

Bad Krozingen im September 2009

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
meine Damen und Herren,

frühere Ausgaben von Herz-Zentrum aktuell haben sich mehrfach mit Problemen der Medikation mit Clopidogrel beschäftigt. Seit dem Frühjahr 2009 steht nun als Alternative Prasugrel zu Verfügung. Prasugrel ist ein Thienopyridin der dritten Generation, das zur Therapie von Patienten mit Herzinfarkt und akutem Koronarsyndrom zugelassen wurde. Es wirkt schneller, stärker und zuverlässiger als Clopidogrel und weist weniger Medikamenteninteraktionen auf.

Wie Sie dem Beitrag von Dr. D. Trenk in dieser Ausgabe von Herz-Zentrum aktuell entnehmen werden, hat die TRITON-TIMI 38 Studie gezeigt, dass bei Patienten mit akutem Herzinfarkt oder akutem Koronarsyndrom, die mit Katheterintervention behandelt wurden, Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel das Risiko von kardialen Komplikationen akut und im Langzeitverlauf deutlich senkt. Der Vorteil bleibt erhalten, wenn man die unter Prasugrel geringfügig erhöhten schweren Blutungen in die Nutzen-Risiko-Bewertung einbezieht. Aus diesem Grund haben wir uns am Herz-Zentrum Bad Krozingen entschlossen, unsere Patienten mit akutem Myokardinfarkt statt mit Clopidogrel mit Prasugrel zu behandeln. Das gleiche gilt auch für Hochrisikopatienten mit akutem Koronarsyndrom, soweit keine besonderen Gründe für eine Clopidogrel-Behandlung bestehen.

Auch bei Patienten mit elektiver Katheterintervention ist die Variabilität der Clopidogrel-Wirkungen ein ernstes Problem. Bei unzureichender Wirkung von Clopidogrel erscheint auch hier Prasugrel als attraktive Alternative. Dies bedarf jedoch noch der wissenschaftlichen Überprüfung. Wir haben zu diesem Zweck die TRIGGER-PCI Studie initiiert. TRIGGER-PCI ist eine multizentrische Studie, die an 15 großen deutschen Herzzentren und Universitätskliniken durchgeführt wird. In dem Beitrag von Herrn Dr. Trenk möchten wir Sie auch über die Einzelheiten dieser wichtigen Studie informieren.

Einen schönen Herbst wünscht Ihnen,

Ihr

Franz-Josef Neumann

Fortbildung	4	<i>Prasugrel zur Verbesserung der Thrombozyteninhibition und TRIGGER-PCI Studie</i>
Der besondere Fall	11	<i>Eine seltene Herzinsuffizienz-Ursache</i>
Kongress	21	<i>Die Behandlung der Nierenarterienstenose im Lichte der ASTRAL Studie</i>
	27	<i>China – Vortragsreise mit praktischen Übungen</i>
Literaturreferat	23	<i>Renal Denervation Study</i>

Prasugrel zur Verbesserung der Thrombozyteninhibition und TRIGGER-PCI Studie

von D. Trenk

Die duale Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem Thienopyridin ist in Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften eine Klasse I Empfehlung sowohl beim akuten Koronarsyndrom (ACS) als auch bei Patienten nach perkutaner Koronarintervention. Aufgrund der besseren Verträglichkeit hat Clopidogrel in den 10 Jahren seit der Markteinführung Ticlopidin, das Thienopyridin der ersten Generation, praktisch vollständig ersetzt.

Etwa ein Drittel der mit dualer Plättchenhemmung behandelten Patienten zeigt nur eine unzureichende Wirkung von Clopidogrel, die für die Patienten mit einem erhöhten Risiko schwerwiegender klinischer Ereignisse (MACE - major adverse cardiovascular events) einhergeht. Diese Beziehung ist inzwischen für das gesamte Spektrum der im Katheterlabor interventionell behandelten Patienten nachgewiesen.

In den letzten Jahren haben sich zahlreiche Untersuchergruppen mit den Ursachen der Variabilität in der Wirkung von Clopidogrel und möglichen therapeutischen Ansätzen zur Verbesserung der Wirkung dieses Arzneimittels beschäftigt.

Ursachen der Variabilität der Clopidogrel-Wirkung

In großen Studien konnten klinische und demographische Parameter ermittelt werden, die prädiktiv für

eine abgeschwächte Clopidogrel-Wirkung sind. Die Gruppe von Professor Gawaz (Tübingen) konnte zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit einer erhöhten Plättchenreaktivität unter Clopidogrel bei Patienten mit der Höhe des PREDICT-Scores steigt. In den PREDICT-Score gehen das Vorliegen eines ACS, ein erhöhtes Lebensalter (> 65 Jahre), eine eingeschränkte LV-Funktion, Diabetes mellitus sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion (S-Kreatinin >1,5 mg/dl) ein.

Bei der Suche nach weiteren Ursachen standen zunächst intrazelluläre Mechanismen der Regulation der Plättchenfunktion sowie Polymorphismen von Rezeptoren auf der Oberfläche der Thrombozyten im Vordergrund. Diese Faktoren werden derzeit aber als nachgeordnet betrachtet.

Wir und andere Gruppen konnten zeigen, dass Polymorphismen im Arzneimittelstoffwechsel und auf der Ebene von Transportproteinen wesentlich zur Variabilität der Clopidogrel-Wirkung beitragen. Clopidogrel ist ein sogenanntes Pro-Drug, d. h. der in den Tabletten enthaltene Wirkstoff besitzt keine pharmakologische Wirkung. Nach der Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt durchläuft Clopidogrel auf dem Weg zur Bildung des wirksamen Metaboliten eine Umwandlung durch Enzyme des Cytochrom P450 (CYP)-Systems in zwei Schritten (Abb. 1). Schätzungen gehen davon

aus, dass etwa 50 % des Wirkstoffs aus den Tabletten in den Körper aufgenommen (bioverfügbar) werden, wovon weniger als 15 % in den Weg zur Bioaktivierung gelangen. Der überwiegende Anteil (ca. 85 %) des vom Patienten eingenommenen Wirkstoffs wird durch eine in der Leber lokalisierte relativ unspezifische Carboxylesterase in ein unwirksames Abbauprodukt umgewandelt. An der Bildung des wirksamen Metaboliten sind mehrere Isoenzyme des CYP-Systems beteiligt, deren kodierende Gene alle polymorph exprimiert werden, weshalb die Enzyme beträchtliche Unterschiede in ihrer Stoffwechselaktivität aufweisen. So führt die CYP2C19*2 Mutation bei homozygoten Trägern zu einem praktisch vollständigen Verlust der Aktivität dieses Enzyms. Patienten der EXCELSIOR-Studie, die zumindest ein CYP2C19*2

Allel trugen, hatten deshalb eine deutlich verminderte Wirkung von Clopidogrel. Im Januar 2009 konnten drei Arbeitsgruppen zeitgleich zeigen, dass bei Patienten mit diesem genetischen Hintergrund unter der Behandlung mit Clopidogrel signifikant mehr schwerwiegende klinische Ereignisse auftreten als bei Patienten mit voll funktionsfähigem CYP2C19 (Abb. 2). Wir gehen gegenwärtig davon aus, dass ca. 30 % der Variabilität der Clopidogrel-Wirkung durch die bisher bekannten Polymorphismen im Arzneimittelstoffwechsel erklärt werden können. Die Behörden haben deshalb im Sommer dieses Jahres die Aufnahme eines umfangreichen Passus zum Einfluss genetischer Faktoren auf die Wirksamkeit in die Fachinformation clopidogrelhaltiger Präparate veranlasst.

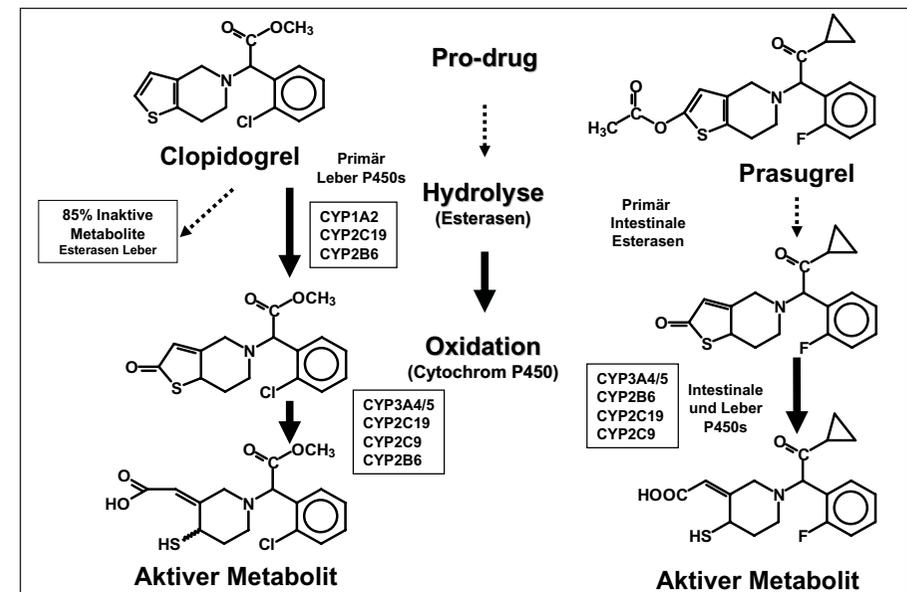


Abbildung 1: Stoffwechselwege und Bioaktivierung von Clopidogrel bzw. Prasugrel

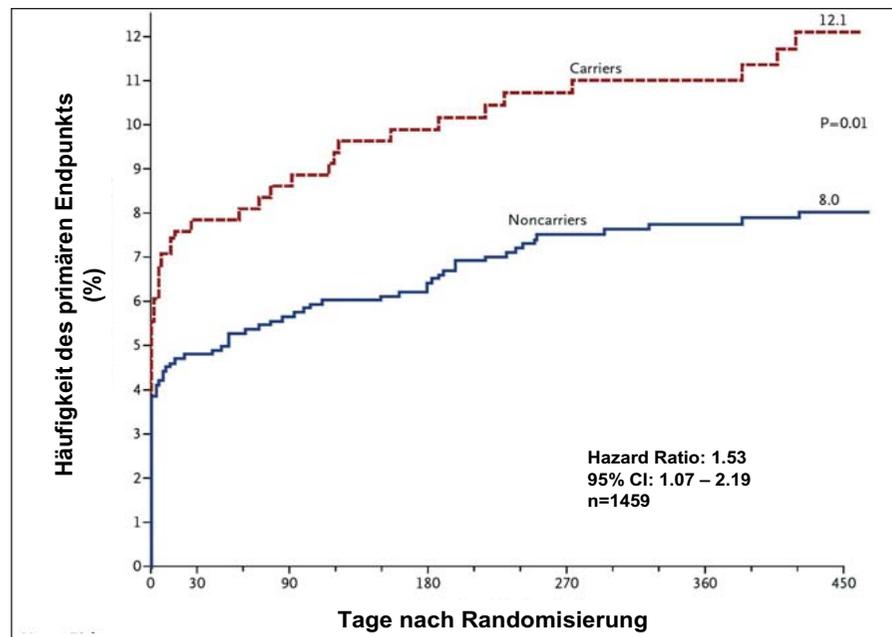


Abbildung 2: Häufigkeit des kombinierten primären Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall bei Patienten mit nicht-funktionellem („Carriers“) bzw. funktionellem CYP2C19 („Noncarriers“) bei Clopidogrel-behandelten Patienten in der TRITON TIMI-38 Studie (Mega et al., NEJM 2009; 360:354).

Der Metabolismus über Cytochrom P450 ist offensichtlich für die plättchenhemmende Wirkung von Clopidogrel von großer Bedeutung. Obwohl unsere Patienten nach einer PCI wegen ihrer Grund- bzw. Begleiterkrankung(en) in aller Regel nicht nur ASS und Clopidogrel einnehmen, wurde Interaktionen mit der Komedikation, die zu einem wesentlichen Teil ebenfalls Substrate des CYP-Systems sind, in der Vergangenheit nur unzureichende Beachtung geschenkt.

In diesem Jahr haben retrospektive Auswertungen von Registerdaten zu Protonenpumpenhemmern (PPI) als Komedikation erhebliches Aufsehen

erregt (siehe Herz-Zentrum aktuell Ausgabe 2/2009). Trotz aller Limitationen bei der Bewertung von Registerdaten wurde in einem „Rote Hand“-Brief der Hersteller zur Zurückhaltung bei der Anwendung von PPI bei mit Clopidogrel behandelten Patienten gemahnt, und die Gebrauchsinformation entsprechend geändert. Allerdings konnten Anfang September beim Kongress der European Society of Cardiology in Barcelona vorgestellte Subgruppen-Analysen von 2 großen kontrollierten klinischen Studien (CURRENT OASIS-7 bzw. TRITON TIMI-38) keine vermehrten klinischen Ereignisse bei mit Clopidogrel behandelten Patienten mit PPI als Komedikation nachweisen.

Ansätze zur Verbesserung der Clopidogrel-Wirkung

Die unzureichende Wirkung eines Arzneimittels kann häufig durch eine Dosiserhöhung verbessert werden. Bei diabetischen Patienten führt eine Verdopplung der Erhaltungsdosis auf 150 mg Clopidogrel zu einer Zunahme der Plättcheninhibition. In unserer EXCELSIOR-ACT-Studie haben wir das Konzept der „tailored therapy“ als Pilotstudie untersucht, indem Patienten mit initial unzureichender Wirkung von Clopidogrel eine zusätzliche Bolusdosis von 300 mg erhielten und danach mit einer erhöhten Erhaltungsdosis von 150 mg/Tag weiterbehandelt wurden. Die residuelle Plättchenaggregation wurde im Mittel signifikant gesenkt, wenngleich ein erheblicher Teil der Patienten noch immer eine erhöhte Plättchenreaktivität (nach der Definition der EXCELSIOR-Studie) aufwies.

Prasugrel als neuer Ansatz zur Verbesserung der dualen Plättcheninhibition

Seit April dieses Jahres steht in Deutschland mit Prasugrel (Efi-ent®) ein Thienopyridin der dritten Generation zur Verfügung. Phase-II-Dosis-Findungsstudien haben verschiedene Aufsättigungs- und Erhaltungsdosierungen von Prasugrel mit den zugelassenen Dosierungen von Clopidogrel (Bolusdosis 300 mg, Erhaltungsdosis 75 mg/Tag) verglichen. Eine Bolusdosis von 60 mg Prasugrel zeichnet sich nicht nur durch einen schnelleren Wirkungseintritt sondern auch durch eine wesentlich stärkere Thrombozyteninhibition im

Vergleich zu Clopidogrel aus. Die Erhaltungsdosis von 10 mg Prasugrel/Tag wirkt ebenfalls stärker als 75 mg Clopidogrel/Tag. In der PRINCIPLE TIMI44-Studie, in die das Herz-Zentrum weltweit die meisten Patienten eingeschlossen hat, waren 60/10 mg Prasugrel hinsichtlich der Thrombozyteninhibition selbst der höheren Clopidogreldosierung von 600/150 mg überlegen. Neben der im Mittel deutlich stärkeren Plättchenhemmung beeindruckt Prasugrel durch die im Vergleich zu Clopidogrel stark verringerte Variabilität in der plättchenhemmenden Wirkung. Verantwortlich hierfür sind im wesentlichen Unterschiede im Metabolismus zwischen Prasugrel und Clopidogrel (Abb. 1). Prasugrel ist ebenfalls ein Pro-Drug, das im Körper des Patienten erst in den wirksamen Metaboliten umgewandelt werden muss. Begünstigt wird die stärkere und konsistentere Wirkung von Prasugrel durch verschiedene Faktoren:

- Nur ein Cytochrom P450-abhängiger Schritt in der Bioaktivierung
- Seitenwege im Metabolismus hin zu unwirksamen Abbauprodukten sind quantitativ unbedeutend
- Bisher sind keine bedeutsamen Einflüsse genetischer Polymorphismen im Arzneimittelstoffwechsel bekannt.

Die TRITON TIMI-38-Studie (siehe auch Herz-Zentrum aktuell 06/2008) verglich bei 13.608 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und geplanter PCI die Wirkung von 60/10 mg Prasugrel mit 300/75 mg Clopidogrel zusätzlich zu ASS. Primärer End-

punkt war die Kombination von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall über 15 Monate. Der primäre Endpunkt trat bei 12,1 % der mit Clopidogrel behandelten Patienten und bei 9,9 % der mit Prasugrel behandelten Patienten auf (relative Risikoreduktion 19 %; $p = 0,0004$). Insbesondere die Rate der gefürchteten Stentthrombosen wurde durch Prasugrel um 52 % reduziert. Der Vorteil bleibt erhalten, wenn die unter Prasugrel geringfügig erhöhten schweren Blutungen (2,4 vs. 1,8 %) in die Nutzen-Risiko-Bewertung mit einbezogen werden (Abb. 3). Die Analyse von Subgruppen hat einige wesentliche für die klinische Anwendung bedeutsame Ergebnisse erbracht:

- Diabetiker und Patienten mit ST-Hebungsinfarkt profitieren besonders von der Behandlung mit Prasugrel, da bei diesen weniger ischämische Ereignisse ohne Zunahme des Blutungsrisikos auftreten.
- Patienten über 75 Jahre und Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg haben keinen klinischen Vorteil („net clinical benefit“) von Prasugrel. Für diese Patientengruppe wird eine Erhaltungsdosis von 5 mg/Tag empfohlen.
- Patienten mit einem Schlaganfall oder einer TIA in der Anamnese sollen aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos eher mit Clopidogrel statt mit Prasugrel behandelt werden (Kontraindikation).

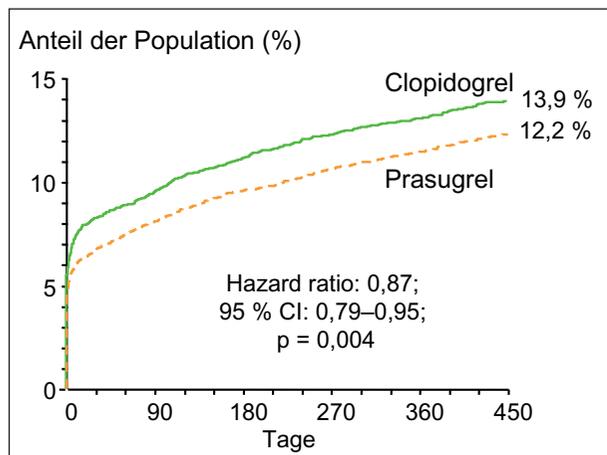


Abbildung 3: Nutzen-Risiko-Abwägung von Prasugrel vs. Clopidogrel anhand der Häufigkeit des kombinierten primären Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall bzw. Häufigkeit schwerer nicht Bypass-OP-bedingter Blutungen bei Patienten in der TRITON TIMI-38 Studie (Wiviott et al., NEJM 2007; 357:2001)

Aufgrund der Datenlage und der erteilten Zulassung haben wir uns am Herz-Zentrum Bad Krozingen entschlossen, unsere Patienten mit akutem Myokardinfarkt statt mit Clopidogrel mit Prasugrel zu behandeln. Das gleiche gilt auch für Hochrisikopatienten mit akutem Koronarsyndrom, soweit keine besonderen Gründe für eine Clopidogrel-Behandlung bestehen.

Auch bei Patienten mit elektiver Kathe-

terintervention ist die Variabilität der Clopidogrel-Wirkung ein ernstes Problem. Wir haben deshalb in den letzten Jahren das Konzept einer individualisierten Clopidogrel-Therapie vertreten. Bei ausgewählten Patienten, bei denen vom interventionellen Kardiologen aufgrund von prozeduralen Kriterien ein hohes Risiko für eine Stentthrombose unterstellt wird, haben wir bei unzureichender Wirkung der Standarddosierung von Clopidogrel eine doppelte Clopidogrel-Dosis empfohlen. Wenngleich ein therapeutischer Nutzen der intensivierten Clopidogrel-Wirkung intuitiv ist, haben wir stets betont, dass der Nachweis noch in einer entsprechenden Studie erbracht werden muss. Zum einen ist unklar, ob es sich bei schlechtem Ansprechen auf Clopidogrel lediglich um einen Risikomarker handelt oder ob die Korrektur dieses Defizits tatsächlich das Risiko reduziert. Zum anderen haben wir inzwischen gelernt, dass sich das unzureichende Ansprechen auf Clopidogrel nur bei weniger als der Hälfte der Patienten durch eine Dosisverdopplung korrigieren lässt. Studien zu diesen Fragestellungen werden derzeit in USA (GRAVITAS) und Frankreich (ARCTIC) durchgeführt.

Aufgrund seiner günstigen pharmakologischen Eigenschaften erscheint Prasugrel als eine attraktive Alternative bei unzureichender Wirkung von Clopidogrel. Auch diese Alternative bedarf jedoch der wissenschaftlichen Überprüfung. Es stellt sich die Frage, ob und in welchem Umfang Prasugrel

in dem Niedrigrisikokollektiv elektiver Patienten das Risiko kardialer Komplikationen vermindert und in welchem Umfang andererseits Blutungskomplikationen zunehmen. Um dies zu klären, haben wir die TRIGGER-PCI Studie initiiert. Eine Übersicht über den Ablauf der TRIGGER-PCI-Studie zeigt die Abb. 4.

Die TRIGGER-PCI Studie ist eine multizentrische Studie, die an 15 großen deutschen Herzzentren und Universitätskliniken durchgeführt wird. Eingeschlossen werden 2150 Patienten mit elektiver Implantation eines antiproliferativ beschichteten Koronarstents, bei denen eine unzureichende Wirkung von Clopidogrel mit Hilfe eines validierten Testsystems dokumentiert wurde. Hierfür wird die Clopidogrel-Wirkung bei etwa 6800 Patienten nach der PCI gemessen. Nur Patienten mit erhöhter Plättchenreaktivität können in die Studie aufgenommen werden und erhalten dann randomisiert und doppel-blind entweder Clopidogrel 75 mg/Tag oder Prasugrel 10 mg/Tag.

Patienten mit akutem Koronarsyndrom, einem Alter von über 80 Jahren, mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese oder mit Indikation zur oralen Antikoagulation können nicht teilnehmen. Die Studienmedikation (Clopidogrel oder Prasugrel) wird für die Studienteilnehmer kostenlos zur Verfügung gestellt. Nach 30 Tagen erhalten die Patienten einen Fragebogen. Darüber hinaus werden sich die Patienten nach drei Monaten und nach sechs Monaten zu einer verblindeten Überprüfung der Thrombo-

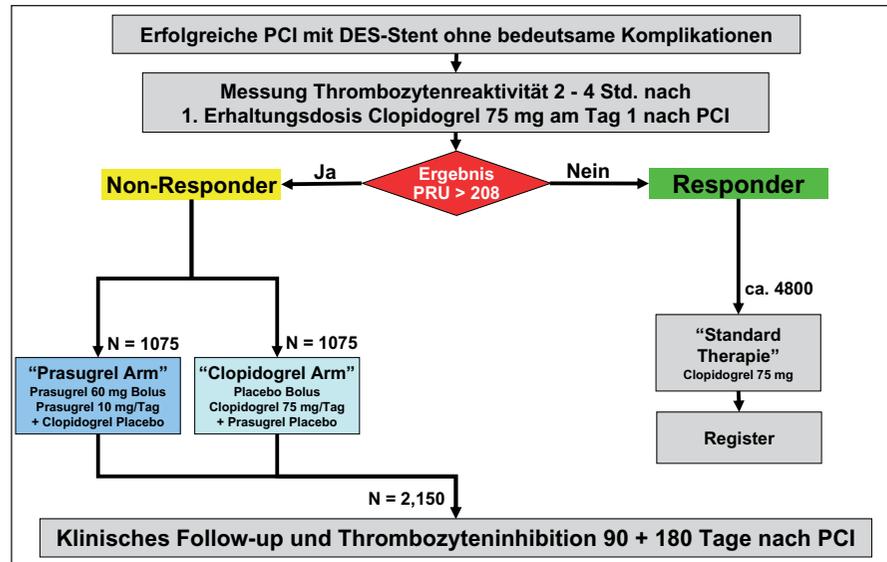


Abbildung 4: Flow-Chart der TRIGGER-PCI-Studie. Primärer Endpunkt: kardiovaskulärer Tod und Myokardinfarkt 6 Monate nach PCI

zytenfunktion sowie zur Erfassung der Studienendpunkte in unserem Zentrum vorstellen. Wir informieren die Patienten darüber, dass diese ambulanten Visiten die hausärztliche Betreuung nicht ersetzen, da nur studienrelevante Daten erfasst werden. Nach 6 Monaten wird die Studienmedikation abgesetzt und die weitere Behandlung des Patienten liegt allein im Ermessen des Hausarztes. Der primäre Endpunkt ist die Inzidenz von Tod und Myokardinfarkt innerhalb der ersten sechs Monate.

Daneben wollen wir zusätzlich den klinischen Verlauf der Patienten mit

gutem Ansprechen auf Clopidogrel über 12 Monate nach PCI mittels Fragebogen erheben, um im Rahmen eines Registers wichtige Informationen über den klinischen Verlauf dieser Gruppe zu dokumentieren.

Wir sind überzeugt, dass die TRIGGER-PCI Studie die Frage klären wird, ob eine individualisierte anti-thrombozytäre Therapie sinnvoll ist. Die Ergebnisse der Studie werden einen wichtigen Beitrag zur Sicherheit der Behandlung von Patienten mit koronarer Stentimplantation leisten.

Eine seltene Herzinsuffizienz-Ursache

- Ein Fall aus dem Universitätsspital Basel -

Die Zuweisung des 33-jährigen vor fünf Jahren aus Gambia immigrierten Patienten erfolgte zur Abklärung einer global dekompensierten Herzinsuffizienz, unter diuretischer Therapie nach 3 kg Gewichtsverlust bis zur Aufnahme klinisch weitgehend re-kompensiert. Wenige Monate zuvor war radiologisch (im Rahmen eines schweren pulmonalen Infekts) eine Herzvergrößerung aufgefallen, ohne dass weitere Abklärungen erfolgten.

Bei Aufnahme gab der Patient eine persistierende Anstrengungsdyspnoe NYHA III mit deutlichem Leistungsknick und 3-4maliger Nykturie an, ohne Orthopnoe oder pektanginöse Beschwerden. An kardiovaskulären Risikofaktoren bestanden eine vor zwei Jahren diagnostizierte und seither mit Enalapril behandelte Hypertonie sowie ein Nikotinkonsum (15 py). Fünf Jahre zuvor waren Thoraxröntgenbild und Blutdruckwerte anlässlich der medizinischen Kontrolle für Einwanderer sowie beim Hausarzt noch unauffällig gewesen. Weiter beklagte der Patient Fußschmerzen, weswegen er häufig NSAR einnahm. Klinisch war der Patient bei Aufnahme kardiopulmonal kompensiert mit folgenden relevanten Befunden: Blutdruck beidseits 185/110 mmHg (der Patient hatte vor Aufnahme die üblichen Enalapril 20 mg/d morgens nicht eingenommen), BMI 24 kg/m² und radiologisch eine Kardiomegalie ohne Dekompensationszeichen. Die laborchemischen Analysen ergaben

ein erhöhtes BNP von 2323 pg/ml (< 50), normale Herzenzyme (Tropoin T, CK, CK-MB und Myoglobin), eine hypokaliämische Alkalose (pH 7,47) bei leichter Hypokaliämie von 3,3 mmol/l (3,5-4,7), eine ausgeprägte Proteinurie von 1,65 g/l (< 0,07), Normalwerte für Kreatinin, Harnstoff, Nüchtern-glucose, HbA1c, Lipidwerte und CRP.

Das EKG ist in Abb. 1 dargestellt. Die echokardiographischen Befunde sind in Tab. 1 aufgeführt, es fanden sich keine relevanten Vitien, hingegen ein minimaler zirkulärer Perikarderguss (bei Normalwerten von CRP, Plasma-Albumin und -Protein). Aufgrund von Hypertrophie, Restriktion und Perikarderguss bestand Verdacht auf eine mögliche infiltrative Kardiomyopathie (z. B. Amyloidose), ein kardiales MRI zeigte eine Septum- und Vorderwand-betonte Hypertrophie ohne late enhancement (z. B. Narben, Fibrosen) oder Hinweise auf infiltrative oder Speicher-Krankheit.

Die im Rahmen der Herzinsuffizienz-abklärung durchgeführte Koronarangiographie zeigte stenosefreie Koronarien, die Ventrikulographie ein eindrücklich restriktives Füllungsmuster. Die Befunde des Rechtsherzkatheters (Tab. 2) waren vereinbar mit einer kompensierten Herzinsuffizienz, und nach vorangegangener intensivierter Diurese zeigten sich normale pulmonal-arterielle und kapilläre Verschlussdruckwerte, sodass die bei Aufnahme echokardiographisch erhöhten pulmonal-arteriellen

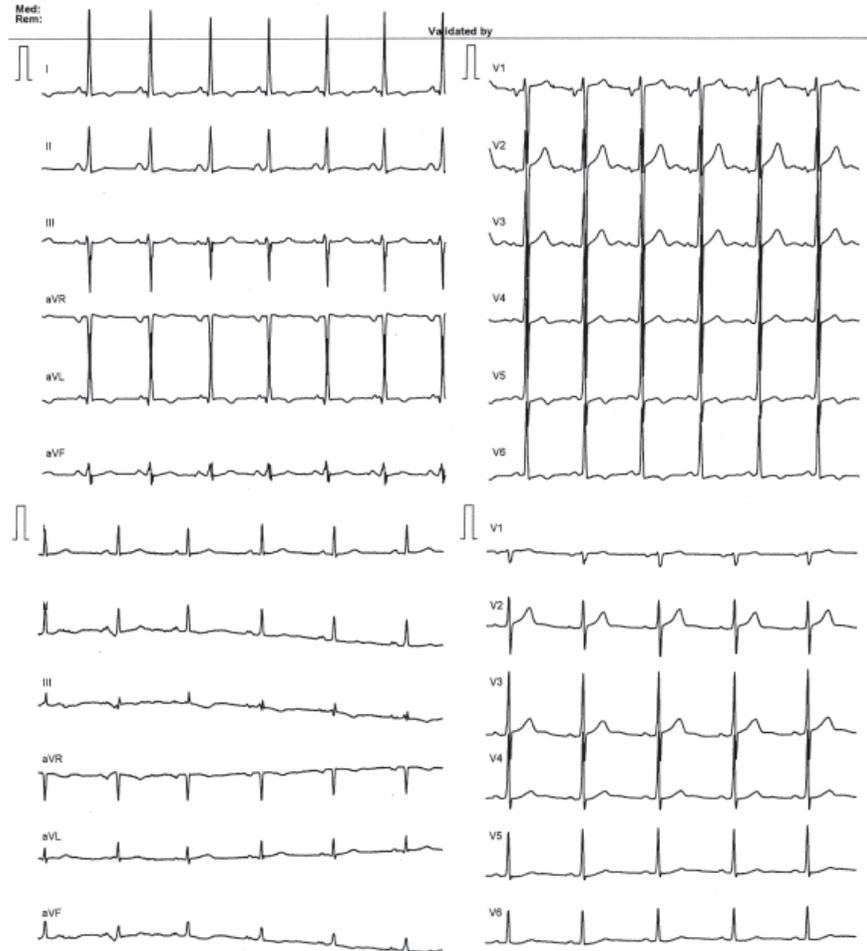


Abbildung 1: EKG oben: Linkshypertrophie-Zeichen mit positivem Sokolow-Index und lateralem „strain pattern“. EKG unten: Veränderungen 7 Monate nach Adrenalectomie

Druckwerte am ehesten einer sekundären Druckerhöhung bei erhöhten linksatrialen Füllungsdruckwerten entsprachen.

Bei weiterhin unklarer Kardiopathie erfolgte eine Endomyokardbiopsie. Diese zeigte eine herdförmige, netzige subendokardiale Myokardfibrose ohne Entzündung oder zelluläre In-

filtrate, ohne Zeichen der Herzmuskelhypertrophie, und die Spezialfärbungen für pathologische Proteine und Eisen waren negativ.

Im Rahmen der Hypertonieabklärung diagnostizierten wir eine hypertensive Nephropathie (mit deutlicher Proteinurie und unselektivem Proteinmuster in der Urinprotein-Elektro-

Tabelle 1: Echokardiographie-Daten im Verlauf

	Aufnahme 80 kg	7 Mon. postop 74 kg	
LVEDD	59	55	
LVESD	44	36	
S	13	11	
HW	13	11	
LA	47	38	
Mass I	170 g/m ²	135 g/m ²	-35 g/m ² -22 %
LVEF	40 %	55 %	
RVEF	Normal	Normal	
Diast. Fkt	III	I	
PAP	56 mmHg	23 mmHg	
PE	minimal	nein	

phorese und duplexsonographisch erhöhtem intrarenalem Flusswiderstand) sowie eine hypertensive Retinopathie (WHO Grad I).

Wir erstellten die initiale Arbeitsdiagnose einer Hypertonie Grad III nach WHO mit Endorganschäden, insbesondere mit Verdacht auf hypertensive Kardiopathie und möglicherweise NSAR-getriggert kardialer Glo-

hede und bereits zu Endorganschäden führende sowie weiterhin therapieresistente Hypertonie veranlasste zur Suche nach primären Hypertonie-Ursachen: Es fanden sich keine Hinweise für eine Aortenisthmus- oder Nierenarterienstenose, noch für ein Phäochromozytom.

Ergänzend ist zu erwähnen, dass sich die beklagten Fußschmerzen zu diesem Zeitpunkt nach Eintreffen sämtlicher Unterlagen (bei beachtlichem Ärzte-Tourismus des Patienten) als pathologische Metatarsalia-Basisfrakturen im Rahmen einer bereits drei Jahre zuvor diagnostizierten Osteopenie entpuppten (bisher fälschlicherweise unter den Diagnosen „Ermüdungsfrakturen“ sowie „unklarer Vitamin-D-Mangel“ laufend). Trotz einer kombinierten Vitamin-D- und Kalziumsubstitution sowie antiresorptiven Therapie mit Alendronat erfolgte kein ossärer Durchbau der Pseudoarthrosen (Abb. 2), die wegen schmerzbedingt gehäufter Abwesenheiten schließlich zu Arbeitsplatzverlust und Fürsorgeabhängigkeit geführt hatten.

Tabelle 2: Hämodynamikwerte, Rechtsherzkatheter (LVEDP 20 mmHg)

	Ruhe
CO (l/min)	5,3
CI (l/min/m ²)	2,7
AOP s/d/m (mmHg)	125/83/98
PCP a/v/m (mmHg)	11/8/6
PAP s/d/m (mmHg)	20/7/12
RVP s/d/e (mmHg)	31/0/1
RAP a/v/m (mmHg)	4/2/1
SVR (dyn x s x cm ⁻⁵)	1460
PVR (dyn x s x cm ⁻⁵)	90,6
SaAo (sat/cnt)	97,0
SaPA (sat/cnt)	67,6



Abbildung 2: Pseudoarthrosen im Bereich der basalen Metatarsalia beidseits

Osteopenie und Hypertonie lenkten den Verdacht auf eine gemeinsame primäre Ursache, und der vermutete Hyperkortisolismus bestätigte sich nach umfangreichen und wegen teils widersprüchlichen Resultaten wiederholt durchgeführten spezifischen Tests (erhöhte Werte beim 1mg-Dexamethason-Suppressionstest, Mitternachts-Speichelkortisol, 24-h-Urinkortisol und 8 Uhr-Kortisol). Bei nicht supprimiertem ACTH bestand initial Verdacht auf eine ACTH-Abhängigkeit (was beim endogenen Hyperkortisolismus weitaus am häufigsten zutrifft), sämtliche diesbezügliche Abklärungen blieben jedoch negativ (Schädel-MRI, Sinus petrosus-Katheterisierung, Octreotid-Szintigraphie zum Nachweis eines neuroendokrinen Tumors mit ektooper ACTH-Produktion). In einer frühe-

ren Thorax-CT-Untersuchung war ein Inzidentalom erwähnt worden – im Zusammenhang mit den aktuellen Befunden bestätigte eine erneute Oberbauch-CT die größenstationäre rundliche Raumforderung von 26 mm Durchmesser im Bereich der rechten NNR (Abb. 3). Die Befunde einer komplikationslos durchgeführten transhepatischen Biopsie waren vereinbar mit einem NNR-Adenom. Somit ergab sich die Diagnose eines adrenalen Cushing-Syndroms. Die Hypokaliämie interpretierten wir als diuretika-induziert sowie als mineralokortikoiden Kortisol-Nebeneffekt und substituierten passager symptomatisch Kalium und Magnesium. Es erfolgte die Überweisung zur laparoskopischen Adrenalektomie. Das Exzisionspräparat ergab ein singuläres benignes NNR-Adenom mit typisch

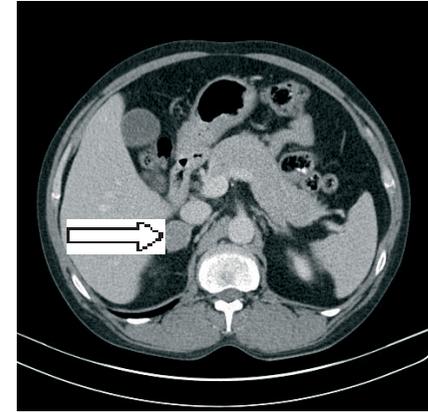


Abbildung 3: Abdomen-CT: NN-Adenom re.

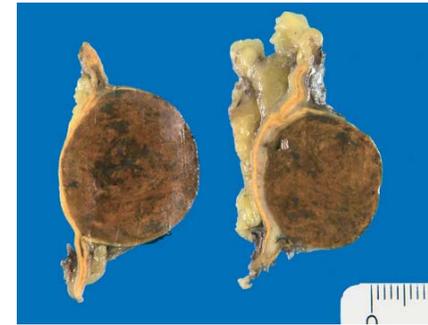


Abbildung 4: Operationspräparat: NNR-Adenom 4,2 x 2,2 x 2,1 cm, 13 g

pigmentiertem Aspekt, umgeben von einer Kapsel sowie atrophem NNR-Gewebe (Abb. 4). Postoperativ kam es zu einem prompten BD- und Kortisol-Abfall und nach langdauernder Unterdrückung der Hypophysen-NNR-Achse durch die autonome Kortisolproduktion wurde eine Hydrocortison-Substitution eingeleitet. Wenige Monate später entwickelte der Patient im Rahmen eines viralen Infekts und fehlender Stress-Dosierungsanpassung eine Addison-Krise, die nach Hospitalisation und vorübergehend hochdosierter Steroids-

stitution unter Kontrolle gebracht werden konnte.

Sieben Monate nach Adrenalektomie sahen wir den Patienten zur Verlaufskontrolle: der nun grazile Afrikaner hatte sich derart frappant verändert (inkl. Gewichtsverlust von 6 kg, initialer BMI 24 kg/m²), dass retrospektiv von einem vormaligen Cushing-Habitus gesprochen werden kann (was einem an europäische Masse gewohnten Auge primär nicht so imponiert hatte). Zudem muss auch eine initial i.R. eines bekannten Radikulärsyndroms interpretierte proximale Muskelschwäche nach vollständiger Rückbildung retrospektiv als typische proximale Steroidmyopathie interpretiert werden. Der Patient war unter einer lediglich geringen ACE-Hemmer-Dosierung (Perindopril 2 mg/d) normo- bis leicht hypoton. Die EKG-Veränderungen sind in Abb. 1 dargestellt, echokardiographisch zeigte sich eine normale systolische und deutlich verbesserte diastolische Pumpfunktion sowie eine Reduktion der linksventrikulären Myokardmasse um 22 % (Tab. 1).

DISKUSSION

Endokrine Hypertonie bei Cushing-Syndrom

Die Prävalenz einer Hypertonie bei Patienten mit Cushing-Syndrom beträgt um die 80 % und zeichnet sich insbesondere durch eine fehlende nächtliche Blutdruck-Senke im 24-h-RR-Profil aus (1,2). Diverse zur Hypertonie beitragende und unterhaltende Mechanismen (Tab. 4) scheinen für die „Aggressivität“ der in unserem Fall nach kurzer Zeit zu

Endorganschäden führenden endokrinen Hypertonie sowie die Therapieresistenz verantwortlich zu sein, insbesondere soll die Suppression der NO-Synthase eine Schlüsselrolle spielen (3). Glukokortikoide führen zu einer vermehrten Angiotensinogensynthese in der Leber und zu einer vermehrten Expression der AT-Typ1-Rezeptoren auch in Organen (z. B. Herzmuskel), Cushing-Patienten zeigen eine verstärkte Pressoren-Antwort auf AT II (4,5).

AT II induziert eine vaskuläre Entzündungsreaktion, was zu einem Remodeling führt (Hypertrophie, Proliferation, Fibrose) (5-7). Oft kann eine Hypokaliämie beobachtet werden: bei exzessiver Kortisolproduktion kommt es zur Sättigung der renalen 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase (Umwandlung von Kortisol zu inaktivem Cortison), sodass Kortisol auch an Mineralokortikoid-Rezeptoren bindet und einen Aldosteron-Effekt bewirkt (8).

Tabelle 3: LV-Hypertrophie: Abnahme der LV-Masse unter anti-hypertensiver Therapie (16).

Referenz	Substanz	n Pat.	Dauer (Mon.)	Abnahme LV (g/m ²)
Malmqvist et al. 2000	Irbesartan	114	11	-26
	Atenolol			-14
Dahlof et al. 2001	Losartan	225	9	-6.5
	Atenolol			-3.7
Cuspidi et al. 2002	Candesartan	196	10	-15.0
	Enalapril			-13.1
Schneider et al. 2004	Irbesartan	240	18	-8.4
	Atenolol			-3.3
Yasunary et al. 2004	Valsartan	104	8	-16.0
	Amlodipine			-1.2
Devereux et al. 2004	Losartan	960	60	-21.7
	Atenolol			-17.7

Tabelle 4: Pathophysiologie der endokrinen Hypertonie beim Cushing Syndrom (1).

- Mineralkortikoid-Aktivität von Kortisol
- Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS)
- Verstärkung der kardiovaskulären Reaktivität auf Vasokonstriktoren
- Erhöhte Sensitivität der Betarezeptoren für Katecholamine
- Unterdrückung der Vasodilatation
- Erhöhung des Auswurfleistung, des gesamt peripheren Widerstands und des Nierengefäßwiderstands
- Insulinresistenz
- Schlafapnoe

Hypertensive Patienten mit Cushing-Syndrom benötigen meist eine Mehrfach-Therapie zur Blutdruck-Kontrolle, wobei sich der erhöhte Blutdruck nach Adrenalektomie normalisieren, nach längerer Krankheitsdauer (Kortisol-Exposition) aber auch persistieren kann (1, 9, 10).

Hinweise für eine spezifische „Cushing-Kardiomyopathie“?

Im Gegensatz zur Hypertonie ist eine Herzinsuffizienz selten das Leitsymptom und wird in retrospektiven Fallserien in nur ca. 4 % der Fälle mit Cushing-Syndrom beschrieben (11). Eine oft ausgeprägte und zur Hypertonie disproportionale linksvent-

rikuläre Hypertrophie findet sich im EKG und autoptisch bei ca. 50 % der Fälle (12-14).

Echokardiographisch zeigten sich bei Patienten mit Cushing-Syndrom signifikant häufiger als bei Kontrollpatienten mit hypertensiver Kardiopathie (gematcht für Grad und Dauer der Hypertonie sowie demographische Daten):

- ein konzentrisches Remodeling
- eine reduzierte „midwall“ Verkürzungsfraction als Ausdruck einer systolischen Dysfunktion und
- eine diastolische Dysfunktion (Relaxationsstörung; 15).

Beeindruckend in unserem Fall war die Dynamik der Kardiopathie mit in kurzer Zeit aufgetretenen und ausgeprägten morphologischen und funktionellen Veränderungen und wiederum rascher Regredienz nach kausaler Therapie: die Reduktion der linksventrikulären Masse war rascher und ausgeprägter als in großen Studien der letzten Jahre bei hypertensiver Kardiopathie unter Therapie erreicht werden konnte (Tab. 3; 16). Eine außergewöhnlich rasche und deutliche Abnahme der linksventrikulären Masse begleitet von ähnlich dynamischen EKG-Veränderungen (17) wurde in anderen Fällen bei Cushing-Syndrom beobachtet: Younge et al. (11) beschreiben eine Reduktion der linksventrikulären Masse um 22 % nach 4 Monaten, mit Rückbildung der EKG-Veränderungen (anterolaterale T-Negativierungen; 14, 18, 19);

Bei der Herzinsuffizienz scheinen für die **diastolische** Dysfunktion hauptsächlich die wohl definitiven fibrotischen Veränderungen verantwortlich

zu sein: nach Adrenalektomie persistiert beim erst 33-Jährigen immerhin eine diastolische Dysfunktion Grad I und bei Eintritt führten wohl Volumenüberladung (infolge Kortisol, NSAR) und systolische Funktionseinschränkung zu einer Füllungsdruckerhöhung mit restriktivem Muster (nach intensiver Diurese und normalem mittleren PCP von 6 mmHg betrug der angiographisch gemessene LVEDP 20mmHg bei LVEF 40 %). Für die passagere **systolische** Funktionseinschränkung könnte in Analogie zu einer früheren Fallbeschreibung (20) und aufgrund des Verlaufs plausibel eine kardiale Mitbeteiligung bei Steroidmyopathie postuliert werden: nach Adrenalektomie verbesserten sich proximale Skelettmuskelschwäche und LVEF bei unserem Patienten prompt.

Zusammenfassend wurden bei Patienten mit Kardiopathie im Rahmen eines Cushing-Syndroms wiederholt folgende Merkmale beschrieben:

- im **EKG** Linkshypertrophiezeichen mit erhöhten voltage- Kriterien und (antero)-lateralen T-Negativierungen,
- **echokardiographisch** eine (oft) ausgeprägte und teils Septum-betonte LVH, eine diastolische Dysfunktion Grad I (sowie spezifisch eine reduzierte „midwall“ Verkürzungsfraction)
- und **klinisch** eine meist kurzdauernde Anamnese, ausgeprägte Befunde in atypisch jungem Alter und eine rasche Remission der kardialen Symptome und Befunde nach kausaler Therapie mit potentieller restitutio ad integrum.

Abklärung bei endogenem Hyperkortisolismus und Cushing-Syndrom

Die Inzidenz eines endogenen Hyperkortisolismus beträgt je nach Quelle 5-25/Million/Jahr und bei hypertensiven Patienten ca. 1/300-400/Jahr, am häufigsten (80 %) ACTH-abhängig infolge Hypophysenadenom - dem eigentlichen Morbus Cushing (21), 10 % als primärer Hyperkortisolismus bei unilateralem NNR-Adenom und 10 % bei ektopem Fokus (paraneoplastisch, ACTH- oder CRH-abhängig; 3, 22).

Wie in unserem Fall können bei adrenalem Cushing Syndrom vereinzelt normale ACTH-Werte gemessen werden (23), die NNR-Atrophie spricht aber für einen primären Kortisolismus. Unbehandelt ist die Prognose bei Cushing-Syndrom mit einem 5- Jahres-Überleben von lediglich 50 % schlecht, hauptsächlich aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen oder Infekten (3). Eine bis 5-fach erhöhte Mortalität ist bei Patienten mit mässigem Hyperkortisolismus belegt. Nach kausaler Therapie mit Kortisol-Normalisierung entspricht die Mortalität einer altersentsprechenden Normalbevölkerung in Untersuchungen mit bis zu 20 Jahren follow-up; da kardiovaskuläre Risiko-Marker aber bis 5 Jahre nach Adrenalektomie erhöht bleiben können, sind Studien zum längerfristigen Outcome nötig (24).

Aktuelle Richtlinien von 2008 (24) empfehlen Kortisol-Bestimmungen nur bei hoher Vortest-Wahrscheinlichkeit, d. h. beim Vorliegen typischer klinischer Symptome oder Befunde in ungewöhnlichem Alter oder

falls in Mehrzahl oder progredient (z. B. therapieresistent) vorhanden, sowie bei Patienten mit Inzidentalomen ohne Malignitätsverdacht (s. unten). Als typische, jedoch wenig sensitive Zeichen gelten dunkelrote Striae, Gesichtsp-lethora (bei unserem Patienten mit schwarzer Hautfarbe kaum erkennbar, vereinzelte Striae im Bereich von Pectoralmuskulatur und Flanken imponierten als Narben), proximale Muskelschwäche, verletzliche Haut sowie unerklärte Osteoporose. Bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit sollte auf entsprechende Tests verzichtet werden, da bei subklinischem Hyperkortisolismus kein Vorteil einer allfälligen Intervention belegt ist und ein hohes Risiko falsch positiver Resultate besteht. Im Gegensatz zum subklinischen Hyperkortisolismus zeigt sich beim Cushing-Syndrom ein progressiver Krankheitsverlauf mit zunehmender Symptomatik (und somit erhöhter Vortestwahrscheinlichkeit).

Initial wird einer der folgenden Tests mit hoher diagnostischer Treffsicherheit bei Anwendung der vorgeschlagenen Cutoff-Werte (25) empfohlen:

- freies Urin-Kortisol (mindestens 2 Messungen)
- Mitternachts-Kortisol im Speichel (mindestens 2 Messungen)
- 1 mg-Dexamethason-Suppressionstest oder evtl. 48h-2 mg/d-Dexamethason-Test.

Im Falle eines pathologischen Befundes sollte ein anderer Test aus der erwähnten Gruppe erfolgen und falls positiv, eine Abklärung der Ursache des Cushing-Syndroms. Mehr als

zwei Tests sollen lediglich im Falle widersprüchlicher Resultate oder bei V. a. zyklischen Hyperkortisolismus erfolgen. Bei Inzidentalomen sollen primär ein 1-mg-Dexamethason-Suppressionstest oder ein Mitternachts-Speichelkortisol (als das freie Urinkortisol) bestimmt werden. Diskrepante Ergebnisse kommen bei mildem oder zyklischem Hyperkortisolismus gehäuft vor (24).

Inzidentalome: kardiovaskuläres Risiko und Management

Die Inzidentalom-Prävalenz beträgt in Autopsie-Serien 2,3 %, in klinisch-bildgebenden Serien 0,1 - 4,3 %. Bei Raumforderungen unter 4 cm handelt es sich in über 60 % der Fälle um benigne NNR-Adenome, ab einer Größe von 3 cm erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer autonomen Hormonsekretion (26).

In einer prospektiven Untersuchung an 50 Patienten mit Inzidentalom hatten 24 % einen subklinischen Hyperkortisolismus, von diesen waren 91 % hyperten, 50 % adipös, 50 % hatten eine Dyslipidämie und 41 % einen Typ 2-Diabetes, ähnlich häufig erhöhte Parameter des **metabolischen Syndroms** fanden sich in einer weiteren Untersuchung (27).

Eine Charakterisierung der Inzidentalome erfolgt via Bildgebung (CT, MRI), Hormonbestimmung und allenfalls Biopsie (außer bei Verdacht auf Phäochromozytom) sowie anhand der Wachstumstendenz. Therapeutisch erfolgt entweder eine (meist lapraskopische) Adrenalektomie oder im Falle von Kontraindikationen/ Nicht-Operabilität z.B. der Ein-

satz von Inhibitoren der Steroidsynthese, Aldosteronantagonisten sowie die medikamentöse Therapie der Folgekrankheiten (Hypertonie, Diabetes etc.; 26). Bei mildem Hyperkortisolismus und Inzidentalom ist die Datenlage begrenzt und widersprüchlich, was Adrenalektomie versus medikamentöse Therapie angeht: Zwar konnte eine Korrektur der abnormen Hormonproduktion nach Adrenalektomie gezeigt werden, aber zum Effekt auf Langzeitverlauf und Lebensqualität fehlen Daten (24, 26-28).

Entsprechend erschwert ist das Management klinisch stummer NN-Raumforderungen. Evidenz- und Expertenkonsensus-basierte Empfehlungen schlagen folgendes Vorgehen vor (26): Primär stellt sich die Frage nach Malignität sowie hormoneller Aktivität. Eine erste Triage erfolgt bildgebend (CT, MRI) anhand von Größe und zusätzlichen Merkmalen (Differenzierung zwischen NNR-Karzinom, Adenom, Phäochromozytom, andere), Tumore über 6 cm Größe sollten chirurgisch behandelt werden, da in 25 % ein NNR-Karzinom vorliegt. Bei 4-6 cm Größe liegt die Karzinomprävalenz um 6 % und über eine allfällige Exzision entscheiden zusätzliche Faktoren. Raumforderungen unter 4 cm sollten im Verlauf kontrolliert werden.

Bei einer Größe unter 6 cm erfolgt eine zweite Triage per hormoneller Aktivitätsbestimmung (zur Differentialdiagnose Phäochromozytom, Cushing- oder Conn-Adenom), folgende drei Tests werden empfohlen: 1-mg-Dexamethason-Suppressionstest, freie Plasma-Epinephrine und

lediglich bei Patienten mit Hypertonie die Ratio aus Plasma-Aldosteron/Plasma-Renin-Aktivität sowie das Serumkalium. Eine chirurgische Therapie sollte bei Phäochromozytom sowie bei klinisch manifester autonomer Hormonproduktion erfolgen, bei subklinischer Adenom-Hyperfunktion ist die Datenlage bezüglich optimalem Vorgehen wie schon erwähnt ungenügend. Bei Raumforderungen von 4-6 cm Größe wird entweder eine engmaschige Verlaufskontrolle oder eine Adrenalectomie empfohlen.

Bei hormonell inaktiven Raumforderungen unter 4 cm stehen keine Daten zu Notwendigkeit und allfälliger Strategie von Nachkontrollen zur Verfü-

gung, empfohlen werden derzeit eine weitere Bildgebung im Abstand von 6-12 Monaten (bei stabiler Größe keine weitere Bildgebung mehr), ebenso soll bei normalen Hormonwerten nach 2-4 Jahren auf weitere Kontrollen verzichtet werden (26).

Abkürzungen:

LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
PCP	pulmonal-kapillärer Verschlussdruck
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck
LVEF	linksventrikuläre Auswurfraction
NN/ NNR	Nebenniere, Nebennierenrinde
ACTH	Adrenocorticotropin
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormone
AT	Angiotensin
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
py	Päckchenjahre (365 Päckchen/Jahr)

Literatur:

- (1) Magiakou A et al. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006,20;467-82
- (2) Imai Y et al. *Hypertension* 1988; 12:11-9
- (3) Whitworth JA et al. *Vascular Health and Risk Management* 2005; 1:291-9
- (4) Klett C et al. *Endocrinology* 1992;130:3660-8
- (5) Sato A et al. *Hypertension* 1994; 23:25-30
- (6) Imai T et al. *Hypertension* 1992,19:753-7
- (7) Ruiz-Ortega M et al. *Kidney International (Suppl)* 2002; 82:12-22
- (8) Stewart PM et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3617-20
- (9) Chobanian AV et al. *Hypertension* 2003; 42:1206-52
- (10) Fallo F et al. *Am J Hypertens* 1995, 9:77-80
- (11) Younge PA et al. *J R Soc Med* 1995, 88:174-75
- (12) Soffer LJ et al. *Am J Med* 1961; 30: 129-39
- (13) Welbourn RB et al. *Br J Surg* 1971; 58:1-16
- (14) Sugihara N et al. *Am J Cardiol* 1992; 69:1475-80
- (15) Muiresan ML et al. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2275-9
- (16) Cuspidi C et al. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4:67-73

- (17) Tsuda K et al. *Jpn Heart J*. 1995; 36:333-9
- (18) Petramala L et al. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:525-8
- (19) Marazuela M et al. *Int J Cardiol* 2003; 88:331-3
- (20) Marazuela M et al. *Int J Cardiol* 2003; 88:331-3
- (21) Cushing H. *The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. Bull Johns Hopkins Hosp* 1932; 50:127-95
- (22) Arnaldi G et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5593-602.
- (23) Pecori Giraldi F. *Horm Res* 2009;71 (Suppl 1):123-7
- (24) Nieman L et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1526-40
- (25) Elamin MB et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:1553-62
- (26) NIH *Consens State Sci Statements*. 2002; 19:1-23
- (27) Terzolo M et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 998-1003
- (28) Thompson GB, Young WF. *Curr Opin Oncol* 2003; 5:84-90
- (29) Rossi R et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1440-48

H. Abbühl

Die Behandlung der Nierenarterienstenose im Lichte der ASTRAL Studie

(EuroPCR, Barcelona 2009)

In den letzten beiden Jahrzehnten ist eine Verdreifachung neu diagnostizierter Nierenarterienstenose eingetreten. Die oft schwer einstellbare sekundäre arterielle Hypertonie ist mit einem hohen Ereignis an kardiovaskulären Komplikationen verbunden. Eine katheterbasierte Revaskularisation wird insbesondere bei neu diagnostizierten Patienten häufig durchgeführt (16 %; (1)). In der Literatur finden sich jedoch bislang nur vier kleine, in sich nicht schlüssige randomisierte Studien, die die kathetergestützte Nierenarterien-Intervention mit einer rein medikamentösen Therapie hinsichtlich Nierenfunktion, kardiovaskulärer Ereignisse sowie Mortalität, untersuchten (2). Die multizentrische, randomisierte ASTRAL Studie sollte hier Klarheit schaffen und verglich Patienten nach Katheterintervention mit rein medikamentös geführten Patienten (3).

Ziel der Studie

Primärer Endpunkt dieser Studie war der Verlauf der Nierenfunktion während des Beobachtungszeitraums. Gemäß Powerkalkulation mussten mindestens 750 Patienten eingeschlossen werden, um eine 80 % Power für einen Unterschied von 20 % zu zeigen. Sekundäre Endpunkte waren das Überleben, makrovaskuläre Ereignisse sowie Einstellung des arteriellen Blutdrucks.

Methode

Zwischen September 2000 und Oktober 2007 wurden 806 Patienten von insgesamt 58 Zentren eingeschlossen. Davon wurden je 403 nach Randomisierung katheterinterventionell (Revascularisation) oder nur rein medikamentös (Medical Therapie) behandelt. Nach Abschluss wurden 14 Patienten pro Zentrum sowie 2 Patienten pro Zentrum pro Jahr eingeschlossen.

Ergebnis

Der durchschnittliche Stenosegrad der Nierenarterie betrug bei Einschluss 76 % (40-100 %) im interventionell behandelten Arm sowie 74 % (20-100 %) im medikamentösen Arm. Insgesamt hatten 25 % der Patienten eine (grenzwertige) Nierenarterienstenose von < 70 %. Die akute Komplikationsrate betrug 7 % (24/321), wobei Probleme beim Absetzen des Stents (3,3 %), Komplikationen an der Punktionsstelle (2 %), Perforation oder Dissektion der Arteria renalis (1 %), akute Embolisation des Stents (1 %), periphere (0,3 %) sowie renale (0,6 %) Embolisation, thrombotischer Verschluss der Arteria renalis (0,3 %) und Ballonruptur (0,3 %) beschrieben wurden. Darüber hinaus traten perinterventionell Blutungen an der Punktionsstelle in 10 %, Verschlechterung der Nierenfunktion (10 %), Pseudoaneurysmata (0,8 %) sowie lokale Infektionen an der Punktionsstelle in (0,4 %) auf.

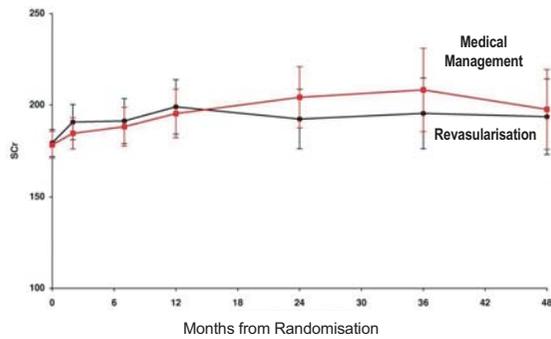


Abbildung 1: Verlauf des Serumkreatinin (SCr (mmol/ltr) nach Intervention (Revascularisation) versus rein medikamentöser Therapie (Medical Management).

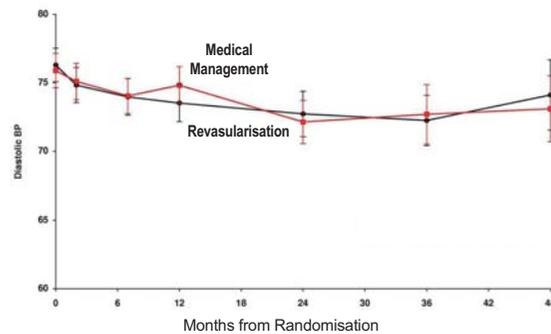
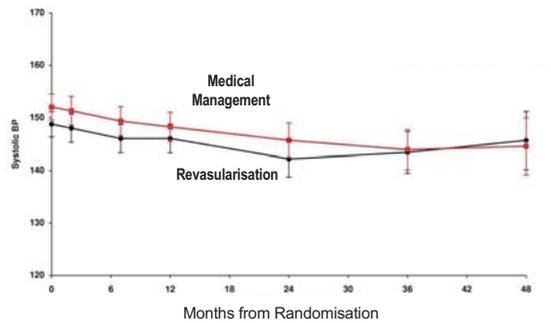


Abbildung 2 a/b: Verlauf des systolischen (a) sowie diastolischen (b) Blutdrucks (mmHg) nach Intervention (Revascularisation) versus rein medikamentöser Therapie (Medical Management).

Zusammenfassung

Die auf dem EuroPCR vorgestellte und bislang noch nicht publizierte ASTRAL Studie ist mit über 800 Patienten die größte randomisierte Studie, die den Einfluss einer Katheterintervention bei Patienten mit atherosklerotisch bedingter Nierenarterienstenose untersucht. Bei kritischer Betrachtung ist sie jedoch nur fraglich geeignet, die oben aufgeführten Endpunkte zu beantworten. Die Gründe sind mehrschichtig, unter anderem wurden Patienten ohne nachgewiesener hämodynamisch wirksamer Nierenarterienstenose eingeschlossen. Ferner ist die perinterventionelle Komplikationsrate sehr hoch im Vergleich zu bereits veröffentlichten Daten und die Einschussrate der beteiligten Zentren sehr gering bei einem auffällig langen Studienzeitraum. Diese Kritikpunkte wurden intern umgesetzt und eine weitere, multi-zentrische, randomisierte Studie (RADAR) an kompetenten Zentren durch CA Prof. Dr. Zeller initiiert, die den Einfluss der Katheterintervention im Vergleich zur rein medikamentösen Thera-

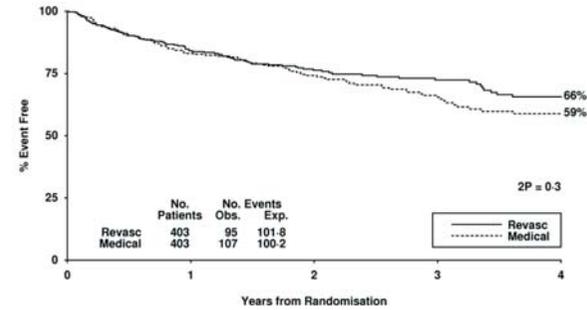


Abbildung 3: Kardiovaskuläre Komplikationen (Myokardinfarkt, Apoplex, kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisation) nach Intervention (Revascularisation) versus rein medikamentöser Therapie (Medical Management).

pie untersuchen soll. Bei allen eingeschlossenen Patienten muss vor Randomisierung mittels dynamischer Messung (Farbduplexsonographie) der Nachweis erbracht werden, dass es sich tatsächlich um eine hämodynamisch relevante Nierenarterienstenose handelt.

Literatur:

- (1) Kalra PA et al. *Kindney Int* 2005; 68: 292-301
- (2) Normann AJ et al. *Am J Med* 2003; 114:44-50
- (3) Misty S et al. *J hum Hypertens* 2007; 21:511-5 (ASTRAL TRIAL)

S. Sixt

Renal Denervation Study

(Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter-based neural sympathetic alteration for resistant hypertension: a multicentresafety and proo-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373:1275-81)

Nicht selten wird im klinischen Alltag eine leitliniengerechte Einstellung der arteriellen Hypertonie, trotz einer Vielzahl erhältlicher Antihypertensiva, nur unbefriedigend umgesetzt (1). Die Ursachen dafür sind vielfältig und reichen von mangelnder ärztlicher Betreuung bis schlechter Compliance des Patienten hinsichtlich regelmäßiger und lebenslanger Medikamenteneinnahme. Die Folgen sind in jedem Fall Ernst zu nehmen (2). Pathophysiologisch ist für die Entstehung sowie Aufrechterhaltung der essentiellen arteriellen Hyperto-

nie eine erhöhte renale Aktivität der sympathischen efferenten sowie afferenten Fasern von Bedeutung (3). Der erste Behandlungsansatz modulierend auf das vegetative Nervensystem einzuwirken wurde aufgrund der nicht vertretbarer Komplikation verlassen (4). Eine minimal invasive, schonende katheterbasierte Ablation des vegetativen Nervensystems ist seit neuem möglich und zeigte bereits im Tiermodell einen hohen Behandlungserfolg.

Studienziel

Über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten sollte erstmals am Menschen die Sicherheit sowie der Wirksamkeit einer Blutdrucksenkung nach perkutaner, Denervierung sympatischer, renaler Nervenfasern untersucht werden.

Studiendurchführung

An 5 Zentren in Australien und Europa wurden zwischen Juni 2007 und November 2008 Patienten eingeschlossen.

Einschlusskriterien:

- Systolischer Ruheblutdruck >160 mmHg unter antihypertensiver Dreifachmedikation (einschließlich eines Diuretikums)

Ausschlusskriterium:

- Sekundäre Hypertonie
- Eingeschränkte Nierenfunktion (< 45 ml/min/1,73 m²)
- Typ 1 Diabetiker und Patienten mit Valvulopathie, mit Defibrillator oder Herzschrittmacher
- Die Einnahme von Clonidin, Moxonidin, Rilmenidin, oder Warfarin
- Patienten mit relevanter Nierenarterienstenose, vorangegangener Nierenintervention oder arterielle Doppelmanlage der Nierenarterien.

Der Ablationskatheter (Symplicity, Ardian Inc. Palo Alto, CA, USA) wurde via Arteria femoralis communis eingeführt. Die Impulse wurden über 2 Minuten von distal ausgehend, im Rückzug sowie rotierend in den beiden Nierenarterien mit einer Energie von maximal 8 Watt nach

einem vorgegebenen Algorhythmus abgegeben. Die Nachkontrollen wurden nach 1, 3, 6, 9, und 12 Monaten durchgeführt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 45 von initial 50 Patienten ausgewertet (siehe Darstellung 1). Fünf Patienten wurden aufgrund einer arteriellen Doppelversorgung wieder ausgeschlossen. Die Einschlusskriterien sind in Tabelle 1 aufgeführt. Im Durchschnitt nahmen die Patienten 4,7 antihypertensive Medikamente ein. Die Behandlungsdauer betrug 38 min (IQR 34–48 min). Eine Schmerzmedikation sowie Sedierung wurde begleitend gegeben.

Als Komplikationen trat eine Dissektion der Nierenarterie sowie ein Aneurysma spurium an der Punktionsstelle auf. In der postinterventionellen Bildgebung zeigten sich geringe, nicht relevante, fokale Wandunregelmäßigkeiten.

In der angiographischen Nachkontrolle bei 18 Patienten (14–30 Tage) konnten relevante Stenosen bzw. Alterationen ausgeschlossen werden. Gleiches gilt für die Magnet-Resonanz Angiographie (MRA), die nach 6 Monaten bei 14 Patienten durchgeführt wurden.

Der Verlauf der Blutdruckwerte (Darstellung 2) zeigte bereits nach einem Monat eine signifikante Reduktion, die sogar bis zum 3 Monat weiterhin zunahm. Der Abfall erreichte für die systolischen ($p = 0,026$) sowie diastolischen ($p = 0,027$) Blutdruckwerte im Vergleich zum Ausgangswert Signifikanz.

Sechs von 45 Patienten (13%) hatten einen Abfall des systolischen Blutdrucks von weniger als 10 mmHg (Non-Responder).

Die univariate Analyse konnte keine Assoziation zwischen Reduzierung des systolischen Blutdrucks (>10 mmHg) und klinischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Rasse, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie, systolischer, diastolischer Blutdruck oder Herzfrequenz, Medikation oder Anzahl der Ablationen nachweisen.

Eine Änderung der Medikation wurde nur bei entsprechender klinischer Indikation bei 13 von 41 Patienten während der Nachuntersuchung durchgeführt; 9 Patienten erhöhten und 4 reduzierten die Anzahl der Medikamente. Unter den Patienten, in denen die Medikation erhöht wurde, hatten 5 verminderte systolische

Blutdruckwerte (> 10 mmHg) und bei 4 war keine substantielle Änderung des systolischen Blutdrucks messbar. Vier Patienten reduzierten die Anzahl der Medikation um 1 auf 3, davon zeigten drei eine optimale Blutdruckeinstellung und einer war ein Non-Responder trotz mehrfacher Umstellung. In der gesamten Kohorte war der systolisch Blutdruck um -14/-10 (95% CI 4/3), -22/-11 (7/4), -22/-10 (7/4), -26/-11 (7/5), und -28/-17 mm Hg (22/18) nach 1, 3, 6, 9, and 12 Monaten gesenkt.

Ferner zeigte sich nach Ablation eine Abnahme der Noradrenalinaktivität um 47% unter den zehn untersuchten Patienten (95% CI 28–65%). In diesen Fällen zeigte sich eine, zur gesamten Kohorte vergleichbare Senkung des durchschnittlichen Blutdrucks nach 6 Monaten von 22/12 mmHg. Die Herzfrequenz

Tabelle 1: Patientencharakteristika bei Einschluss

	Alle Patienten (n = 50)	Behandelt (n = 45)	Nicht geeignet (n = 5)
Alter [J.]	57 (9)	58 (9)	51 (8)
Männer (Frauen)	21 (42 %)	20 (44 %)	1 (20 %)
Weißer (Nicht-Weißer)	2 (4 %)	2 (4 %)	0
Typ 2 Diabetes	16 (32 %)	14 (31 %)	2 (40 %)
CAD	11 (22 %)	10 (22 %)	1 (20 %)
Hyperlipidämie	34 (68 %)	29 (64 %)	5 (100 %)
eGFR [mL/min/1.73m ²]	83 (22)	81 (23)	95 (15)
Herzfrequenz/min	73 (11)	72 (11)	79 (9)
Blutdruck [mmHg]	177/100(19/14)	177/101(20/15)	173/98(8/9)
Antihypertensiva [n]	4.7 (1.4)	4.7 (1.5)	4.6 (0.5)
ACE oder ARB	47 (94 %)	43 (96 %)	4 (80 %)
Betablocker	39 (78 %)	34 (76 %)	5 (100 %)
Ca-Antagonisten	36 (72 %)	31 (69 %)	5 (100 %)
Vasodilatoren	8 (16 %)	8 (18 %)	0 %
Diuretika	46 (92 %)	43 (96 %)	3 (60 %)

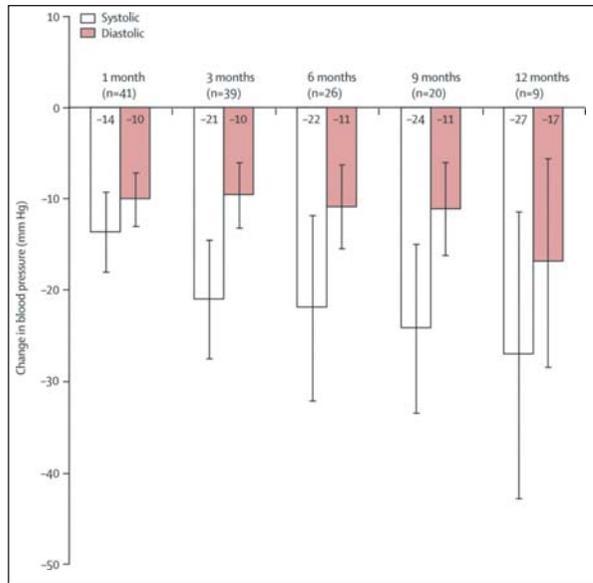


Abbildung 1: Änderung des Blutdrucks (95 % Konfidenzintervall) nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten.

blieb unverändert während der gesamten Studiendauer. Gepaarte Daten der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei Studienbeginn sowie nach 6 Monaten waren von 25 Patienten vorhanden; sie betrug 79 (SD 21) und 83 mL/min/1.73 m², davon hatten sechs Patienten (24%) einen Anstieg von mehr als 20%, während ein Patient (4%) eine Verschlechterung von mehr als 20% hatte. Patienten mit initial verminderten GFR hatten einen nicht signifikanten Anstieg der GFR ($p = 0.30$).

In dieser Studie konnte die Sicherheit einer einfach durchführbaren, katheterbasierten Ablation des vegetativen Nervensystems der Nierenarterien bei therapierefraktärer Hypertonie nachgewiesen werden. Ohne Nachweis von Langzeitschäden, sowohl

hinsichtlich der Integrität der Gefäßanatomie als auch der Nierenfunktion, konnte effektiv und anhaltend eine Senkung des Blutdrucks erreicht werden. Die Sicherheit der Methode und die Wirksamkeit scheinen den besonderen Stellenwert des renalen sympathischen Nervensystems bei Patienten mit essentieller Hypertonie zu unterstreichen und legen diese Methode als Behandlungsoption nahe.

Limitierend ist zu erwähnen, dass es sich um keine prospektive kontrollierte klinische Studie handelt. Ferner wurde die ambulante Blutdruckmessung nicht in allen Patienten durchgeführt, sondern nur in einer kleinen Untergruppe. Es wurde auch nur in einer begrenzten Gruppe von Patienten die Daten der Noradrenalin-Freisetzung gemessen.

Literatur:

- (1) Sarafidis PA, Bakris GL. *JACC* 2008; 52:1749-57
- (2) Calhoun DA et al. *Circulation* 2008; 117:e510-26
- (3) DiBona GF. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:197-200
- (4) Evelyn KA et al. *Am J Med* 1960; 28:188-221

S. Sixt

China – Vortragsreise mit praktischen Übungen

Die chinesische Regierung (China Foreign Expert Affairs [FEA]) hatte Kardiologen und Kardiochirurgen nach China eingeladen, um in großen Bezirkskliniken Kontakte zu den dort arbeitenden Kollegen aufzubauen und einen wissenschaftlichen und praktischen Erfahrungsaustausch anzustoßen.

Unser Kollege Dr. Klaus Schlotterbeck aus Ravensburg, ein niedergelassener und interventionell tätiger Kollege mit langjähriger Erfahrung in der Intensivmedizin, war nach bereits vorangegangenen Chinaerfahrungen Kontaktperson und lud aus dem Herz-Zentrum Bad Krozingen OA Dr. Gick als interventionellen Kardiologen und OA Dr. Günkel als Kardiochirurgen ein. Ein australischer Kardiochirurg, der ebenfalls teilnehmen sollte, musste wegen eines Unfalles absagen. Leider zog sich der Kollege Schlotterbeck schon während der ersten Etappe der Reise eine Sprunggelenksdistorsion zu, die ihn zum Abbrechen zwang. Das Bad Krozinger Team hielt bis zum Ende durch.

Der Flug ging von Frankfurt nach Nanjing („südliche Hauptstadt“). Nanjing war in der Geschichte Chinas wiederholt Hauptstadt, zuletzt 1945 – 1949, bis zur Flucht der Regierung nach Taiwan. Mao Zedong machte dann Beijing („nördliche Hauptstadt“) wieder zur Hauptstadt.

Uns empfing ein subtropisches Monsunklima. Nach einer kurzen Besichtigung der von Schifffahrtskanälen

durchzogenen Stadt führen wir auf einer modern ausgebauten Autobahn weiter nach Yangzhou, dem ersten Ziel unserer Reise. Unsere Route überquerte den Unterlauf des Jangtse, der durch das gigantische Staudammprojekt an seinem Oberlauf bekannt geworden ist und nach dem Nil und dem Amazonas als drittlängster Strom der Welt gilt. Yangzhou ist eine 5-Millionen-Stadt, die durch ihre Lage am Jangtse und am Kaiserkanal früher ein wichtiger Knotenpunkt für den Salzhandel war. Marco Polo soll hier im 13. Jahrhundert Statthalter gewesen sein.

Bei einem Abendessen lernen wir die Kollegen aus der chirurgischen und der interventionellen Abteilung des Klinikums Yangzhou kennen, wo am Folgetag das 3. Kardiologische Yangzhou-Forum stattfinden sollte.

Der Kongress begann um 8 Uhr und war hervorragend organisiert. Zahlreiche Kollegen aus großen kardiologischen Kliniken Chinas präsentierten ihre Daten zur konservativen Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz, zu intensivmedizinischen Themen und zu elektrophysiologischen, interventionellen und chirurgischen Fragestellungen. Die Themen waren breit gefächert, die einzelnen Vorträge aber zum Teil auch sehr speziell. Viele Inhalte konnten von uns nur erahnt werden, da sie in chinesischer Sprache und mit chinesisch beschrifteten Folien präsentiert wurden. Gelegentlich wurden aber auch englischsprachige

ge Darstellungen, Abbildungen oder Guidelines zitiert, die uns die Thematik erkennen ließen. Von unserer Gruppe wurden Themen wie die interventionelle Behandlung von Mehrgefäßerkrankungen, Kriterien zur Indikation für die Bypassoperation, die praktischen Aspekte der Katheterintervention bei degenerierten Bypässen oder die katheterinterventionelle Behandlung bei Aortenklappenstenosen in englischer Sprache eingebracht. Auch die operationstechnischen Fortschritte bei der Mitralchirurgie wurden sehr aufmerksam angenommen.

Ein weiterer Schwerpunkt waren Diskussionen direkt im Katheterlabor des Klinikums Yangzhou, wobei es auch um den Erfahrungsaustausch hinsichtlich Strategien und Abläufen ging. Das Katheterlabor verfügt über zwei Messplätze. Die personelle und apparative Ausstattung war gut. Auch alle Vorgehensweisen entsprachen den etablierten interventionellen Konventionen und Guidelines und waren vergleichbar mit den unseren. Einen nachhaltigen Eindruck hinterließ bei uns z. B. die Entscheidung, einen Patienten mit akuter Symptomatik und einer koronarangiographisch nachgewiesenen fokalen hochgradigen Stenose der rechten Kranzarterie vom Tisch zu nehmen, weil er die notwendigen Barmitel für einen Stent nicht bereitstellen konnte. Die gesamte Familie war zugegen und diskutierte sehr betroffen die Möglichkeiten der Geldbeschaffung. Ein anderer Patient mit subakutem Vorderwandinfarkt brachte nur Mittel für einen einzigen Stent auf. Die Behandlung mehrerer Läsionen mit zumindest drei

第三届扬州国际心血管病研讨会
国家级继续教育项目 (编号2009-04-02-014)

会议内容

第一场报告: 主持人: 朱亚彬 顾翔 刘晓东

1. 心血管疾病预防进展	江苏省人民医院心内科主任曹克将教授
2. 主动脉瘤的外科治疗进展	南京军区总医院心胸外科主任景华教授
3. 心衰的机制和策略	德国Bad Krozingen 心脏中心内科主任 Michael Gick 教授
4. 瓣膜成形技术与进展	德国 Bad Krozingen 心脏中心心血管外科主任 Ludwig Günkel 教授

会议时间: 2009年7月11日—12日
会议地点: 苏北医院门诊六楼学术报告厅



Dr. M. Gick (5. v. li.) und Dr. L. Günkel (3. v. re.) im Kreis der Kollegen beim Yangzhou Forum

Stents wäre aber sinnvoll gewesen. Hier wurde diskutiert, ob eine Bypassoperation finanziell günstiger käme als drei Stents, von denen jeder mit (umgerechnet) 2000 Euro zu Buche schlägt. Auch dieser Patient wurde (zunächst) vom Tisch genommen. Wie hatten außerdem Gelegenheit, an Visiten auf der Intensivstation bzw. der präoperativen Station teilzunehmen und mit den Kollegen die jeweilige Operationsindikation, die weitere Vordiagnostik und die Behandlungsstrategie zu diskutieren.

Die Diskussionen mit den Kollegen wurden auch noch am Abreisetag sehr intensiv geführt und direkt im Anschluss an die Abschlussvisite auf der Intensivstation erfolgte unser Transfer zurück nach Nanjing. Von hier flogen wir nach Shijiazhuang, eine 9 Millionen-Metropole und der Hauptstadt der Provinz Hebei. Nach Besichtigung des Klinikums trafen wir uns mit den Kollegen der kardiologischen Abteilungen. Anschließend besprachen wir in einem Restaurant bei Peking-Ente mit den Kollegen den Ablauf des folgenden Tages.

Die klinische Visite am nächsten Morgen war ausgezeichnet vorbereitet. Sowohl Patienten mit Koronarerkrankung als auch Vitienpatienten wurden vorgestellt. Bei den präsentierten Patienten war der Anteil derer mit valvulären Erkrankungen, insbesondere rheumatisch bedingter Mitralstenose, relativ hoch. Zu jedem Patienten gab es jeweils eine kurze schriftliche Zusammenfassung der Vorbefunde. Wir hatten die Möglichkeit zu einer ergänzenden klinischen Untersuchung und Befragung. Bei einem in Anwe-

senheit der Patienten durchgeführten Kolloquium wurden die operativen, interventionellen oder konservativen Therapiestrategien diskutiert. Die als Ergebnis unserer Diskussionen ausgesprochenen Empfehlungen fanden einen allgemeinen Konsens.

Nach einem Imbiss aus der Klinikküche folgte am Nachmittag der wissenschaftliche Teil des Programms. Wir diskutierten über die Therapiestrategien beim akuten Koronarsyndrom, bei dem in China ebenfalls eine frühinterventionelle Behandlung angestrebt wird. Etwas unterschiedlich zu unserer Praxis ist die deutlich seltenere Verwendung von GPIIb/IIIa-Inhibitoren, die nur in Bail-out-Situationen gegeben werden. Auch Aspirations- oder Thrombusprotektionssysteme spielen im klinischen Alltag dort keine Rolle. Die Daten aus den Studien mit Bivalirudin waren allgemein bekannt; diesbezüglich wurden wir sehr differenziert zu unserem Vorgehen befragt. Die Substanz ist allerdings in China bisher nicht verfügbar. Vorträge und Fallbeispiele von uns ergänzten das Programm und wurden sehr interessiert diskutiert.

Nach einem langen Arbeitstag trafen wir uns am Abend wieder in einem Restaurant an einem sehr großen runden Tisch. Regionalpolitiker und Geschäftsführung des Klinikums begrüßten uns sehr herzlich. Die Speisen waren köstlich, mit unterschiedlich zubereiteten Gemüsen und Salaten, dazu kamen natürlich auch völlig unbekannte Spezialitäten, die wir vorsichtig kosteten. Zum Essen wurde grüner Tee gereicht. Die Haupt-Flüssigkeitszufuhr erfolgte jedoch mit ei-

nen hochprozentigen Destillat, mit dem man allen Tischgenossen einzeln und in wechselnder Reihenfolge zu prostete, ein langes Leben, viel Gesundheit oder ein frohes Wiedersehen im nächsten Jahr wünschte.

Der Folgetag bestand aus praktischen Aktivitäten im Operationssaal bzw. Katheterlabor.

Im **Katheterlabor** standen elektive Patienten auf dem Tagesplan, mit denen die Indikation zur Katheterintervention abgesprochen und die Kostenfrage geklärt worden war. Der erste Patient hatte eine koronare 1-Gefäßerkrankung mit einer proximal verschlossenen Circumflexarterie. Dieser Patient war ursprünglich von außerhalb zu einer Bypassoperation in das Klinikum zugewiesen worden. Extern hatte man in einer Koronarangiographie - mit allerdings schlecht sitzendem Katheter - auch eine Hauptstammstenose vermutet. In dem tags zuvor durchgeführten Kolloquium wurden die Aufnahmen allerdings noch einmal sorgfältig analysiert und wir hatten starke Hinweise, dass die „Hauptstammstenose“ nur ein Artefakt war. Bei einer nochmaligen Angiographie sollten die Verhältnisse geklärt und im Folgenden der Ramus circumflexus wiedereröffnet werden. Letzteres gelang auch, obwohl das Sortiment der Rekanalisationsdrähte im Labor sehr begrenzt war. Es erfolgte eine Stentimplantation der proximalen und distalen Circumflexarterie mit Kissing balloon-Angioplastie zu den Posterolateralästen, die in sich selbst schwer diffus verändert waren, aber nun wieder perfundiert wurden. Die verwendeten sirolimusbeschichteten Stents entstammten der chine-

sischen Produktion, konnten aber erstaunlich leicht in das abgewinkelte und stark verkalkte Gefäß vorgebracht und entfaltet werden.

Weitere Patienten wiesen zum Teil einfache Stenosen auf, die direkt mit einem Stent versorgt werden konnten, andere hatten Bifurkationsläsionen. Hier konnten die sehr bewährten interventionellen Strategien und Techniken demonstriert und ausführlich diskutiert werden, die wir in unserem Hause ja mit entwickelt und wissenschaftlich untersucht haben. Auch bei den Bifurkationseingriffen wurde der chinesische sirolimusbeschichtete Stent verwendet, der auch bezüglich des Seitastzugangs in nichts den hier verwendeten Produkten nachstand. Das Design ähnelte auch sehr dem uns allen bekannten Cypher-Stent der Firma Cordis. Daten zum Langzeitverlauf dieser Stents konnten leider nicht ausgewiesen werden.

Im Katheterlabor war der Strahlenschutz am Tisch - verglichen mit unserer Ausstattung - sehr dürftig. Das Bewusstsein um die Strahlung und das daraus resultierende Strahlenschutzverhalten, das bei uns den Alltag eingegangen ist, war in den Einrichtungen, die wir in China kennen gelernt haben, gering ausgeprägt. Es konnte auch nicht in Erfahrung gebracht werden, inwieweit amtliche Strahlenschutzverordnungen und Kontrollen durchgeführt werden.

Beide von uns besuchten Katheterabteilungen bevorzugten den Radialiszugang. Die Kollegen berichteten über eine Erfolgsrate von über 95% dieses Zugangsweges auch bei Akutinterventionen. Dies hat natürlich den Vorteil, dass Blutungskompli-

kationen nach Kathetereingriff auf den Nachsorgestationen, die eher eine dürftige Überwachungsqualität ohne Kreislaufmonitoring aufweisen, weitgehend entfallen. Die komplexen Fälle, die wir von der Leiste aus mit 7F-Kathetern behandelt hatten, zeigten am Folgetag nur kleine Leistenhämatome aber Strangulationsmale aufgrund des einschnürenden Verbandes. In diesem Zusammenhang konnten unsere im Herz-Zentrum angewandten Nachsorgetechniken diskutiert werden.

Bei den **operativen Fällen** zeigten sich bei den Vitien intraoperativ zum Teil schwerst ausgeprägte und verkalkte Befunde, wie sie am Herz-Zentrum nur noch sehr selten zu sehen sind, z. B. bei einer 56jährigen Patientin mit einer stark verkalkten Mitralklappenstenose sowie einer mittelgradigen Trikuspidalinsuffizienz. Die Patientin hatte sich wegen schwerster Dyspnoesympptomatik vorgestellt. Es erfolgte ein Mitralklappenersatz mit einer mechanischen Prothese sowie auf Wunsch der herzchirurgischen Kollegen und angesichts fehlender Anuloplastieringe eine de Vega-Plastik im Bereich der Trikuspidalklappe. Die Operation konnte völlig komplikationslos durchgeführt werden. Am nächsten Tag war die Patientin auf der Intensivstation extubiert und wohlauf.

Eine weitere 54jährige Patientin, ebenfalls mit einer schwer verkalkten rheumatischen Mitralklappenstenose und einer hochgradigen Stenose im Bereich der LAD konnte unter den Augen vieler chinesischer Kollegen, die den Operationssaal füllten, mit einer mechanischen Prothese sowie mit einem Arteria-thoracica-interna-links-By-

pass auf die LAD versorgt werden. Die Operation war zunächst völlig komplikationslos, postoperativ kam es jedoch leider zu einer Blutungskomplikation aus einem Seitenast der Arteria thoracica, sodass etwas verzögert und erst auf unser Drängen eine Revision durchgeführt wurde.

Bei den Koronarpatienten, z. B. einem 58jährigen Patienten mit einer schweren diffusen koronaren 3-Gefäßerkrankung fiel auf, dass die Herzkranzgefäße, aber auch die Arteria thoracica auffallend schmalkalibrig waren, was von den Kollegen als typisch bei chinesischen Patienten bestätigt wurde. Auch die Bypassoperation mit einem Single-Venen-Bypass auf ACD, einem Jump-Bypass auf CX-CX sowie der Arteria thoracica interna links auf den RIA konnte komplikationslos durchgeführt werden. Der Patient war am nächsten Tag auf der Intensivstation hämodynamisch stabil und wurde extubiert. Die Bedingungen und die Ausstattung im Operationssaal entsprachen westlichem Standard.

Die Erfahrungen und Eindrücke im Katheterlabor bzw. Operationssaal wurden erneut am Abend in einem Restaurant diskutiert. Alle Kollegen waren sehr interessiert und wissbegierig wie an unserem Herz-Zentrum in Bad Krozingen die Patientenbetreuung, Diagnostik, Intervention bzw. Operation und Nachsorge organisiert ist. Wir erlebten die chinesischen Kollegen hoch motiviert, in allen Bereichen der Organisation und der Patientenbehandlung zu lernen und sich weiter zu entwickeln obwohl die chinesischen Funktionsabteilungen bereits jetzt auf einem sehr hohen Niveau arbeiten und alle wesentlichen

Standards der interventionellen und operativen Gesellschaften integriert haben.

Auch in **Shijiazhuang** haben wir am Abreisetag noch eine Abschlussvisite der behandelten Patienten durchgeführt. Alle katheterinterventionell behandelten Patienten waren wohl auf. Eine Patientin nach Mitralklappenrekonstruktion fiel auf der Intensivstation durch eine unzureichende Sauerstoffsättigung auf. Wegen einer Nachblutung musste auf eine baldige Re-Operation gedrängt werden.

Zum Abschluss des offiziellen Rahmenprogramms gehörte die Fahrt nach Peking. Bei strömendem Regen fuhren wir zu der etwa 70 km nördlich gelegenen chinesischen Mauer und stiegen dem Grat entlang bis zum höchstgelegenen Wachturm hoch.

Über Frau Min Zhao, die als Stipendiatin des chinesischen Staates seit drei Jahren in unserer Klinik arbeitet, haben wir mit dem **Chao Yang-Hospital in Peking** eine besondere Verbindung. Kollegen aus der kardiologischen Abteilung bemühten sich während des gesamten Wochenendes als Touristenführer sehr intensiv, uns möglichst viele Sehenswürdigkeiten von Peking nahe zu bringen.

Beim Besuch im Chao Yang-Hospital sahen wir eine hochmoderne Intensivstation mit Behandlungsboxen, ganz ähnlich wie in unserer Klinik. Die Ausrüstung, die therapeutischen Möglichkeiten und vor allem die personelle Ausstattung schienen exzellent. Auch hier diskutierten wir im Katheterlabor über Konzeptionen und interventionelle Strategien. Ganz besonders interessiert waren die Kol-

legen am perkutanen Aortenklappenersatz, wie er ja in Bad Krozingen seit längerem durchgeführt wird und zu dem wir eine fundierte Erfahrung aufweisen können. Die in China bislang noch nicht praktizierte Methode stellten wir vor und diskutierten sie mit den sehr interessierten Mitarbeiter der gesamten Abteilung.

Besonderes Interesse bestand bei den interventionellen Kollegen an unserem Umgang mit komplexen Läsionen und unseren diesbezüglichen Therapiestrategien. Auch in den großen interventionellen Zentren Chinas werden die Eingriffe bei Hauptstammstenose und 3-Gefäßerkrankungen in Konkurrenz zur Bypassoperation diskutiert. Die Vorteile der Kardiochirurgie bei sehr komplexen 3-Gefäßerkrankungen und vor allem bei Diabetikern konnten hier aufgrund der SYNTAX-Studienergebnisse in den Vordergrund gestellt werden. Gute Indikationen für eine katheterinterventionelle Behandlung liegen bei Patienten mit niedrigem SYNTAX-Score vor, oder nach individueller Entscheidung auch bei intermediärem SYNTAX-Score.

Auf den Heimflug nahmen wir den Eindruck mit, dass China ein sehr rasch sich entwickelndes Land ist, das über medizinische Zentren mit guter personeller und technischer Ausstattung verfügt. Die Möglichkeit zum Austausch mit uns als Kollegen mit sehr langjähriger Erfahrung, wurde von den chinesischen Kollegen mit großer Wissbegier genutzt und als großer Gewinn empfunden.

*M. Gick
L. Günkel*