

# WISSEN *Lebendige* SCHAFT

Wissen, das: *Gesamtheit der Kenntnisse, die jmd. [auf einem bestimmten Gebiet] hat*  
Wissenschaft, die: *Wissen hervorbringende forschende Tätigkeit in einem bestimmten Bereich*  
Leben, das: **1.** *Dasein, Existenz eines Lebewesens; 2. Gesamtheit der Vorgänge und Regungen*  
lebendig <Adj.>: **a)** *in munterer Weise lebhaft; b)* *lebend [und nicht tot]*



SPITZENFORSCHUNG  
IN DER DIABETOLOGIE

  
Spitzenforschung in der deutschen Medizin

Innovationen und Auszeichnungen 2009

## IMPRESSUM

Lebendige Wissenschaft  
Spitzenforschung in der Diabetologie – Innovationen und Auszeichnungen

Grußwort:  
Prof. Dr. med. Thomas Haak, Präsident der Deutschen Diabetes-Gesellschaft

Verlag / Gesamtherstellung:  
ALPHA Informationsgesellschaft mbH  
Finkenstraße 10  
68623 Lampertheim  
Tel.: 06206 / 939-0  
Fax: 06206 / 939-243  
E-Mail: info@alphapublic.de

Redaktionsleitung und Koordinierung der Beiträge:  
Dr. Angela Verse-Herrmann

Verkaufsleitung:  
Peter Asel, Tel.: 06206 / 939-0  
E-Mail: peter.asel@alphapublic.de

Layout: Maria Adler und Christian Seipp (Grafik-Designer)

Publikationsmarketing: Christiane Cornwell

Titelabbildungen:  
Die Abbildungen wurden freundlicherweise von der Siemens Healthcare Diagnostics GmbH (Abbildung links) und Herrn Prof. Dr. Eckhard Lammert (Abbildung rechts, Copyright: Irena Konstantinova/Eckhard Lammert) zur Verfügung gestellt.

ISSN: 1861-4620 / Oktober 2008

Projektnummer: 96-109

Copyright ©: ALPHA-Informationsgesellschaft mbH/Lampertheim

Für die Inhalte der Beiträge und die Abbildungen in den Beiträgen sind die Autoren verantwortlich.

Dieses Werk und die einzelnen Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die des Nachdrucks, des Vortrags, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Verwendung in elektronischen Systemen, bleiben auch bei nur auszugsweiser Verwendung vorbehalten. Eine Vervielfältigung des Werkes und Teilen des Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechts der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils gültigen Fassung zulässig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechts.



# Rheopherese zur Behandlung von Mikrozirkulationsstörungen am Beispiel des ischämischen diabetischen Fußes und der diabetischen Retinopathie

*Die Rheopherese ist ein Verfahren der therapeutischen Apherese zur Behandlung von Mikrozirkulationsstörungen.*

Die zugrundeliegende Methodik der Doppelfiltrations-Plasmapherese wurde für die Rheopherese optimiert, um ein definiertes Spektrum hochmolekularer Plasmaproteine simultan aus dem Blutplasma zu entfernen (**Abb. 1**). Der unmittelbare Effekt der Rheopherese ist eine pulsartige Veränderung der intravaskulären Rheologie durch Absenkung der Blut- und Plasmaviskosität und der Zellaggregation. Eine Serie derartiger gepulster Plasmaveränderungen kann vermittelt über Signal- und Transportprozesse dauerhafte funktionelle Korrekturen von akut oder chronisch bestehenden Mikrozirkulationsstörungen bewirken<sup>3</sup>. Die klinische Verbesserung ist abhängig vom Ausmaß der morphologischen Gewebsschädigung und Mikrozirkulationsstörung auf zellulärer und molekularer Ebene.

haut des Auges, die zum Verlust des zentralen Sehens führt und in Europa und Nordamerika inzwischen die häufigste Ursache der Erblindung oberhalb des 50. Lebensjahres darstellt<sup>3</sup>.

## Diabetes mellitus

Chronisch erhöhte Blutzuckerwerte führen zu Strukturveränderungen an kleinen (diabetische Mikroangiopathie) und großen Blutgefäßen (diabetische Makroangiopathie). In Folge der Mikroangiopathie kommt es zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Gefäßwände. Blutungen treten auf, und an den Gefäßwänden entstehen Verdickungen, die Gefäßverschlüsse verursachen. Spezielle Formen der diabetischen Mikroangiopathie sind vor allem an der Netzhaut des Auges (Retina), an den Nieren und am Fuß zu beobachten. Eine Folge der diabetischen Makroangiopathie ist eine progrediente Atherothrombose, vor allem in Kombination mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren.

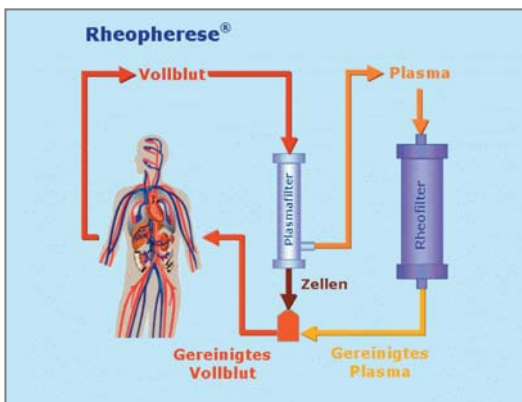


Abbildung 1:  
Rheopherese: links, schematische Darstellung des extrakorporalen Kreislaufs; rechts, ambulante Durchführung in der Praxis (zur Verfügung gestellt vom Rheopherese-Zentrum Köln mit Zustimmung der abgebildeten Personen). Der Gefäßzugang ist periphervenös. Die Antikoagulation erfolgt in der Regel mit Heparin, alternativ kann Citrat eingesetzt werden.

Entsprechend dieser Vorstellungen kann die Rheopherese bei Krankheiten eingesetzt werden, an deren Entstehung und Fortschreiten eine funktionelle oder strukturelle Störung der Mikrozirkulation beteiligt ist. Dieser angenehme Wirkmechanismus wird durch Studienergebnisse bei Patienten mit trockener altersabhängiger Makuladegeneration (AMD), kritischer Extremitätenischämie und akutem Hörverlust in kontrollierten Studien und Pilotstudien vielfältig belegt<sup>2, 3, 6</sup>. Die aktuell wichtigste Indikation der Rheopherese stellt die trockene AMD dar, aus pathophysiologischer Sicht eine Mikrozirkulationsstörung der Netz-

aufweisen. Sowohl die schlechtere Wahrnehmung von krankhaften Veränderungen an den Füßen, als auch die höhere Wahrscheinlichkeit der Entstehung aufgrund von Durchblutungsstörungen führen in einen Circulus vitiosus, an dessen Ende die Amputation der gesamten Extremität stehen kann, mit massiven Einschränkungen für den Patienten und deutlich herabgesetzter Lebensqualität. Bis 10% aller Patienten mit Diabetes mellitus leiden an einem Fußulkus. Die Neuerkrankungsrate liegt jährlich bei ca. 5%. Mit über 60000 Amputationen pro Jahr liegt Deutschland europaweit im oberen Bereich. Etwa

## Diabetischer Fuß

Unter dem Begriff des diabetischen Fuß-Syndroms werden verschiedene klinische Bilder zusammengefasst, die häufig gleichzeitig sowohl mikro- und makroangiopathische als auch neuropathische Komponenten

## KONTAKT

Dr. med. Bernard Erdtracht  
Rheopherese-Zentrum Köln  
Richard-Wagner-Straße 9  
D-50674 Köln  
www.rheopherese-zentrum.de

70% aller Amputationen werden bei Patienten mit Diabetes mellitus durchgeführt.

Die Wirksamkeit der Rheopherese beim ischämisch-diabetischen Fuß-Syndrom wurde in einer Pilotstudie untersucht<sup>4</sup>. Bei 8 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus wurden im Bereich ischämischer Ulcera, die unter standardisierter Wundbehandlung seit mindestens 2 Monaten keinerlei Wundheilung aufwiesen, die einsetzende Wundheilung und Veränderungen des Sauerstoffpartialdrucks (tcpO<sub>2</sub>) im Gewebe dokumentiert. Die Patienten erhielten innerhalb von 11 Wochen eine Serie von 7 Rheopherese-Behandlungen. Der Wund-Status wurde morphologisch, nach Schwere und Lokalisation entsprechend der Wagner-Klassifikation bewertet. Anhand des transkutan gemessenen tcpO<sub>2</sub>, Laser-Doppler-Flussmessungen und intravitale Kapillarmikroskopie wurden die Effekte der Rheopherese-Behandlungen erfasst. Bei 4 Patienten (Wagner-Stadium 2) wurde durch die Rheopherese eine Wundheilung der Fuß-Ulcera erreicht, verbunden mit einer Verbesserung des Wagner-Stadiums und einem deutlichen Anstieg des tcpO<sub>2</sub> (Abb. 2 und 3). Bei 2 Patienten (Wagner-Stadium 2) blieb der Status der Wundheilung unverändert, aber der angestiegene tcpO<sub>2</sub> erlaubte im Anschluss eine erfolgreiche Minor-Amputation. Der Anstieg des tcpO<sub>2</sub> blieb stabil erhöht während des 3-monatigen Follow-up. Bei 2 Patienten (Wagner-Stadium 4 bzw. 5) wurde kein Ansprechen auf die Therapie erreicht. Die Rheopherese scheint beim ischämisch-diabetischen Fuß-Syndrom zum Erhalt der funktionellen Extremität und der Vermeidung von Major-Amputationen beitragen zu können.

**Diabetische Retinopathie**

Die diabetische Retinopathie und/oder Makulopathie sind die häufigsten mikrovaskulären Spät komplikationen des Diabetes mellitus und gleichzeitig die häufigste Ursache der Erblindung im Alter zwischen 40 und 80 Jahren. Nach einer Diabetesdauer von 15-20 Jahren kann bei bis zu 80% (Typ 2) – 95% (Typ 1) eine Retinopathie nachgewiesen werden. Der Visusverlust als wesentlicher Komplikation von diabetischer Retinopathie und Makulopathie beruht auf dem progressiven Kapillarverschluss und pathologisch gesteigerter Kapillarpermeabilität. Prinzipiell wird ein nicht-proliferatives von einem proliferativen Stadium der Retinopathie abgegrenzt. Hauptveränderung des nicht-proliferativen Stadiums ist der progressive Verschluss von Retinagefäßen. Die proliferative diabetische Retinopathie ist durch Neubildung von irregulären und stark fragilen Gefäßen gekennzeichnet, die in den Glaskörper penetrieren und mit einem erheblichen Blutungsrisiko assoziiert sind. Die diabetische Makulopathie entsteht aufgrund einer erheblichen Permeabilitätsstörung von perimakulären Gefäßen mit Ödembildung in der Makula und damit einhergehendem Visusverlust.

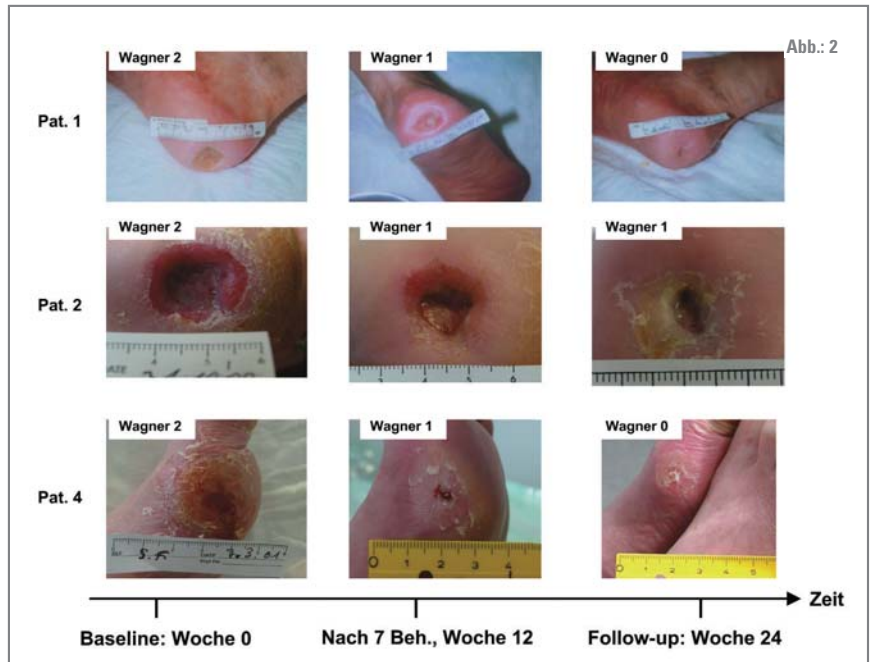


Abb.: 2

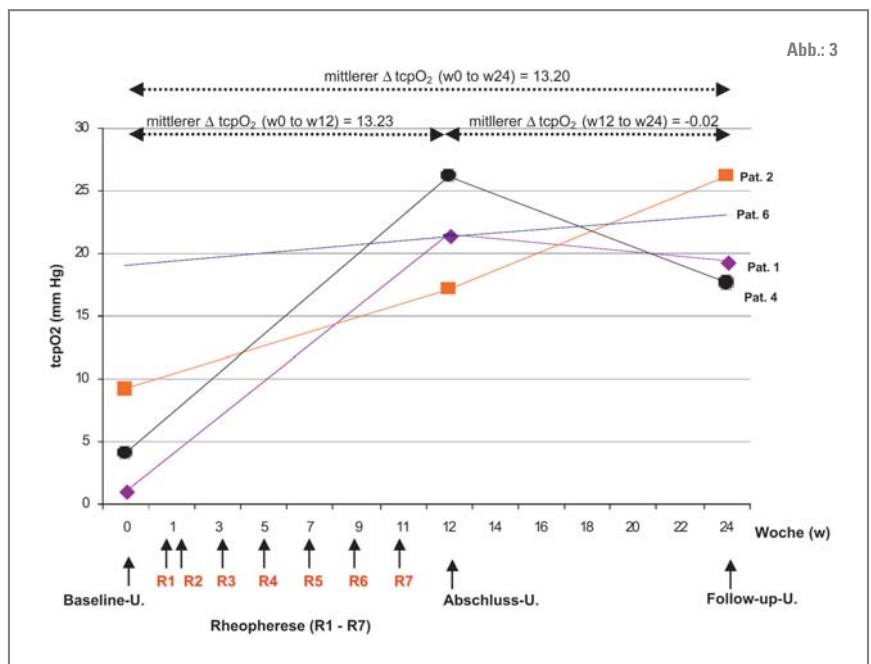


Abb.: 3

In einer Pilotstudie wurde der Effekt wiederholter Rheopherese-Behandlungen auf das Sehvermögen bei diabetischer Retinopathie untersucht<sup>5</sup>. 11 Patienten mit nichtproliferativer diabetischer Retinopathie und/oder Makulopathie erhielten über einen Zeitraum von 18 Wochen insgesamt 6 Rheopherese-Behandlungen. Primärer Untersuchungsparameter jeweils 24 Stunden nach der 2., 4. und 6. Behandlung und nach einem mittleren Follow-up von 9 Wochen nach der letzten Behandlung war der bestkorrigierte Visus (ETDRS-Lesetafel). Weiterhin wurden das zentrale Gesichtsfeld (Humphrey Analyzer) untersucht und begleitende Laboruntersuchungen durchgeführt. Als

Abbildung 2  
Wundheilung diabetischer Fuß-Ulcera nach 7 Rheopherese-Behandlungen bewertet anhand der Wagner-Klassifikation (nach 4).

Abbildung 3  
Änderung des Sauerstoffpartialdrucks (tcpO<sub>2</sub>) bei 4 Patienten mit parallel klinisch fortschreitender Wundheilung (nach 4).

unmittelbare Therapie-Effekte wurden die Absenkung der Plasma- und Vollblutviskosität und Erythrocytenaggregation 24h nach Rheopherese nachgewiesen. Im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung verbesserte sich die Sehfähigkeit der Patienten schrittweise um im Mittel 1,4 Linien der ETDRS-Lesetafel ( $p=0,02$ ) nach der letzten Behandlung bis zum Ende des

figste Nebenwirkung. In 99,3% der Behandlungen erlaubte der peripherenöse Gefäßzugang eine komplette Behandlung von 100% des Plasmavolumens. Die im Rahmen der beiden Pilotstudien behandelten Patienten mit ischämisch diabetischem Fuß-Syndrom und kritischer Extremitätenischämie wiesen trotz ihres hohen kardiovaskulären Risikoprofils keine erhöhten Nebenwirkungsraten auf<sup>2,4</sup>. Bei den Patienten mit diabetischer Retinopathie wurde insbesondere keine retinale Blutung beobachtet<sup>5</sup>.

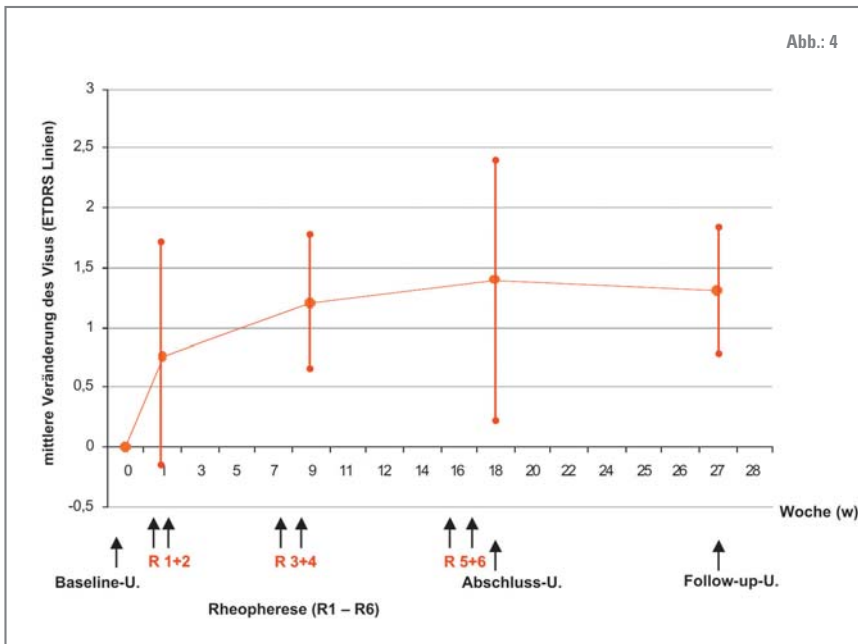


Abb.: 4

Abbildung 4  
Mittlere Veränderung des bestkorrigierten Visus in ETDRS-Linien bei 11 Patienten mit diabetischer Retinopathie und Rheopheresebehandlung (nach 5).

Follow-up (1, 3 Linien,  $p<0,001$ ) (Abb. 4). Der mittlere Gesichtsfeld-Defekt reduzierte sich um 2,8 dB ( $p=0,13$ ) nach der Behandlungsserie und um 2,5 dB ( $p=0,016$ ) nach dem Follow-up. Diese Behandlungserfolge zeigten, dass die Rheopherese neben der Laserbehandlung eine wertvolle zusätzliche Therapieoption für die diabetische Retinopathie sein könnte.

**Sicherheit der Rheopherese:**

Die Rheopherese ist ein interdisziplinäres Therapieverfahren. Zur Dokumentation und Analyse der Sicherheit und Wirksamkeit sowie als Instrument der Qualitätssicherung wurde das RheoNet-Register etabliert. Anhand der von den Behandlungszentren eingehenden Daten wird regelmäßig ein Sicherheitsreport erstellt. Reports der Nebenwirkungen (adverse events/AE) werden nach Schwere klassifiziert (Klasse I: alle AE-Berichte; Klasse II: AE mit Notwendigkeit einer Intervention; Klasse III: AE mit vorzeitigem Abbruch der Behandlung, SAE sind Bestandteil der Klasse III). Im Juli 2008 waren insgesamt 7664 Rheopherese-Behandlungen von 1103 Patienten erfasst (mittleres Alter 75 Jahre), hierunter 827 Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration (mittleres Alter 78 Jahre) (aktualisiert nach 1). Bei 5,7% der Behandlungen wurden AE berichtet, die aber nur in 0,5% einen vorzeitigen Therapieabbruch erforderten. Eine transiente Hypotension war hierunter die häu-

**Fazit:**

Die Rheopherese kann bei Krankheiten, an deren Entstehung und Fortschreiten eine Störung der Mikrozirkulation beteiligt ist, sicher und erfolgreich eingesetzt werden. Beim diabetischen Fuß und der diabetischen Retinopathie ist dieser Ansatz noch als experimentell zu betrachten. Zum sicheren Nachweis der Wirksamkeit mit den Fragen der Kriterien der Indikationsstellung und des optimalen Therapie-schemas bedarf es weiterer klinischer Studien. Bei der trockenen AMD und dem akuten Hörverlust erlauben die verfügbaren Studienergebnisse den Einsatz in der Praxis.

■ **Literatur**

<sup>1</sup>Heibges A, Fassbender C., Erdtracht B., Koch F, Klingel R. Assessment of Safety and Efficacy of Rheopheresis for Dry Age-Related Macular Degeneration (AMD) by RheoNet-Registry Analysis. NEPHRO-News 2007; September 2007: 30-31.  
<sup>2</sup>Klingel R., Erdtracht B., Gauss V., Piazzolo A., Mausfeld-Lafdiya P., Diehm C. Rheopheresis in Patients with Critical Limb Ischemia (CLI) – Results of an Open Label Prospective Pilot Trial. Therapeutic Apheresis and Dialysis 9: 473-481, 2005  
<sup>3</sup>Klingel R., Fassbender C., Faßbender T., Göhlen B. Clinical Studies to Implement Rheopheresis for Age-Related Macular Degeneration Guided by Evidence-Based Medicine. Transfus Apheresis Sci 29: 71-84, 2003.  
<sup>4</sup>Klingel R., Mumme C., Faßbender T., Himmelsbach F., Altes U., Lotz J., Pohlmann T., Beyer J., Küstner E. Rheopheresis in Patients with Ischemic Diabetic Foot Syndrome – Results of an Open Label Prospective Pilot Trial. Therapeutic Apheresis and Dialysis 7: 444-455, 2003  
<sup>5</sup>Lüke C., Widder R. A., Soudavar F., Walter P., Brunner R., Borberg H. Improvement of macular function by membrane differential filtration in diabetic retinopathy. J. Clin Apheresis 2001; 16: 23-28.  
<sup>6</sup>Mösger R., Köberlein J., Erdtracht B., Klingel R. for the RHEO-ISHL Study Group. Quality of life in patients with idiopathic sudden hearing loss (ISHL): Comparison of different therapies using the SF-36 questionnaire. Otolaryngology 2008; 29: 769-775.

■ **Autor:**

Dr. med. Bernard Erdtracht  
Rheopherese-Zentrum Köln  
Richard-Wagner-Str. 9  
50674 Köln  
www.rheopherese-zentrum.de

Prof. Dr. med. Reinhard Klingel  
Apherese Forschungsinstitut  
Stadtwaldgürtel 77  
50935 Köln  
www.apheresis-research.org