinik und Praxis

- Die Myokarditis ist häufig nur ein diagnostischer Oberbegriff ohne meist erregerspezifische und damit möglicherweise prognose- und therapierelevante Differenzierung.
- Klinisches Ziel ist die valide Diagnose der Myokarditis sowie die Identifikation prognostisch gefährdeter Patienten, die einer Endomyokardbiopsie unterzogen werden müssen, um gegebenenfalls eine gezielte Therapie entsprechend der histologischen und molekularpathologischen Diagnose einzuleiten.
- Die kardiale MRT kann dabei hilfreich sein und sollte daher bei klinischem Verdacht auf Myokarditis zur Diagnosestellung und Abschätzung der Krankheitsaktivität in das diagnostische Instrumentarium implementiert werden.

Korrespondenz:

Dr. med. Matthias Wein
 Abteilung Kardiologie, Augusta-Krankenhaus Düsseldorf
 Amalienstrasse 9
 40472 Düsseldorf
 Telefon: 0211/9043-201
 Fax: 0211/9043-209
 Email: wein@vkkd-Kliniken.de

Der Artikel ist erstmals erschienen in der DMW (Dtsch Med Wochenschr 2007; 133: 87–91). Alle Rechte vorbehalten.

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

– Anzeige –

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

Glossar

- DCM** = Dilatative Kardiomyopathie
- EMB** = Endomyokard-Biopsie
- HHV6** = Humanes Herpesvirus 6
- KM** = Kontrastmittel
- LGE** = Late-Gadolinium-Enhancement
- MRT** = Magnetresonanztomografie
- PVB19** = Parvovirus B19
- T1w** = T1-gewichtete MRT-Sequenz
- T2w** = T2-gewichtete MRT-Sequenz

Fortbildungsveranstaltung der Vereinigung der Bayerischen Internisten e. V. in der Tschechischen Ärztesgesellschaft Prag (Purkyně-Gesellschaft)

Grenzüberschreitende Fortbildung

Unter der Leitung von Dr. med. Wolf von Römer, dem 1. Vorsitzenden der Vereinigung der Bayerischen Internisten e. V. und 1. Vizepräsidenten des BDI, fand am 8. Oktober 2007 im Rahmen der von Kollegen Hartmut Stöckle aufgebauten und seit 1993 jährlich durchgeführten Fortbildungsveranstaltung zu aktuellen Themen der Inneren Medizin erneut eine vielbeachtete Fortbildungsveranstaltung zu kardiologischen Themen (Resynchronisationstherapie, KHK) und über Neuroendokrine Tumore statt.

Unter der Präsidentschaft von Prof. Dr. med. Jan Kvasnicka (Karls-Universität Prag) und der Moderation von Kollegen Wolf von Römer wurden die Referate in Deutsch gehalten und gemeinsam mit den tschechischen Kolleginnen und Kollegen die anstehenden Fragen intensiv diskutiert. Bei diesen grenzüberschreitenden Fortbildungsveranstaltungen ist Tradition, dass junge Kolleginnen und Kollegen von den unterschiedlichen bayerischen Universitätsklinikum über aktuelle Themen und Fortschritte der Inneren Medizin referieren. Gleichzeitig wirken Kollegen der Karls-Universität Prag beim jährlich im November stattfindenden Bayerischen Internisten-Kongress mit. Lesen Sie im Folgenden die Kurzfassungen der Referate:

Wer profitiert von der kardialen Resynchronisationstherapie und wie können wir dies im Vorfeld erkennen?

Dr. med. Matthias Wilhelm, Universitätsklinikum Erlangen, Med. Klinik II

Die Herzinsuffizienz als Symptom einer strukturellen Herzerkrankung ist ein häufiges Krankheitsbild. In Europa sind ca. 6,5 Millionen Menschen betroffen. Die Prävalenz beträgt 1–2 % der Gesamtbevölkerung und steigt im Alter >75 Jahre auf über 10 % an. Die Mortalität ist abhängig von der NYHA-Klasse und steigt von 7,5 %/Jahr im Stadium NYHA I auf 47 %/Jahr im Stadium NYHA IV. Nach Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz beträgt die 5-Jahres-Mortalität mehr als 50 % und ist damit höher als bei vielen Krebserkrankungen. Während im NYHA-Stadium II der plötzliche Herztod die häufigste Todesursache ist, versterben im NYHA-Stadium IV die meisten Patienten am myokardialen Pumpversagen. Die Häufigkeit eines Linksschenkelblocks (LSB) nimmt mit der NYHA-Klasse zu und beträgt bei NYHA-IV-Patienten 38 %. Mit steigender QRS-Breite nimmt auch die Mortalität zu.

Der LSB bewirkt aufgrund der asynchronen Kontraktion von Septum und Lateralwand des linken Ventrikels eine Reduktion des Schlagvolumens und eine Zunahme einer vorbestehenden Mitralinsuffizienz. Durch Platzierung einer zusätzlichen Schrittmacherelektrode im Bereich der posterolateralen Wand kann eine Synchronisierung der Ventrikelkontraktion erzielt werden. Während in den Anfängen die Elektrode über eine Thorakotomie eingebracht und epikardial aufgenäht wurde, können aktuell transvenöse Elektroden über den Koronarvenensinus mit gutem

Erfolg in einer posterolateralen Vene platziert werden.

Seit 1999 existieren mehr als 10 randomisierte Multicenterstudien mit kumulativ über 4000 Patienten, die die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) evaluiert haben. Einschlusskriterien in allen Studien war eine strukturelle Herzerkrankung (ischämische oder idiopathische dilatative Kardiomyopathie) mit eingeschränkter LV-Globalfunktion (EF<35 %) im klinischen Beschwerdestadium NYHA II–IV. Als Maß der Asynchronie diente die Breite des QRS-Komplexes (>120–150 ms). Die CARE-HF Studie forderte zusätzliche echokardiographische Asynchroniekriterien. Nur eine Studie schloss Patienten mit Vorhofflimmern ein.

Unter biventrikulärer Stimulation kam es in allen Studien zu einer signifikanten klinischen Verbesserung. Die Änderungen waren im Mittel allerdings nur moderat (Zunahme der Gehstrecke um 40–60m, des VO₂max um 1,0–2,5 ml/kg/min, der Ejektrionsfraktion um 4–8 %). Im Einzelfall zeigten sich jedoch dramatische Verbesserungen um ein bis zwei NYHA-Klassen. Ursächlich für die Unterschiede war eine Nonresponder-Rate von ca. 30 %. Seit 2003 wurden zwei Studien publiziert, die auch eine Reduktion der Mortalität unter biventrikulärer Stimulation nachweisen konnten.

Bei der Patientenauswahl für ein CRT-System müssen klinische, elektrokardiographische und echokardiographische Parameter evaluiert werden, um die Nonrespondderate zu reduzieren. So profitieren Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie und posterolateraler Narbe nicht von einer Stimulation in diesem Bereich. Patienten im NYHA-Stadium II oder mit einem VO₂max von >18 ml/kg/min sind klinisch zu gut, als das eine Verbesserung unter biventrikulärer Stimulation zu erwarten wäre. Die QRS-Breite ist ein unzureichendes Maß für die Bestimmung der mechanischen Asynchronie. Zum einen gibt es Patienten mit LSB ohne mechanische Asynchronie, zum anderen gibt es Patienten mit normalem QRS-Komplex, aber mechanischer Asynchronie. Echokardiographisch kann die intraventrikuläre Asynchronie mit dem Gewebedoppler bestimmt werden. Allerdings gibt es zur Zeit keinen prospektiv evaluierten Parameter, der die Rate an Nonrespondern relevant reduzieren kann. Dieses liegt insbesondere an der hohen Interobserver-Variabilität der Gewebedopplerparameter. Nach der Implantation ist eine echokardiographische Optimierung der AV- und VV-Intervalle des Aggregates

sinnvoll, um den transmitralen Einstrom zu maximieren und die intraventrikuläre Asynchronie zu minimieren.

Trotz o.g. Limitation ist die CRT eine sinnvolle Therapieergänzung für Patienten mit eingeschränkter LV-Globalfunktion (EF<35 %), einer QRS-Breite >120 ms und einer Herzinsuffizienz, die sich trotz optimaler medikamentöser Therapie im klinischen Beschwerdestadium NYHA III–IV befinden.

Die CRT wurde 2005 in die deutschen, europäischen und amerikanischen Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz aufgenommen.

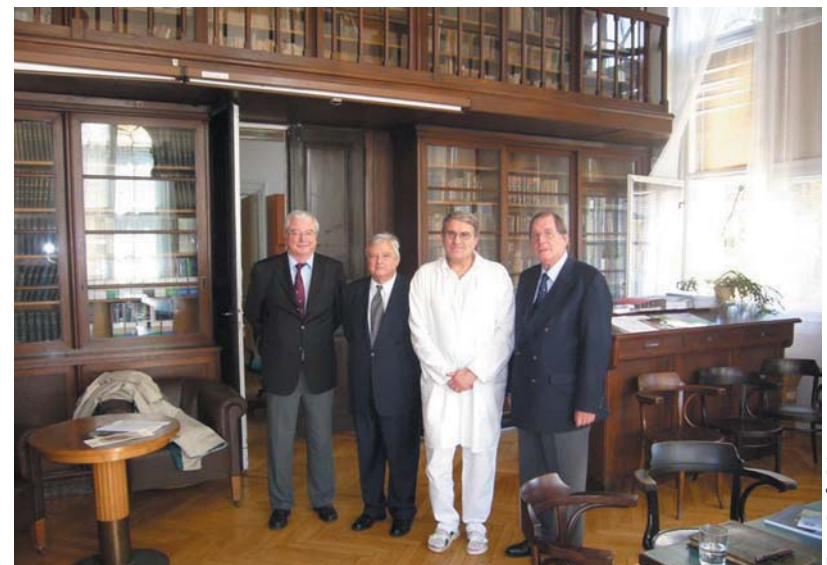
Der „Vulnerable Koronarpatient“: Fakten und Visionen 2008

Prof. Dr. med. Stephan Achenbach, Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 2

Akute Koronarsyndrome, unter die man den akuten ST-Hebungsinfarkt, den nicht-ST-Hebungsinfarkt und die „instabile Angina pectoris“ zählt, treten häufig als Erstmanifestation der koronaren Herzerkrankung bei zuvor völlig asymptomatischen Individuen auf. Sie werden in aller Regel durch die Ruptur oder (seltener) Erosion einer koronaren atherosklerotischen Plaque verursacht. Diese Plaques gehen vor der Ruptur häufig nicht mit einer bedeutsamen Einengung des Lumens einher. Dies macht es sehr schwierig, diese Läsionen bereits vor dem Ereignis nachzuweisen und die zuverlässige Identifikation von Risikopatienten ist daher im klinischen Alltag nur sehr eingeschränkt möglich.

Die „Vulnerable Plaque“

Die Plaqueruptur oder die Erosion einer Plaque mit nachfolgender



Dr. Wolf von Römer, 1. Vorsitzender der Vereinigung der Bayerischen Internisten e.V., Prof. Dr. med. Jan Kvasnicka, 1. Vorsitzender der Tschechischen Ärztesgesellschaft Prag, Prof. Dr. med. Milos Grim, Ärztlicher Direktor, Anatomisches Institut der Karls-Universität Prag, und Dr. med. Hartmut Stöckle, Fortbildungsreferent der Vereinigung der Bayerischen Internisten e.V., in den Räumen des Anatomischen Instituts der Prager Universität.

Thrombusbildung kann histologisch nur retrospektiv erkannt werden. Es wurden jedoch einige histologische Charakteristika identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko zukünftiger Plaquerupturen (oder Erosionen) einherzugehen scheinen (siehe Tabelle 1). Die empfohlene Bezeichnung für solche Plaques mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für ein zukünftiges Koronarerignis ist „Vulnerable Plaque“.

Der „Vulnerable Patient“

Nicht jede Plaqueruptur führt zum akuten Koronarsyndrom, sie bleiben häufig klinisch stumm. Somit muss zum einen auch ein systemisches „Milieu“ vorliegen, welches das akute Koronarsyndrom begünstigt (z.B. Faktoren der Thrombusbildung), zum anderen ist die Identifikation einer einzelnen vulnerablen Plaque kein klinisch gangbarer Weg zur Identifikation eines erhöhten kardiovaskulären Risikos. Daher wurde das Konzept des „Vulnerablen Patienten“ geschaffen, welches zum einen solche Patienten bezeichnet, welche eine hohe koronare und extrakoronare Plaquelast tragen, zum anderen solche Patienten hervorheben soll, bei denen systemische Marker vorlie-

gen (z.B. Inflammation), welche ein erhöhtes Risiko bedingen, dass eine Plaqueruptur auch ein nachfolgendes ischämisches Ereignis auslöst.

Kriterien zur Identifikation des „Vulnerablen Patienten“

Aus den obigen Ausführungen ergeben sich vielfältige Möglichkeiten der Identifikation des „Vulnerablen Patienten“, welche hinsichtlich ihrer Wertigkeit letztlich nicht geklärt sind (siehe Tabelle 2). Für die Zukunft ist einerseits zu erwarten, dass die nicht-invasive Bildgebung eine erheblich verbesserte Detektion, Quantifizierung, und Charakterisierung der atherosklerotischen Plaque erlauben wird. Andererseits werden systemische Marker sicherlich an Aussagekraft gewinnen (Risikoscores, Marker der Inflammation und Koagulation etc). Schließlich ist davon auszugehen, dass verbesserte Behandlungskonzepte vorliegen werden, die sowohl systemisch als auch lokal an solchen Plaques zur Anwendung kommen werden, die mit einem besonders hohen Rupturrisiko behaftet sind. Derzeit allerdings liegen keine klinischen Daten vor, die den Wert einer gezielten Bildgebung – sei

Tabelle 1
Histologische Charakteristika der „Vulnerablen Plaque“

„Major“-Kriterien
Zeichen der Inflammation (Infiltration mit Makrophagen und T-Zellen)
Dünne fibröse Kappe (< 65µm) und großer nekrotischer Kern
Fissuren der fibrösen Kappe
Stenosegrad > 90%

„Minor“-Kriterien
Oberflächliche noduläre Verkalkung
Hämorrhagie in der Plaque
Endotheliale Dysfunktion
Expansives Remodeling
Gelbe Farbe in der Angioskopie

Tabelle 2
Möglichkeiten der Identifikation des „Vulnerablen Patienten“

Bildgebung – invasiv
Koronarangiographie
Angioskopie
Intravaskulärer Ultraschall
Optical Coherence Tomography
Intravaskuläres MRT
Near Infrared Spectroscopy, Raman Spectroscopy, Thermographie

Bildgebung – nichtinvasiv
Kernspintomographie
Computertomographie (Kalknachweis oder CT-Angiographie)
PET und PET-CT
Bestimmung der Intima-Media-Dicke

Systemische Marker
Risiko-Algorithmen (z.B. PROCAM, SCORE, FRAMINGHAM)
Marker der Inflammation (z. B. CRP, CD40 etc.)



Bei der Fortbildung der Vereinigung der Bayerischen Internisten e.V. in Prag wurden die Fragen gemeinsam mit den tschechischen Kolleginnen und Kollegen diskutiert.

es invasiv oder nichtinvasiv – zur Identifikation einzelner „vulnerabler“ Plaques in den Koronararterien nachgewiesen hätten.

„Neuroendokrine Tumoren des GastroEnteroPankreatischen Systems: Standards und Perspektiven in Diagnostik und Therapie“

PD Dr. med. Christoph J. Auernhammer, Medizinische Klinik II, Großhadern, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Der 1907 von Siegfried Oberndorfer geprägte Begriff Karzinoid wurde in der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2000 zugunsten der neuen Bezeichnung neuroendokrine Tumoren verlassen. Aktuelle Leitlinien für die Diagnose und Therapie von NET wurden von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2006/2007 veröffentlicht. Da sich neuroendokrine Tumoren in ihrem Dignitätsgrad deutlich unterscheiden können (benigne, niedrig mali-

gne, hoch maligne) ist ein exaktes Grading von NET für die Prognoseabschätzung und die differenzierte Therapieplanung Voraussetzung. Essentieller Bestandteil des Gratings ist die Bestimmung des Proliferationsmarkers Ki-67 (Immunhistochemie mit dem Antikörper MIB-1); während ein Ki-67 Index < 2 % einem niedrig malignen G1 Tumor entspricht, geht ein höherer Ki-67 mit entsprechend schlechterer Prognose einher. Das Deutsche Register Neuroendokrine Gastrointestinale Tumore „NET-Register“ (www.net-register.org) erfasst die Versorgungsqualität von Patienten mit NET und bietet hilfreiche Informationen zu neuroendokrinen Tumoren.

Nur etwa 10–15 % aller NET sind funktionell aktiv und gehen mit einem lehrbuchmässigen klinischen Syndrom, z. B. Karzinoidsyndrom bei Serotonin-produzierenden NET des Dünndarms, Zollinger-Ellison-Syndrom bei Gastrinom oder der Whipple Trias bei Insulinom einher. Viel häufiger sind funktionell nicht aktive

NET, welche allein aufgrund der Histologie diagnostiziert werden. Die Immunhistochemie von Chromogranin A und/oder Synaptophysin trägt zur Diagnosestellung in der Tumorbioptie bei. Bei 25–50 % aller Patienten mit NET liegen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Metastasen (meist Leberfiliae) vor. In der Bildgebung ist zur Detektion der hypervaskularisierten Tumoren das triphasische CT mit früharterieller Phase oder die Magnetresonanztomographie von hohem Stellenwert. Die Octreotidszintigraphie besitzt bei NET eine hohe Sensitivität und stellt den bisherigen Standard dar; neue ebenfalls auf der Somatostatinrezeptorexpression der Tumoren beruhende Bildgebungsverfahren wie das ⁶⁸Gallium-DOTATOC-PET/CT oder ⁶⁸Gallium-DOTATAE-PET/CT weisen eine deutlich bessere räumliche Auflösung und diagnostische Aussagekraft auf. Die Endosonographie ist für die Detektion kleiner NET des Pankreas und zum Staging von NET des Magens und des Rektums wertvoll.

Bei gesichertem NET wird der Tumormarker Chromogranin A empfohlen. Bei der Operationsplanung des Primarius ist das je nach Tumorentität zum Teil hohe Metastasierungspotenzial bereits kleiner Tumoren zu beachten. Ein radikal-chirurgisches Vorgehen ± lokal-ablative Maßnahmen wie Radiofrequenzablation sollte auch bei hepatisch metastasierten NET in Erwägung gezogen werden; die Patienten profitieren hiervon offensichtlich, wenngleich die 5-Jahres-Rezidivrate sehr hoch ist. Für die Symptomkontrolle beim klassischen Karzinoid-Syndrom stellt die Biotherapie mit langwirksamen Somatostatinanaloga (Octreotid oder Lanreotid) oder Interferon den Standard dar. Für hoch differenzierte NET mit einem Proliferationsindex Ki-67 < 5 % ist ein Therapieversuch mit Biotherapie auch zur Kontrolle des Tumorstadiums sinnvoll, wenngleich prospektive Daten zur antiproliferativen Effektivität von Somatostatinanaloga bisher nicht vorliegen. Die Chemotherapie mit Streptozotocin-basierten Schemata ist bei NET des Pankreas mit einem Proliferationsindex Ki-67 > 10 % sinnvoll; NET des Dünndarms müssen dagegen als chemotherapie-resistent angesehen werden. Bei aggressiv wachsenden, gering diffe-

renzierten Tumoren mit Ki-67 > 30 % ist eine Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid als Standard zu empfehlen. Die Peptid-vermittelte Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) mit ⁹⁰Yttrium- bzw. ¹⁷⁷Lutetium-markierten Somatostatinanaloga stellt eine neue und mittlerweile an einigen Zentren angebotene systemische Therapieoption mit sehr erfolgsversprechenden Therapieergebnissen dar. Bei ausschliesslich hepatischer Metastasierung stellen die transarterielle Embolisation (TAE) und die neue selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) mit ⁹⁰Yttrium-markierten Mikrosphären palliative Therapieoptionen dar. Aktuell laufende Phase-III-Studien zur „targeted therapy“ von NET mit den Kinaseinhibitoren RAD001 oder Sunitinib stellen eine weitere neue Therapieoption mit oraler Medikation für Patienten mit fortgeschrittenen NET dar. Aufgrund der Seltenheit der neuroendokrinen Tumoren und der vielfältigen Therapieoptionen ist die enge Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und spezialisierten Zentren und die Vorstellung der Patienten in Interdisziplinären Tumorboards für Neuroendokrine Tumoren zur individuellen Therapieplanung zu empfehlen.

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

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. Stephan Achenbach, PD Dr. Christoph Auernhammer, Daniel Bahr, Dr. R. Banach, Dr. Andreas Baron, Dr. Bernd Bosse, Prof. Dr. Stefan Frühauf, Stephanie Hügler, Dr. R.M. Klein, Dr. Klaus-Peter Schaps, Klaus Schmidt (KS), Dr. B. Skutta, Dr. Hartmut Stöckle, Dr. B.-E. Strauer, Dr. Matthias Wein, Dr. Matthias Wilhelm, PD Dr. Andreas Willer, Dr. A. Wolf-Pütz

Anzeigenverwaltung/-leitung: Manfred Marggraf, pharma Anzeigen- und Verlagsservice GmbH, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Tel.: 0711/8931-464, Fax: 0711/8931-470, E-Mail: manfred.marggraf@pharmamedia.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 angeht. 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.

Ethik in der medizinischen Forschung

Deklaration von Helsinki: Die Ethikdebatte geht in eine neue Runde

Was die UN-Menschenrechtserklärung für die Politik ist, ist die Deklaration von Helsinki (englisch: Declaration of Helsinki / DoH) für die Ärzteschaft: eine umfassende Sammlung ethischer Richtlinien zur medizinischen Forschung am Menschen.

Wann darf im Rahmen einer medizinischen Studie Forschung am Menschen durchgeführt werden? Welche Vorkehrungen müssen getroffen werden? Und wie soll geforscht werden? In diesem Jahr soll die ursprünglich aus dem Jahr 1964 stammenden Erklärung zum sechsten Mal aktualisiert werden.

Dr. Otmar Kloiber ist Generalsekretär der World Medical Association (WMA), des Weltärztebundes, der Ärztekammern und -gesellschaften aus heute 85 Mitgliedsländern unter seinem Dach versammelt (siehe Kasten). „Die Deklaration von Helsinki sollte eine globale ethische Handhabung für den



Dr. O. Kloiber

Arzt, der Forschung durchführt, schaffen“, erklärt Kloiber die Gründe für die Entstehung der DoH. Zwar war bereits nach Ende des

2. Weltkriegs 1949 unter dem Eindruck der verbrecherischen Menschenversuche der Nazis mit dem Nürnberger Kodex ein erstes Dokument über ethische Grundsätze in der Medizin entstanden. Doch die Contergan-Krise der 1960er Jahre und andere Forschungs-skandale machten deutlich, dass internationale ethische Richtlinien von Ärzten für Ärzte für die medizinische Forschung mehr als überfällig waren: „Es wurden massive Lücken der Qualität der Forschung festgestellt“, erläutert Kloiber. So verabschiedete der Weltärztebund auf seiner Jahresversammlung 1964 in Helsinki die erste Version des Dokuments.

• Vom informierten Einverständnis zur Gentechnikdebatte

„Der erste Entwurf stand noch unter dem Einfluss des Nürnberger Kodex, der einen starken Fokus auf das informierte Einverständnis legt“, sagt Dr. Annette Schulz-Baldes, die an den National Institutes of Health (NIH), der größten öffentlich geförderten Institution für biomedizinische Forschung der USA, in der Abteilung für Bioethik arbeitet. „Das informierte Einverständnis ist aber nicht hinreichend. Studien sind nicht allein dadurch moralisch gerechtfertigt, dass das Einverständnis gegeben wird“, erläutert Schulz-Baldes. Risiken und Nutzen einer Studie etwa sollten in einem vernünftigen Verhältnis stehen, so die NIH-Mitarbeiterin. So unterscheidet sich die DoH vom Nürnberger Kodex unter anderem dadurch, dass mehr Bedingun-

gen an die Forschung mit Menschen geknüpft worden seien als zuvor. Das Dokument wurde 1975 in Tokio erstmals komplett überarbeitet. Unabhängige Ethikkommissionen, so eine der Neuerungen, sollten die Forschungsprotokolle überprüfen und die zunächst einseitig männlichen Bezeichnungen wurden durch geschlechtsneutralere ersetzt. Die nächsten Änderungen der Deklaration in den Jahren 1983, 1989 und 1996 fielen gering aus, doch im Jahr 2000 wurde das Dokument noch einmal völlig neu geschrieben: „Wir haben damals festgestellt, dass sich viele Rahmenbedingungen der Forschung grundsätzlich geändert hatten“, sagt Kloiber. Genetische Forschung etwa sei in den 1960er Jahren noch kein Thema gewesen. Heute enthält die DoH insgesamt 32 Paragraphen über Grundsätze der medizinischen Forschung und der ärztlichen Versorgung.

Streit um den Einsatz von Placebos Nicht alle Änderungen passierten sang- und klanglos die Instanzen. Vor allem die Revision aus dem Jahr 2000 löste heftige Diskussionen aus. Stein des Anstoßes waren vor allem die Paragraphen 29 und 30 im Dokument, die daher in den Jahren 2002 und 2004 zwei klarstellende Kommentare erhielten.

Paragraph 29 sieht unter anderem vor, dass Placebos und Nichtbehandlung nur dann eingesetzt werden dürfen, wenn es „kein erprobtes prophylaktisches, diagnostisches oder therapeutisches Verfahren gibt“, gegen das das neue Medikament getestet werden kann. Kritiker bemängelten, dass der Paragraph den Gebrauch zu sehr einschränke, Befürworter argumentierten unter anderem mit Forschungsskandalen wie der amerikanischen Tuskegee-Studie aus den Jahren 1932 bis 1972, in deren Verlauf schwarze amerikanische Syphilispatienten nicht behandelt wurden – auch dann nicht, als mit Penicillin ein wirksames Medikament auf dem Markt war. Die Diskussion erstreckte sich auch auf andere Behörden und Gesellschaften. „Es gab eine riesige öffentliche Resonanz. Wir sind davon damals ein bisschen überrascht worden“, sagt Kloiber. Die massiven Proteste führten schließlich zum ergänzenden Kommentar von 2002, der placebokontrollierte Versuche erlaubt, wenn es zwingende wis-

senchaftlichen Gründe dafür gibt oder wenn die Patienten dabei keinen schwer wiegenden Schaden nehmen.

Auch Paragraph 30 sorgte für Zündstoff: „Am Ende des Versuchs sollten alle Patienten, die an dem Versuch teilgenommen haben, die sich in der Erprobung als am wirksamsten erwiesenen prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Verfahren erhalten“, so der Wortlaut. „Seit den 1990er Jahren wurden in Entwicklungsländern zunehmend Studien zur Verbreitung und Therapie von HIV und AIDS durchgeführt“, erläutert Schulz-Baldes. Viele Ärzte verlangten, dass die Testpersonen nach Ende der Studie weiterhin Zugang zu den in der Studie erprobten Medikamenten erhalten sollten. Teile der amerikanischen Pharmaindustrie hingegen wehrten sich. Sie warnten vor „unnötigen Barrieren für die Forschung“ und sahen eine Kostenlawine auf Forschung und Industrie zurollen. Nicht ganz zu unrecht, wie Kloiber weiß: In Israel habe sich eine Krankenversicherung mit dem Hinweis auf Paragraph 30 geweigert, die weitere Therapie ehemaliger Probanden zu bezahlen. „Dabei ist die Fortsetzung der Behandlung eindeutig die Aufgabe des Staates“, so Kloiber. Ein klarstellender Kommentar erlaubt nun seit 2004, dass die Studienteilnehmer alternativ zu den als vorteilhaft getesteten Verfahren auch „eine andere geeignete Behandlung erhalten“. Heute sieht Kloiber die Aufregung der Vergangenheit gelassen: „Am Ende waren das für uns scheinbare Widersprüche, oder besser Alternativen, denn das Ergebnis war und ist klar: Der Patienten- und Probandenschutz gehen immer vor.“

• Versicherungspflicht für Versuchsteilnehmer?

Was wird nun die neue Überarbeitung bringen? Für Otmar Kloiber ist dies noch ganz offen. Derzeit sind die einzelnen nationalen Ärztesellschaften aufgerufen, ihre Vorschläge an die WMA einzureichen. Eine Arbeitsgruppe sammelt die Vorschläge und beschäftigt sich mit den Neuerungen. Eine zweite Arbeitsgruppe befasst sich speziell mit der Frage der Forschung an Kindern. Bei einem Workshop am 10./11. März in Helsinki sollen Lücken entdeckt und danach der Vorschlag eines revidierten Textes zurück an den Vorstand der WMA geschickt werden. Ab Mai wird der Entwurf in der Öffentlichkeit zur Diskussion gestellt. Wenn alles gut geht, kann die neue Version im Oktober 2008 auf der Generalversammlung der WMA verabschiedet werden.

Noch existieren allerdings lediglich grobe Vorstellungen darüber, welche Neuerungen die DoH enthalten soll. Möglicherweise sollen die Kommentare zu den Paragraphen 29 und 30 in den Text integriert werden. Klar ist, dass Bevölkerungsgruppen, die derzeit in der Forschung unterrepräsentiert sind, in der neuen Variante stärker in den Vordergrund rücken sollen, etwa Schwangere, Kinder und

Demenzpatienten. Auch der materielle Schutz von Probanden ist ein Thema: Soll es eine Versicherungspflicht für Versuchsteilnehmer geben? Eingehend diskutiert wird die Frage, ob eine Pflicht zur schnellen Veröffentlichung von Ergebnissen in das Dokument aufgenommen werden soll. „Wir fordern grundsätzlich die Publikation aller Ergebnisse“, sagt Kloiber, „doch es gibt Regelungen zum Schutz geistigen Eigentums, die nicht in unserer Verantwortung liegen und die unter Umständen das Zurückhalten einer Publikation ermöglichen, wenn eine Forschergruppe daran Interesse hat.“ Ein weiterer Punkt sind die Sorgfaltspflichten bei Versuchen. Heute gebe es immer mehr Medikamente, die nicht mehr in bei Mensch und Tier ähnlich verlaufende biochemische Prozesse eingriffen, sondern spezifisch auf eine bestimmte Spezies oder gar ein bestimmtes Individuum, einen ganz bestimmten Patienten, zugeschnitten seien, so Kloiber. „Wir müssen uns fragen: Sind unsere Sicherheitsvorkehrungen – die Forderung nach Labor- und Tierexperimenten – unter solchen Umständen noch ausreichend? Können wir noch mehr tun?“

• Für wen gilt die Deklaration?

Auch wenn der Prozess des Sammelns von Vorschlägen noch in vollem Gange ist: Der derzeit nur inoffiziell erhältliche Entwurf enthält nach Ansicht von Fachleuten genügend Diskussionsstoff: „Die Fragen über die Grenzen des Einsatzes von Placebos in der Forschung und über den besten lokalen gegenüber dem besten global erhältlichen Versorgungsstandard sind immer noch weit davon entfernt, beantwortet zu sein“, schreiben Annette Schulz-Baldes und



Dr. Annette Schulz-Baldes

Harald Schmidt, stellvertretender Direktor des Londoner „Nuffield Council on Bioethics“ in einem Papier, das sie im Internet veröffentlichten (www.bioethicsforum.org/Declaration-of-Helsinki-new-draft.asp). Hinzu kommen nach Ansicht der Autoren grundsätzliche Fragen: Welche Reichweite hat die Deklaration? Und welche darf sie haben? Im neuen Entwurf, so Schulz-Baldes und Schmidt, gehe es nicht nur um die medizinische Forschung, sondern allgemein um die biomedizinische Forschung. Außerdem würde nun die Gesamtheit aller Forscher angesprochen, nicht nur Ärzte. „Da muss man sich natürlich fragen, welches Mandat die WMA hat, auch für die nichtärztlichen Forschungsbeteiligten zu sprechen“, so Schulz-Baldes. Kloiber räumt ein, dass die WMA keine Berechtigung habe, für Nicht-

Was ist die World Medical Association?

Die World Medical Association (WMA) ist eine internationale Organisation zur Vertretung von Interessen der Ärzteschaft. Sie wurde am 18. September 1947 bei der ersten Generalversammlung der WMA in Paris durch Mediziner aus 27 Ländern gegründet. Ziel der WMA ist es, die Unabhängigkeit von Ärzten sicher zu stellen und sich für die höchstmöglichen Standards ethischen Verhaltens und ärztlicher Versorgung einzusetzen. Die WMA ist ein Bündnis freier, staatsunabhängiger Berufsverbände und Kammern. Sie finanziert sich durch die Beiträge der 85 Mitgliedsstaaten. (Quelle: WMA, siehe: www.wma.net)

ärzte zu sprechen. Andererseits sei genau dies ein Punkt über den man nachdenken müsse: „Wir müssen uns fragen: Ist es richtig, dass in manchen Staaten klinische Forschung durch Nichtärzte durchgeführt wird? Ich denke da etwa an den Forschungskandal um die Experimente des koreanischen Tiermediziners Hwang Woo-suk.“

Auch der Status der Deklaration steht für Schulz-Baldes und Schmidt zur Debatte: Der jetzige Entwurf enthalte sowohl die Wörter „muss“ als auch „sollte“. Inwieweit, fragen die Autoren, ist damit eine Abweichung von den Regelungen erlaubt? Klar ist, dass die Deklaration von Helsinki, obwohl sie kein rechtlich bindendes Regelwerk ist, bis jetzt bereits Eingang in viele Gesetzeswerke gefunden hat. So verweisen sowohl die europäischen „Guidelines for Good Clinical Practice in Clinical Trials“ auf die DoH als auch die Regelungen der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde FDA. In Deutschland nimmt die Berufsordnung für Ärzte darauf Bezug wie auch verschiedene Regelungen im Arzneimittelgesetz und in der Gesetzgebung zum Strahlen- und Röntgenschutz. „Aufgrund ihrer hohen Qualität hat die Deklaration von Helsinki einfach eine große faktische Macht“, sagt Kloiber. Das bedeutet: Obwohl vielleicht auch in diesem Jahr wieder einige Punkte kontrovers diskutiert werden – die DoH wird weiterhin eines der wichtigsten Dokumente der Forschungsethik bleiben. Wir dürfen gespannt sein, was das Jahr 2008 an Neuerungen bringt.

Stephanie Hügler

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 172–173). Alle Rechte vorbehalten.

DMW Podcast
Diesen Beitrag hören:
www.thieme.de/dmw
Wissen zum Anhören