© J. Aumiller

Insgesamt 15 Jubiläen wurde beim pci.live-Kongress eine spezielle Sitzung gewidmet. Der Kongress fand vom 30.11.2017 bis 1.12.2017 in München statt.

© J. Aumiller

Das Jahr der Jubiläen

Parforceritt rund ums Herz

Intensiv-Updating hat sich die pci.live-Veranstaltung zum Ziel gesetzt. Es war erstaunlich, was binnen zwei Tagen vermittelt werden kann. Etwa 65 Referate, Live-Fälle, Jubiläumsvorträge aus allen Spezialfächern, von Elektrophysiologie über die neuesten kathetergestützten Reparaturergebnisse an den Klappen bis hin zur Zelltherapie. Quantität und Qualität waren einmalig, häufig präsentiert von Vorreitern des jeweiligen Faches.

Alle Herzklappen im Visier der Interventiologen

Keine Herzklappe ist mehr sicher: Die Interventiologen haben neben der Aortenklappe die Mitralis und – auch wenn bisher kaum Erfolge erzielt wurden – die Trikuspidalis im Visier. Ein Pionier der interventionellen Kardiologie führte in seiner Bilanz vehement Klage über die deutsche Zulassungsbehörde.

Er ist ein Interventionalist der ersten Stunde. Prof. Eberhard Grube vom Herzzentrum Bonn ist zu verdanken, dass Deutschland vor fünf Jahren weltweit führend war in der transvaskulären Implantation von Aortenklappen (TAVI). Dieser Vorsprung sei verspielt worden, beklagte Grube, vor allem weil das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nicht wie erforderlich kooperiere. Ganz im Gegensatz zur amerikanischen Zulassungsbehörde FDA, die mit Ärzten auf Augenhöhe diskutiere und zu erkennen gebe, dass sie den Fortschritt will. Hersteller würden ihre Innovationen mittlerweile lieber in anderen Ländern prüfen. Selbst eine in Lübeck entwickelte Trikuspidalklappe werde nicht in Deutschland, sondern in Ländern geprüft, die innovationsfreundlicher aufgestellt sind.

TAVI – die Vorzeigetechnik

TAVI, erstmals 2002 am Menschen eingesetzt von Prof. Alain Cribier in Rouen, ist zur Vorzeigetechnik geworden.

Wie Grube bilanzierte, hat sich TAVI von einem Nischenverfahren bei Extremrisikopatienten zu einem integralen Bestandteil des Therapiealgorithmus bei Aortenstenose entwickelt, ein zuverlässiges und kalkulierbares Verfahren mit heute deutlich weniger Komplikationen. Mittlerweile ist es in den Leitlinien 2017 der ACC/AHA auch beim mittleren OP-Risiko als Option aufgeführt. Es hat weltweit in hunderten Zentren Einzug gehalten. TAVI war ein mächtiger Antrieb für Entdecker und Hersteller, neue perkutane Systeme zu entwickeln – ein Innovationsschub, wie es ihn in der Kardiologie wohl selten gegeben hat.

2017 belegte die SURTAVI-Studie, dass die Implantation einer selbst expandierenden TAVI-Klappe dem chirurgischen Klappenersatz nicht unterlegen ist, und zwar bei Patienten mit schweren

Aortenstenosen und mittlerem OP-Risiko. 1.746 Patienten (mittleres Alter: ca. 80 Jahre) in 87 internationalen Zentren wurden für diese auf zwei Jahre angelegte Studie randomisiert (Reardon M et al. N Engl J Med. 2017;376:1321–31).

Die Nebenwirkungen der beiden Verfahren unterschieden sich jedoch. Unter TAVI kam es zu signifikant weniger Schlaganfällen (innerhalb der ersten 30 Tage), akutem Nierenversagen, Vorhofflimmern und Bedarf an Bluttransfusionen, auch die Lebensqualität war besser. In der Chirurgie-Gruppe ereigneten sich weniger residuale Regurgitationen und schwere Gefäßkomplikationen. Es mussten weniger Schrittmacher implantiert werden, was sich aber nicht auf die Mortalitätsrate auswirkte, die in beiden Gruppen gleich war.

In weiteren Studien, der SAPIEN-3 Intermediate Risk Trials und PARTNER 2A, kam es zu folgenden Ergebnissen:

- Über die Lebenszeit betrachtet galt die TAVI (SAPIEN XT) als wirtschaftlich überlegen, mit hohem Konfidenzniveau bot sie eine gute qualitätskorrigierte Lebenserwartung und verursachte weniger Langzeitkosten als der chirurgische Klappenersatz (SAVI).
- Die Ergebnisse mit der SAPIEN 3-Klappe und fortschrittlicherem Versorgungsmuster fielen sogar noch positiver aus.

Grube zufolge sollte für Patienten mit schwerer Aortenstenose und intermediärem OP-Risiko die TAVI wegen klinischer und ökonomischer Überlegungen die bevorzugte Therapiestrategie sein.

Mitralis-Ersatz noch am Anfang

Der Mitralis-Ersatz stecke noch in den Kinderschuhen, wie Grube feststellte. Noch viele technische Herausforderungen gilt es zu bewältigen. Auch bleiben die Therapieparadigmen für die funktionelle Mitralisregurgitation unsicher.

Und nicht zuletzt sind Fragen zum Studiendesign für den Mitralis-Ersatz offen: bzgl. der Ätiologie, funktionell versus degenerativ; der Kontrollarm: chirurgische versus medikamentöse Therapie; welchen primären Endpunkt?

Die „vergessene" Herzklappe

Warum ist von einer vergessenen Klappe die Rede? Im letzten Jahrzehnte waren die interventionellen Kardiologen und die Hersteller sehr mit den anderen Klappen beschäftigt „und haben die Trikuspidal-Klappe (TKE) ignoriert". Auch wenn eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (TKI) häufig diagnostiziert werde, gebe es Zweifel an der Therapiebedürftigkeit. Dabei hat diese durchaus Relevanz für die Prognose. Erste Ansätze sind auf dem TCT-Kongress 2017 vorgestellt worden:

- Eine Machbarkeitsstudie mit dem FORMA-System (Edwards FORMA Tricuspid Transcatheter Repair System) brachte erfreuliche Ergebnisse.
- Der Einsatz des Cardiobandes TRI-REPAIR (TrIcuspid Regurgitation RePAIr With CaRdioband Transcatheter System) erwies sich in einer multizentrischen Studie als machbar und sicher, der Anulus wurde signifikant gestrafft, was zu einem verbesserten funktionellen Status führte. Ein guter Anfang.

In seinen Schlussgedanken verwies Grube auf das hohe Wachstumspotenzial der kathetergeführten Therapie bei strukturellen Herzerkrankungen. Indikationserweiterungen zeichnen sich ab oder sind schon evident. Weitere Anwendungsgebiete erleben erste „Sondierungen" wie im Falle der Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz. Neue Systeme lassen weitere Fortschritte erwarten. Wichtig sind klug geplante klinische Studien, um die geeigneten Patientenpopulationen zu erfassen. Freilich, wie in den meisten Erfolgsgeschichten, werden Rückschläge zu verkraften sein.

Dr. med. Jochen Aumiller

Im Jubiläums-Rausch

Die Idee hat gezündet: Nicht, dass es vor zehn Jahren noch keine Fortbildungsveranstaltungen für interventionelle Kardiologen gegeben hätte, die attraktivsten erforderten jedoch eine Atlantiküberquerung. In den USA spielte die Kardio-Musik, das musste man neidlos eingestehen. Auch heute ist das TCT (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics)-Meeting für die interventionelle Kardiowelt unverzichtbar, dort werden die neuesten Studien präsentiert, dort streiten die Koryphäen um den Fortschritt. Und dort hat wohl Prof. Sigmund Silber Feuer gefangen und sich die Frage gestellt, ob nicht ein ähnlicher Wissenstransfer in Deutschland möglich wäre, in deutscher Sprache, sodass alle Kardiologen, die mit Kathetertechniken arbeiten, rasch über die letzten Innovationen informiert werden und vor allem darüber, wie die neuen Techniken funktionieren. Übertragungen aus den Katheterlaboren in den Vortragssaal waren zwar sehr aufwendig, aber möglich. Und so war das Konzept von pci.live keine Hexerei, auch wenn es manchmal danach aussah, besonders als auch die ersten 3-D-Demonstrationen geboten wurden – ein Hauch von Starwars auf dem OP-Tisch.

PCI wurde im Laufe der Jahre nicht mehr bloß als perkutane Koronarintervention gedeutet. Schließlich bekamen Elektrophysiologen, Strahlentherapeuten und Subspezialisten aller Art ihre Bühne. Silber selbst will PCI nun als Akronym für „praktisch-cooperativ-interaktiv" verstanden wissen. Er hat nichts dagegen, wenn man das C als Mitbeteiligung der Chirurgie interpretiert – „als Ausdruck unserer von Anfang an gezielt demonstrierten Kooperation zwischen Kardiologen und Herzchirurgen auf Augenhöhe." Um die Augenhöhe ging es ganz wesentlich. Schließlich ging es meistens um Therapiefelder, die bislang von den Operateuren dominiert wurden und nun auch zu Recht von den Interventionalisten beansprucht werden.

Der Jubiläumskongress hat sich nicht zufrieden gegeben mit einer Rückschau auf die letzten zehn dynamischen Jahre. Silber brannte ein Jubiläums-Feuerwerk ab. 15 Jubiläen „rund ums Herz" wurden identifiziert und mit Festvorträgen gefeiert. Das ohnehin dichte zweitägige Tagungsprogramm bekam dadurch geradezu eine glamouröse Gloriole. Die bayerische Gesundheitsministerin Melanie Huml schickte eine herzliche Videobotschaft. Das Programm bot alles, was die moderne Didaktik ausgetüftelt hat: Live-Übertragungen mit interaktiven Diskussionen, Kontroversen, nicht zuletzt Kurse (u. a. Radialiskurs), es fehlte kaum ein Thema, das die Herzmedizin heute umtreibt.

50 Jahre Herztransplantation – Kardiohistorie auf Kriminiveau

Es war ein Höhepunkt in der Jubiläums-Gala: Prof. Bruno Reichart, einst Nachfolger von Christiaan Barnard im Kapstadter Groote Schuur Hospital, schilderte die Anfänge der Herztransplantation mit viel Hintergrundwissen und Witz. Nachfragen waren nicht möglich, er war zum Zeitpunkt seines Vortrags unterwegs nach Kapstadt zu einer Jubiläumsparty, er hinterließ ein Videoreferat.

Im Jahr 1967 spitzte sich der Wettlauf von vier Herzchirurgen zu, die erste Herztransplantation war absehbar. Alle Augen richteten sich nach Amerika. In Stanford hatte Norman E. Shumway das Konzept der orthotopen Herztransplantation experimentell entwickelt, zusammen mit dem Chirurgen Richard Lower. In New York bereitete sich Adrian Kantrowitz vor, bekannt geworden für seine Arbeiten zur intraaortalen Ballonpumpe. Diesen drei Koryphäen traute die Fachwelt den großen Coup zu.

In Kapstadt lebte noch ein junger ehrgeiziger Herzchirurg. Christiaan Barnard wurde in den USA ausgebildet und machte sich dort mit den Techniken der experimentellen Herztransplantation vertraut. Seine Kollegen schenkten ihm zum Abschied 1958 eine Herz-Lungen-Maschine, die erste in Südafrika.

Ein Frauenherz frei Haus geliefert

Der krasse Außenseiter machte schließlich das Rennen an einem Sonntag, den 3. Dezember 1967. In Kapstadt war Sommer, Partytime. Am Vortag ereignete sich vor den Türen des Groote Schuur Hospital ein schrecklicher Unfall. Die 25-jährige Denise Darvall wurde von einem Auto erfasst, durch die Luft geschleudert und erlitt ein tödliches Schädel-Hirn-Trauma – für Barnaard ein Riesenglück. Darvalls Spenderherz bekam mit kurzer Ischämiezeit Louis Washkansky. Aber Barnard stand vor einem logistischen Problem. Er musste am Samstag ein OP-Team zusammentrommeln. Abends war es soweit, er hatte ein Team aus 31 Mitarbeitern. Weil damals keine Methode der Herzpräservierung verfügbar war, musste sich Barnard etwas einfallen lassen, um das Spenderherz zu perfundieren. Reichart: „Barnard war vielleicht nicht der größte Operateur, aber ein sehr intelligenter Mann, ein Perfektionist." Er zweigte Blut aus der Herz-Lungen-Maschine ab und leitete es in die linke und rechte Koronarie, noch zu Beginn der Transplantation.

„Ich bin ein launischer, selbstsüchtiger, reizbarer Perfektionist. Ich habe nie Unrecht und Bescheidenheit ist nicht meine größte Stärke. Aber ungeachtet dessen bin ich wirklich ein ziemlich feiner Kerl."
(Christiaan Barnard)

Der Eingriff dauerte fünf Stunden. Das erste Bild der geglückten Transplantation zeigt Washkansky am Sonntagmorgen unter einem Sauerstoffzelt. Um dorthin zu gelangen, musste ein Wachsaal mit 12 Betten durchquert werden – mit dem Risiko der Keimverschleppung, eine reale Gefahr, wie sich dann erwies.

Die Hand zitterte

Washkansky starb 18 Tage später an einer Lungenentzündung. Sein neues Herz liegt heute in Formalin im Museum das Groote Schuur Hospitals. Reichart zufolge muss Barnard extrem nervös gewesen sein, die Stiche sind unregelmäßig gesetzt. Drei Tage nach Washkanskys Tod reiste Barnard in die USA, schilderte seine Heldentat vor der Presse, unterstützt von Michael DeBakey und Anton Kantrowitz.

In Kapstadt wartete bereits der nächste Patient. Der Zahnarzt Philip Blaiberg bekam am 2. Januar 1968 ein Transplantat, zunächst ging alles gut. Im Juli zeigte die Röntgenaufnahme ein extrem vergrößertes Herz. Blaiberg bekam eine Hepatitis und das Immunsupressivum Azathioprin musste abgesetzt werden, die Abstoßungsreaktion nahm seinen Lauf.

Die erste Herztransplantation gelang in Kapstadt, das neue Herz pumpte nicht sehr lange.

Luftbrücke München–Kapstadt

Der Zufall wollte es, dass in München Prof. Walter Brendel, Leiter des Instituts für experimentelle Chirurgie, mit seinen Mitarbeitern an einem Serum gegen Abstoßungsreaktionen arbeitete. Aus Pferden gewann er Antilymphozytenglobulin (ALG). Barnard stellte den Kontakt her, per Propellermaschine erreichte das Serum das 10.000 km entfernte Kapstadt. Eine Standleitung nach München wurde installiert, um die Dosen abzusprechen. Die Abstoßungsreaktion flaute ab, Blaiberg war gerettet. Zunächst. Er starb ein Jahr später im August 1969.

Versuche mit Affenherzen

Die Transplantationszahlen blieben niedrig, die Apartheitspolitik bremste. Barnard suchte einen Ausweg in der Xenotransplantation. Er verpflanzte Herzen von Schimpansen und Pavianen mit desaströsen Ergebnissen. Am 1. September 1977 berichtete „Die Zeit": *Barnard hat in einer zehnstündigen Operation das Herz eines Pavians in die Brusthöhle einer 25-jährigen Italienerin eingepflanzt. Ihr allzu schwaches Herz hatte zu schlagen aufgehört, darum sollte das Affenorgan als Zusatzpumpe so lange für das Weiterleben der Frau sorgen, bis ein Menschenherz verfügbar würde. Das Experiment missglückte. Die Patientin starb bald nach dem Eingriff.*

Xenotransplantationen sind aber keineswegs out. Auch ein Forschungsteam um Reichart versucht, genveränderte Schweine zu züchten, um auf diesem Weg dem Organmangel zu begegnen.

Angestachelter Ehrgeiz

Was weniger bekannt ist: Nur drei Tage nach der ersten Herztransplantation verpflanzte Adrian Kantrowitz ein Kinderherz am Maimonides Medical Center in Brooklyn, New York. Die OP scheiterte. Der Patient verstarb kurz darauf. Anfang 1968 transplantierte Norman Shumway an der Stanford University das erste Herz in den USA. Christian Cabrol transplantierte am 27. April 1968 am Hôpital de la Salpêtrière das erste Herz in Europa. Der Patient Clovis Roblain verstarb nur gut drei Tage später.

Erste Herztransplantation in Deutschland

In Deutschland begann die Transplantationsära am 13. Februar 1969. Unter Leitung von Prof. Rudolf Zenker in der Universitätsklinik München führte sein Team die erste Herztransplantation an einem 36-jährigen Patienten durch. Der Patient verstarb 27 Stunden später.

Erst mit der Einführung von Ciclosporin als Immunsuppressivum begann die eigentliche Erfolgsgeschichte, auch in Deutschland.

Gleichwohl, Barnard wurde zum Megastar. Er fehlte auf keinem Illustrierten-cover, seine Affären als Herzensbrecher sind Legion, seine Biografie ließ viele träumen. Er wuchs als einer von vier Söhnen einer burischen Predigerfamilie in der südafrikanischen Kapprovinz in ärmlichen Verhältnissen auf, krönte seine Chirurgenlaufbahn mit einem großen Coup und wurde 2004 hinter Nelson Mandela auf Platz 2 der Liste der 100 größten Südafrikaner aller Zeiten gewählt. Die letzten Jahre verbrachte er in Österreich, zwei Tage vor seinem Tod im Asthmaanfall war ihm die österreichische Staatsbürgerschaft zuerkannt worden. *Dr. med. Jochen Aumiller*

Herztransplantationen in Deutschland – Mangelverwaltung mit maximaler Bürokratie

In Deutschland ist die Transplantation nur für etwa 300 Patienten mit finalem Herzversagen eine reale Option. Und es sieht nicht so aus, als würde sich die Situation in naher Zukunft wesentlich verbessern, stellte Prof. Thorsten Wahlers vom Herzzentrum der Universität Köln fest. 2017 markierte den bisherigen Tiefpunkt mit 257 Spenderherzen, 2016 waren es noch 297.

Die Zustimmungslösung hat im internationalen Vergleich zu einer Verringerung der Spenderzahlen geführt. Dagegen begünstigt die Widerspruchslösung, wie sie in neun EU-Ländern gilt, die Transplantationszahlen. Es sieht aber so so aus, als käme die Widerspruchslösung hierzulande nicht infrage. Seit dem sog. Transplantationsskandal, der eigentlich ein Verteilungsskandal war, ringen die Fachgesellschaften und Bundesärztekammer um neue Richtlinien. Es kursiert ein Diskussionspapier zur „Änderung der Richtlinie für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz- und Herz-Lungen-Transplantation", mit einer Entscheidung ist 2018 zu rechnen. Wahlers zeigte an einigen Beispielen wie stringent alle Handlungs- und Behandlungsschritte künftig festgelegt werden. Es fällt auf, dass laut dem Papier der Einsatz von Levosimedan „grundsätzlich nicht mehr ausreicht und im Einzelfall zu begründen wäre". Wahlers zufolge werden die derzeitigen Entwürfe der Rahmenbedingungen die Situation eher noch verschärfen.

Überlebenszeiten und Nebenwirkungen

Nach der Statistik der „International Society for Heart and Lung Transplantation" (ISHLT) aus dem Jahr 2016 beträgt die mittlere Überlebenszeit nach Herztransplantation 10,7 Jahre. Wer das erste Jahr geschafft hat, kann mit durchschnittlich weiteren 13,3 Jahren rechnen. Dieser Statistik liegen die Transplantationen von 1982 bis Juni 2015 zugrunde. Bei etwa jedem zehnten Patienten wird innerhalb der nächsten ein bis fünf Jahre ein Tumor diagnostiziert. Es kam im Verlauf zu einem deutlichen Anstieg: von 10 % in den Jahren 2000 bis 2005 auf 12,4 % zwischen 2006 und 2011, meistens handelte es sich um Hauttumore (7 %), solide Tumore folgten mit 4 % und lymphoproliferative Tumore mit 0,9 %. Der Grund: die unerlässliche immunsuppressive Therapie, um Abstoßungsreaktionen zu vermeiden.

Wie steht es mit den Beschäftigungsverhältnissen der Transplantierten? Die ISHLT hat die Follow-up-Daten von 29- bis 60-jährigen Transplantierten von 2004 bis 2015 analysiert. Ein Jahr nach der Verpflanzung arbeiteten knapp über 30 % entweder ganztags oder als Teilzeitbeschäftigte. Nach 3 Jahren waren dies knapp 50 %, nach 5 Jahren war sogar der Anteil der Vollzeitbeschäftigten leicht gestiegen.

Weiterer Statistik-Schnappschuss: Der Anteil der Transplantations-Kandidaten mit mechanischen Unterstützungssystemen steigt seit 2007 kontinuierlich an, 2014 war es schon jeder zweite. Die Mehrzahl hatte linksventrikuläre Assist-Systeme erhalten. *JA*

40 Jahre PTCA/PCI: „Ich habe assistiert“

Die erste Ballondilatation erfolgte zwar in Zürich, am 16. September 1977, für die zweite und dritte reiste Andreas Grüntzig aber nach Frankfurt zu Prof. Martin Kaltenbach, der ihm assistierte und vor allem Rückendeckung gab. Denn nicht alle erkannten in dieser Technik einen epochalen Fortschritt.

Prof. Martin Kaltenbachs Rückblende war wohl der Höhepunkt unter den 15 Jubiläumsvorträgen. Er erlebte die Anfänge der Ballondilation (PTCA) und half mit, die Hindernisse auf Grüntzigs Erfolgsweg freizuräumen. Ein Höhepunkt war es auch, weil sich Kaltenbach einem eigenen Jubiläum nähert, nämlich seinem 90. Geburtstag im September. Ein langes Leben war Grüntzig (geboren am 26.6.1939) leider nicht beschieden, er stürzte am Gipfel seiner Karriere mit seinem Flugzeug am 17. Oktober 1985 in den USA ab. Tagungsleiter Prof. Sigmund Silber fragte mehrfach nach, ob Fremdverschulden ausgeschlossen werden könne. Kaltenbach sah dafür keine Indizien. Er wusste nur, dass Grüntzigs Flugzeug äußerst kompliziert gebaut war und wohl nur von ihm geflogen wurde.

Grüntzigs erster Patient war ein 38-jähriger Mann mit instabiler Angina pectoris. Im Belastungs-EKG zeigte sich eine ST-Strecken-Hebung. Die LAD-Stenose wurde dilatiert, daraufhin war die Angina zwar gebessert, aber nicht beseitigt. Er erlebte gewissermaßen auch die Fortentwicklung der perkutanen Koronarintervention (PCI): Im Jahr 2000 musste nachgebessert werden, er bekam einen Stent, nach zwei Monaten kam es zu einer Instentstenose, die eine neuerliche Dilatation erforderlich machte. 14 Jahre später fand sich eine weitere LAD-Stenose, ein zweiter Stent, diesmal ein medikamentenbeschichteter, schaffte Abhilfe. Ende letzten Jahres war der nun 78-Jährige beschwerdefrei.

Die ersten Patienten leben noch

Den zweiten Fall etwa einen Monat später erlebte Kaltenbach selbst mit. Er assistierte und setzte sich damit demonstrativ für Grüntzigs neues Konzept ein. Der 44-jährige Patient litt an einer stabilen Angina mit einer RCA-Stenose. Der erste Dilatationsversuch scheiterte, aber der zweite gelang mit gutem Ergebnis. Später zeigten sich Stenosen an der LAD und Circumflexa, die der Herzchirurg mit Bypässen versorgte. 1997 wurde eine schwere Progression der Atherosklerose diagnostiziert, der Chirurg war nochmals gefordert. Die dilatierte RCA blieb offen wie eine Kontroll-Angio belegte. Auch er lebt noch mit 84 Jahren, „wohlauf und beschwerdefrei“.

© pci.live 2017

Der mittlerweile 90-jährige Prof. Martin Kaltenbach (rechts) assistierte bei den ersten Ballondilatationen. Links der Tagungspräsident Prof. Sigmund Silber.

Kritiker wurden widerlegt

Grüntzig pendelte mehrmals zwischen Zürich und Frankfurt. Der dritte Einsatz erfolgte in Zürich, der vierte wieder in Frankfurt. Die ersten Erfolge waren von deutlicher Kritik aus der Fachwelt begleitet. Man verwies auf die Ergebnisse in der Peripherie: Während die Dilatations-Ergebnisse in der A. femoralis in der Regel gut waren, kam es in der A. poplitea häufig zu Thrombosen. Die Schlussfolgerung war, dass auch die Durchmesser der Koronarien denen der Poplitea ähnelten. Falsch gedacht, denn der Ruhefluss in den Koronarien ist hoch, wie mit der Xenon 133 Clearence nachzuweisen war. Danach war das Verhältnis von Ruhefluss zu Maximalfluss in der Peripherie 1/20, in den Koronarien jedoch 1/4.

Obwohl das Interesse unter den Kardiologen an der PTCA wuchs, verbreitete sich das Verfahren nur langsam. Der Grund: Grüntzig unterwies seine Kollegen in Live-Kursen und stellte anfangs nur ausgewählten Untersuchern Katheter zur Verfügung. Er wollte offenbar eine PTCA-Inflation verhindern. Oder wie Kaltenbach formulierte, Grüntzig wollte zwar die Kardiologen interessieren, aber Übereifer bremsen. Ähnlich war sein Verhalten der Geräteindustrie gegenüber, er wolle stimulieren, aber auch bändigen. Und er tat gut daran.

Wie langsam die PTCA-Welle anrollte, zeigte sich auf dem Weltkongress 1982. Nur vier Zentren hatten mehr als 300 dilatierte Patienten vorzuweisen. Frankfurt, New York, San Francisco und Zürich im Verbund mit Atlanta, wohin Grüntzig ging. Interessanter ist die Frage: Was war mit London, Paris, Mailand und den anderen europäischen Hauptstädten? Hatten dort die Herzchirurgen das Sagen? *Dr. med. Jochen Aumiller*

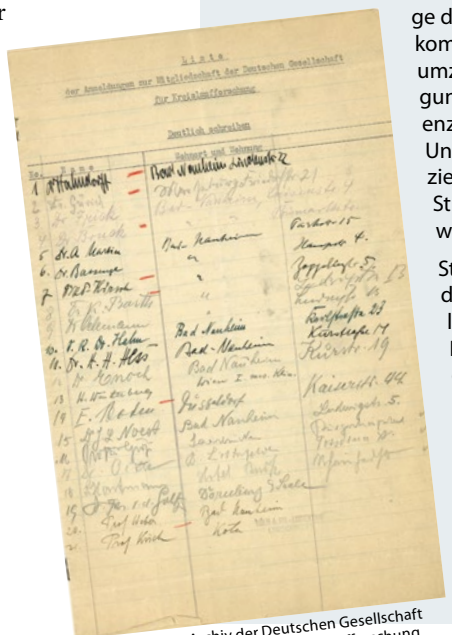
50 Jahre Bypass – Geniestreich eines Herzchirurgen

Die Operateure hatten schon zehn Jahre früher als die Kardiologen einen idealen Weg zur Therapie von Koronarstenosen gefunden – genau vor 50 Jahren dank des Geniestreichs eines Argentiniers.

Am 9. Mai 1967 führte der Argentinier René Favarolo die erste dokumentierte aortokoronare Bypass-Operation unter Verwendung eines Interponats aus der V. saphena durch, an einer 51-jährigen Frau mit einem Langstreckenverschluss im ersten Drittel der rechten Koronararterie. Eine Woche später bestätigte sein Kollege Mason Sones in einer Angiografie: der Bypass war offen.

Bis zu diesem Zeitpunkt war die sog. Vineberg-Operation der Standardeingriff, um ischämische Bezirke mit Blut zu versorgen. Der Kanadier Arthur Vineberg entwickelte dieses Konzept der direkten Implantation der linken A. mammaria in den Ventrikel. Er begann schon in den 1940er Jahren mit Tierexperimenten, wagte sich aber erst 1950 damit in die Klinik. Seine Erfolgsdaten konnten von vielen Operateuren nicht reproduziert werden, der Bypass löste die Vineberg-OP ab.

Vor wenigen Jahren prophezeiten einige forsche Interventiologen das Ende des Bypasses. Heute weiß man, dass beide Methoden ihre Berechtigung haben. *JA*



Erste Anmeldeliste der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung. Der Mitgliedsbeitrag kostete 5 Reichsmark.

© Historisches Archiv der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung

Streifzug durch 90 Jahre DGK

Bereits die Geburtsstunde der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung verriet, dass die Kardiologen-DNA eine große Portion Mut und Pragmatismus enthält. Am 3. Juni 1927 verkündete Prof. Bruno Kisch, Köln, zum Ende eines Fortbildungslehrgangs über Arrhythmien des Herzens in Bad Nauheim völlig überraschend, dass es höchste Zeit sei, eine Deutsche Gesellschaft für Kreislaufforschung zu gründen. Er verteilte ein Blatt, auf dem sich alle Interessierten einzutragen und sofort 5 Reichsmark als Mitgliedsbeitrag zu bezahlen hatten – ein Husarenstück sondergleichen, wie Festredner Prof. Georg Ertl anmerkte. Damit begann die Erfolgsgeschichte der späteren DGK, die älteste Herz-Gesellschaft Europas. Mit dieser Vereinigung von Klinikern und Theoretikern im Dienste des Herzens war ein Konzept realisiert worden, das weltweit einmalig war. Immer wieder drohte eine Spaltung, aber es gelang bis heute, die Einheit zu wahren.

Ertl griff aus der Historie der Kardiologie einige Meilensteine heraus. 1961 wurde das Konzept der kardiologischen Intensivstation (CCU) mit fortlaufendem EKG, Defibrillation und Wiederbelebung bei Herzstillstand entwickelt. Nach Eugene Braunwald, Boston, einem der führenden Kardiologen weltweit, war dies der erfolgreichste Beitrag zur Therapie des akuten Herzinfarkts. Tatsächlich konnte dank der CCU die frühe Mortalität des Herzinfarkts von 30 auf 15 % halbiert werden. Ironie des Schicksals. Mit erdacht hat die CCU Morris Wilburne, ein praktischer Kardiologe in Los Angeles. Er reichte einen Abstract mit dem Titel „The Coronary Care Unit: A New Approach to Treatment of Acute Coronary Occlusion" zur Tagung der American Heart Association ein, er wurde wie viele andere abgelehnt. Lediglich der AHA-Politik, alle Abstracts, auch die abgelehnten, zu veröffentlichen, ist es zu verdanken, dass Wilburnes Ideen nachzulesen waren.

Fast gleichzeitig erschien 1961 in „The Lancet" der Beitrag von Desmond Julian, Edinburgh: „Treatment of Cardiac Arrest in Acute Myocardial Infarction and Ischæmia". Das Konzept fiel nicht auf fruchtbaren Boden, Julian realisierte sein Konzept in Sydney. Die weiteren Meilensteine in der Therapie des Herzinfarkts (nach Ertl):

- 1970/71: intrakoronare Streptokinase (Chazov, Rentrop)
- 1986/88: i.v. thrombolytische Therapie (GISSI-, ISIS-Studien)
- 1993: Akut-PTCA (Zijlstra, F.)
- 1997: Koronarstent
- Mitte 2000er: „Infarktnetze" zur Reduktion der Ischämiezeit.

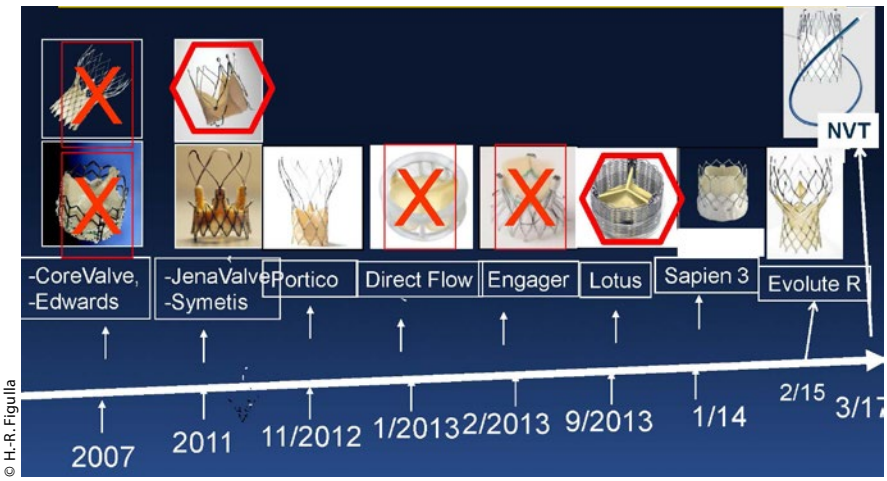
Ein gewichtiges Kapitel in der Kardiologie ist die Pharmakotherapie. Neue Medikamente trugen zum Fortschritt bei. Ein Beispiel: chronische Herzinsuffizienz. Die Sterblichkeit sank mit Einführung der ACE-Hemmer 1990 von 29,1 auf 23,4 %, kombiniert mit Betablockern auf 16,8 %, zusätzlich kombiniert mit Aldosteron-Antagonisten auf 14,4 %. Weitere Verbesserungen durch Hinzunahme des Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitors, kurz ARNI, werden erwartet. Damit aber dürfte Ertl zufolge das Ende der Fahnenstange allmählich erreicht sein. Jetzt kommt es vor allem darauf an, die Studienergebnisse praktisch umzusetzen. Einen wichtigen Schritt zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen sieht Ertl in den neu geschaffenen Herzinsuffizienz-Zentren wie auch in der Vernetzung von Praxen, Kliniken und Universitäten. Dass vernetzte Strukturen bessere Ergebnisse erzielen als die traditionelle Versorgung, hat die HearTNetCare-HF-Studie belegt. Jetzt hofft man, dass die Vernetzung finanziert wird. Entsprechende Verhandlungen mit den Kassen stehen an.

Studienfortschritte und Versorgungsrealität sind keineswegs deckungsgleich. Zudem gilt es den Blick nicht nur auf die Sterblichkeit, sondern besonders auch auf die Lebensqualität der Patienten zu richten. Als Herausforderungen für die Kardiologie im Gesundheitssystem sieht Ertl die anstehende Digitalisierung (bitte nicht wie ehemals die Kutscher gegen die Eisenbahn demonstrieren!), Spezialisierung, Alterung und Multimorbidität der Patienten, Sektorengrenze (politisch brisant), Kommerzialisierung (ein Riesenthema) und der fehlende Nachwuchs in den Gesundheitsberufen.

Die DGK habe sich, so Ertl, auf die Herausforderungen eingestellt und sei bereit, sich in die brisanten berufs- und gesundheitspolitischen Diskussionen einzubringen. *JA*

10 Jahre CE-Zulassung für TAVI

2007 erhielten die ersten beiden Aortenklappenprothesen eine CE-Zulassung. Ein Kardiologe und ein Herzchirurg beurteilen die Karriere der Prothesen aus dem Blickwinkel ihres jeweiligen Fachgebietes.



© H.-R. Figulla

In den letzten zehn Jahren wurden mehrere Transkatheter-Aortenklappenprothesen (TAVI) zugelassen, einige blieben nicht lange.

Zum Zeitpunkt der CE-Zulassung der ersten Transkatheter-Aortenklappenprothese (TAVI) waren nur inoperable Patienten mit schwerer Aortenstenose Kandidaten für die neue Technik, die entweder transfemoral retrograd oder transapikal antegrad erfolgte. Unter anderem der Lernkurve waren zunächst hohe Komplikationsraten anzulasten: mit 30-Tage-Mortalitätsraten zwischen 10 und 17,5 % und Schlaganfallquoten von 0 bis 10 %. In rascher Folge kamen Neukonstruktionen, manche blieben nicht lange, andere etablierten sich.

Empfohlen wird die TAVI mittlerweile bei 75-jährigen und älteren Patienten, bei Patienten mit hohem Risiko (Euroscore II > 4 %), auch jenen mit schweren Komorbiditäten, die in den Scores nicht abgebildet werden, sowie bei Wiederholungseingriffen am Herzen.

Neues Berufsbild

Die Komplikationsraten wurden deutlich gesenkt, die Zahl der TAVI-Eingriffe hat 2014 die der chirurgischen Klappeneingriffe übertroffen. Eine Schätzung von 2015 geht von einem rasanten globalen Wachstum aus, bis 2025 sogar von einer Vervierfachung von TAVI-Eingriffen – ein Milliardengeschäft.

Die weitere Entwicklung ist bereits zu erahnen. TAVI soll bei niedrigen Risiken favorisiert werden. Entsprechende Studien sind auf den Weg gebracht: TAVR unloaded (moderate Aortenstenose, Herzinsuffizienz und niedrige EF verglichen mit medikamentöser Therapie) und EARLY TAVR (schwere Aortenstenose bei asymptomatischen Patienten vs. chirurgischem Vorgehen).

Der Kardiologe Prof. Hans-Reiner Figulla aus Jena, selbst erfolgreicher Klappendesigner, stellt die naheliegende Frage: Ist der chirurgische Aortenklappenersatz out? Bleiben der Chirurgie nur die Patienten mit niedrigem OP-Risiko, jene, bei denen TAVI kontraindiziert ist, junge Patienten im Alter unter 55 Jahren?

Figullas Prognose: Es wird grundlegende Veränderungen in den Berufsbildern der Kardiologen und Herzchirurgen geben. Minimalinvasive Techniken werden die Fächergrenzen zwischen Kardiologie, Radiologie und Herz- und Gefäßchirurgie aufweichen. Es wird ein neues Berufsbild des minimalinvasiven Herz-Kreislauf-Therapeuten geben.

Ohne Herzteam geht es nicht

Der Herzchirurg Prof. Hermann Reichenspurner aus Hamburg sieht das anders, obwohl er die Kathetermethoden als Fortschritt sieht und ebenfalls der Meinung ist, dass sich das Berufsbild der Herzfächer weiterentwickeln muss. Die Kooperation der Fachgebiete steht im Vordergrund, das Herzteam wird von den Fachgesellschaften wie vom Gemeinsamen Bundesausschuss als Standard gefordert. Herzchirurgen sind aber aus einem ganz praktischen Grund noch unersetzlich: In den Weiterbildungsordnungen der Kardiologen fehlt bisher die TAVI wie auch der Aortenklappenersatz und die aortale Valvuloplastie.

Herzchirurgen müssen für die Erlangung des Facharztes zumindest 25 Aortenklappenersatz-Eingriffe vorweisen, die TAVI ist eine anerkannte Methode. Hinzu kommt das Management von Komplikationen, die ureigene Domäne der Herzchirurgen. Einer Hamburger Arbeit aus 2013 zufolge kommt es in 7,6 % der TAVI zu schweren interprozentualen Komplikationen, die in 30 % letal enden. Die Autoren plädieren vehement für die Etablierung von Herzteams („calling for a heart team approach“).

Auch zwei Langzeitstudien betonen die Erfordernis eines effektiven Komplikationsmanagements. FRANCE-2 (2010 bis 2012) und FRANCE-TAVI (2013 bis 2015) erfassten 12.804 zur TAVI eingewiesene Patienten. Die lebensbedrohlichen Komplikationen wie Anulus-Ruptur, Aortendissektion und schwere Blutungen blieben „stabil“. 629 Patienten waren betroffen. Reichenspurner: „Die meisten interprozedural aufgetretenen Komplikationen können nur chirurgisch behandelt werden.“ Weshalb also der Wunsch, ohne Chirurgen an der Seite zu arbeiten: Eine Frage des Geldes, der Selbstdarstellung oder um den Ruhm für sich zu beanspruchen?

Ein erst von wenigen Zentren beschrittener Lösungsweg aus diesem Dilemma: Ein echtes Herzteam, in dem alle Prozeduren gemeinsam durchgeführt werden, in dem die jeweilige Expertise anerkannt und genutzt wird oder im Idealfall jeder alles kann. Über allem freilich steht die Forderung, die Budgets zusammenzulegen und dann zu teilen.

Dr. med. Jochen Aumiller

20 Jahre kardiale Zell-Therapie – noch immer experimentell, aber mit Visionen

Was war das für ein Jubel, als vor 20 Jahren erste Daten darauf hindeuteten, dass eine Zellregeneration im Herzen möglich erscheint! Wissenschaftler, Kliniker und nicht zuletzt Herzkranke begannen von heilenden Zellkuren zu träumen. Die nüchterne Bilanz nach 20 Jahren Hoffnung: Die kardiale Zelltherapie ist nach wie vor ein experimenteller Ansatz.

Die deutschen Pioniere auf dem Gebiet der Zellregeneration sind Prof. Andreas Zeiher und seine Kollegin Prof. Stefanie Dimmeler, beide Frankfurt/Main. Zeiher startete klinische Studien, Dimmeler begeisterte sich für die molekularen Grundlagen und funktionellen Details der Regeneration.

Den Jubiläumsvortrag übernahm Zeiher. Er ließ eindrucksvoll erkennen, wie sehr Wunsch und Wirklichkeit auseinandergedriftet sind. Begonnen hat der Hype im Mai 1997 mit der Arbeit von Donald A. Taylor et al. in „Proceedings of the Association of American Physicans" mit dem Titel: „Delivery of primary autologous skeletal myoblasts into rabbit heart by infusion: a potential approach to myocardial repair". Die Forscher von der Duke University in North Carolina waren überzeugt, dass das neue Konzept funktioniert und schlug gleich zwei Vorgehensweisen vor: Die autologen Myoblasten per Katheter in die Koronarien applizieren oder per Injektion direkt in das betroffene Myokard.

2003 übertrug eine Gruppe um Philippe Menaché das Konzept vom Kaninchen auf die humane Ebene. In einer Phase-I-Studie bekamen zehn Patienten mit schwerer infarktbedingter linksventrikulären Dysfunktion (EF < 35 %) autologe Myoblasten auf die Infarktnarbe implantiert. Die Autoren hielten die Prozedur für machbar und erfolgreich, wiesen aber darauf hin, dass vier Patienten ventrikuläre Tachykardien entwickelten, die eines Defibrillators bedurften.

Suche nach idealen Stammzellen

Für Zeiher war damit dieser Ansatz gestorben, das Arrhythmierisiko viel zu hoch. Es begann die Suche nach den idealen Stammzellen aus dem Knochenmark (Prognitorzellen, mononukleäre Zellen – BM-MNC).

Klar war recht schnell, dass mit einer Zubereitung aus Knochenmarkstammzellen nicht alle kardialen Defizite angegangen werden können, nach dem Motto „one fits all". Folgende vier Therapieansätze gilt es differenziert zu sehen:

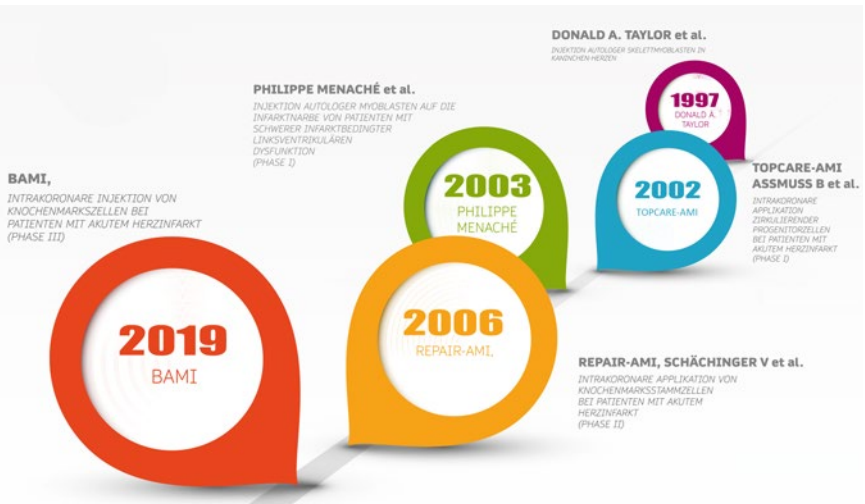
- Akuter Myokardinfarkt: Einfluss auf den Heilungsprozess.
- Refraktäre Angina pectoris: Stimulation der Angio-/Arteriogenese sowie Verbesserung der Mikrozirkulation.
- Periphere Verschlusskrankheit: Arteriogenese und Kollateralbildung.
- Chronische postinfarktbedingte Herzinsuffizienz: de novo-Generierung von Kardiomyozyten.

Die Verhinderung einer Herzinsuffizienz nach akuten Infarkten war das Ziel erster, ermutigender Studien: Phase I – TOPCARE (2002), Phase II – REPAIR (2006). Aktuell läuft die randomisierte Phase-III-BAMI-Studie. Die Studie wird durch EU-Gelder finanziert. Sie startete im September 2013, die Ergebnisse sollen Ende 2019 vorliegen. Rekrutiert werden sollen 3.000 Patienten mit akutem Infarkt, die primär einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen wurden. Drei bis sechs Tage nach der PCI erfolgt die Echokontrolle. Liegt die Auswurffraktion bei ≤ 45 % erfolgt die Randomisierung in eine Kontrollgruppe und eine Gruppe, die aufbereitete autologe mononukleäre Zellen injiziert bekommt. Das Ergebnis wird zeigen, ob aus einer Vision eine akzeptierte Therapiestrategie wird.

Es gibt Patienten, die trotz aller Bemühungen durch „refraktäre Angina-pectoris-Attacken" in ihrem Alltag schwer beeinträchtigt sind. Eine zellinduzierte Angiogenese könnte für sie eine alternative Behandlungsoption darstellen. Mehrere Studien, auch unter Einsatz von CD 34+-Zellen, waren positiv, andere nicht. Die Zulassungsbehörden haben jetzt das letzte Wort.

In die erst angelaufene doppelblinde, randomisierte PLURISTEM Phase-III-Studie sollen 250 Patienten mit peripherer Verschlusskrankheit (Rutherford Grad 5), die nicht revaskularisiert werden können, eingeschlossen werden. Primärer Endpunkt ist Amputation oder Tod. Sponsor ist die Firma Pluristem.

Auch für die chronische systolische Herzinsuffizienz liegen erste Hinweise vor, dass die Patienten von der Zelltherapie profitieren könnten. Endgültig ge-



© [M] Petr Vaclavek / stock.adobe.com

Wirkt eine Stammzelltherapie bei Herzinfarktpatienten? In den letzten 20 Jahren wurde diese Frage in mehreren Studien untersucht. Die BAMI-Studie wird vorraussichtlich 2019 endgültig Klärung bringen.

zeigt werden soll dies in der DREAM-HF-Studie, die 2014 gestartet ist. Konkretes Ziel ist der Nachweis, ob die transendokardiale Zufuhr von aus dem Knochenmark gewonnenen allogenen mesenchymalen Progenitorzellen MPCs (Rexlemestrocel-L) im Katheterlabor Outcome-Parameter (HF-MACE) verbessern und einem weiteren Remodeling des linken Ventrikels vorbeugt werden kann. 600 Patienten sollen rekrutiert werden. Sponsor ist die Firma Mesoblast.

Neue kühne Konzepte

Zeiher machte aber kein Hehl daraus, dass tiefer in die mechanistischen Grundlagen der Regeneration gegraben werden muss, um erklären zu können, was eigentlich im Detail vor sich geht.

Erste Ergebnisse einer jüngst abgeschlossenen Studie der Frankfurter Arbeitsgruppe (CELLWAVE) beweisen die Effektivität der Schockwellen-Präkonditionierung des Myokards vor BM-MNC-Gabe bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Eine völlig andere regenerative Strategie zielt darauf ab, Zellen ein entsprechendes avitales Gewebegerüst vorzugeben, in das sie dann hineinwachsen können. Es wurde gezeigt, dass nach einem Infarkt die komplexe dreidimensionale Gewebestruktur aus Gefäßen, Bindegewebe und Kardiomyozyten weitgehend verloren ist. Wie es in einem Papier der Frankfurter Gruppe heißt, würde „diese artifizielle extrazelluläre Matrix dann im nächsten Schritt gar die Züchtung von vollständigem Herzmuskelgewebe in vitro („Tissue Engineering") bedeuten. Während dies bei proliferierenden und hypoxieresistenten Zellen (z. B. Knorpelgewebe) schon seit längerem ein etabliertes Verfahren ist, gestaltet sich die Anzucht von nicht oder nur gering proliferierendem Gewebe (z. B. Herzmuskelzellen) sehr schwierig, ganz abgesehen davon, dass auch eine entsprechende Vaskularisierung mit Anschlussmöglichkeiten an die Gefäße des Empfängerorganismus gewährleistet sein muss."

Mit regenerativen Therapiestrategien dürfte demnach weiter zu rechnen sein. Wer diesen Weg wegen der ersten widersprüchlichen oder enttäuschenden Ergebnisse schon abgeschrieben hat, war vermutlich etwas voreilig. *JA*

Triumph der begleitenden Therapieforschung

Die Familie der Antidiabetika ist in den letzten Jahren um die SGTL2-Hemmer angewachsen, für die sich inzwischen auch die Kardiologen interessieren. Die Ursprünge liegen ca. 130 Jahre zurück, als der geborene Kölner, Joseph Freiherr von Mering, Phlorizin entdeckte.

Anfang des 19. Jahrhunderts hatte es den Naturwissenschaftlern die Baumrinden angetan, vermutlich angestachelt durch die Isolation von Salizylaten aus der Weide und Chinin aus den Chinabäumen. Tatsächlich konnte 1835 aus der Rinde eines Apfelbaums ein Glykosid extrahiert werden, das den Namen Phlorizin erhielt und das Joseph Freiherr von Mering genauer unter die Lupe nahm. Sowohl bei Hunden als auch bei Menschen erzeugt Phlorizin zuverlässig eine Glukosurie und Polyurie. Von Mering war ein genialer Pharmakologe und Diabetologe. (Er war außerdem an der Entwicklung des Barbiturats sowie des Paracetamols beteiligt und erkannte gemeinsam mit von Minkowski im Pankreas ein endokrines Organ.) Seine Originalveröffentlichung im Zentralblatt für die Medizinischen Wissenschaften (1886;22:531) ist aus zwei Gründen bemerkenswert, der zweite, nicht unbedingt wissenschaftliche, findet sich im letzten Satz:

Nach Eingabe von Phlorizin tritt bei Hunden […] hochgradige Zuckerausscheidung im Harn auf, ohne dass das Allgemeinbefinden des Tieres verändert ist. An diesen Fund reiht sich eine Anzahl wichtiger, besonders den Diabetes mellitus betreffende Fragen, deren Bearbeitung ich mir ausdrücklich vorbehalte.

Was hat die Rinde eines Apfelbaums mit der Diabetes-Therapie zu tun?

© Ava_Marie / Getty Images / iStock

1930 verwendete man das Mittel zur Bestimmung des Glomerulumfiltrats. In den 1950er Jahren erkannte man, dass Phlorizin den Glukosetransport in Dünndarm und Niere hemmt, in den 1980ern entdeckte man mit dessen Hilfe den Sodium-Glukose-Transportmechanismus. In der Folge konnte der Sodium-Glukose-Co-Transporter (SGLT) nachgewiesen werden, seine Hemmung gewann Bedeutung für die Diabetestherapie. Vor allem SGLT2 sorgt für 90 % der Glukoserückresorption. Und Phlorizin hemmt beide Cotransporter. Was lag näher als Phlorizin als Ausgangspunkt für die Synthetisierung von Analoga mit besserer Bioverfügbarkeit, Stabilität und Selektivität für SGLT2 zu nehmen. Die Familie der Gliflozine wuchs, inzwischen mit sechs Substanzen. Besonderes Aufsehen hat Empagliflozin geweckt. In der EMPA-REG OUTCOME-Studie ließen sich dadurch kardiovaskuläre Endpunkte verbessern, und zwar in einem so außergewöhnlichen Maß, dass diese Substanz nun auch speziell als Mittel zur Therapie der Herzinsuffizienz getestet wird. Ein Lehrbeispiel, was die begleitende Therapieforschung leisten kann: Pharmaklassiker beflügeln den Fortschritt. *Dr. med. Jochen Aumiller*