

Aktueller Stand der Gefäßstudie

P. Klein-Weigel

Klinik für Angiologie

HELIOS Klinikum Berlin-Buch

Expertenkommission

Bestehend seit Juni 2016

Betroffenenvertreterin Fr. Ehrt, Epidemiologe (Prof. Dr. Ahrens), Neurologe (Prof. Dr. Biniek), Kardiologe (PD Dr. Fehske), Radiologe (Dr. Rosenbaum), (Kardiochirurg, PD Dr. Wippermann), (Anaesthesist, Dr. Mehla), Datenschutzbeauftragter (Herr Raum), Angiologe (Dr. Klein-Weigel)

Aufgabenstellung

- Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen intrauteriner Thalidomidexposition und „Gefäßschäden“

Gründe:

1. Klinische Ereignisse bei Betroffenen
2. Anti-Angiogenese-Wirkmechanismus des Thalidomids

„Gefäßschäden“: Was ist das?

- Akzellerierte oder besonders schwer verlaufende Arteriosklerose
- Gefäßmalformationen (arteriell, venös, lymphatisch, Mischformen)
- Aneurysmata (abnorme Gefäßerweiterungen)
- Abnorme Gefäßverläufe und variante Versorgungstypen
- „Minusvarianten“ (Fehlen von Gefäßen, hypoplastische Gefäße)

Vorhandene Gefäßuntersuchungen

- Gefäßuntersuchungen, die in der Vergangenheit durch die Conterganstiftung für behinderte Menschen finanziert wurden, sind nicht geeignet die Fragestellung zu klären ...
 - Unterschiedliche Untersuchungen (Ultraschall, CT, MRT, Angiographie, apparative Gefäßuntersuchungen)
 - Unterschiedliche Protokolle
 - Unterschiedliche Untersucher und Befunder
 - Inkomplette Untersuchungen
 - Unsystematische Einreichung (Behinderungsgrad, willkürliche Entscheidung)
- ... konnten jedoch Hinweise geben, welche Art von Schädigungen zu erwarten und wo diese bevorzugt lokalisiert sind

Untersuchungsumfang

- n= 109 pseudonymisierte Einreichungen
- 1 Betroffene/Betroffener zog Einwilligung zur Auswertung im Verlauf zurück (→ missing value)
- Auswertbare Einreichungen: 108

Bsp: Untersuchung der Armarterien

- n= 27 (25%)
- Missing value = 1

- FKDS = 17
- MR-Angiographie = 10

Armarterien

- Normalbefund = 6
 - Anomalie = 20
 - Aneurysma = 1 *
 - Kein Befund = 1
-
- untersucht = 27 (25%)
 - missing value = 1

Anomalie der Armarterien

20/27 Untersuchte = 74%

20/26 mit verwertbarem Befund = 76,9%

* bei Pat mit Anomalie

Festgestellte Anomalien der Armarterien

- **Fall 8 Aa.** Brachiales beidseits hypoplastisch (keine Angaben zu den UA-Arterien)
- **Fall 12** Eingefäßversorgung der UA beidseits, Schmalkalibrigkeit der Aa. Subclaviae beidseits
- **Fall 16** Fehlen der Aa. Radiales beidseits
- **Fall 28** Fehlen der A. radialis beidseits
- **Fall 39** Hohe Teilung der A. brachialis in Mitte Oberarm beidseits und inkompl. Hohlhandbogen beidseits
- **Fall 42** Fehlen der A. radialis beidseits, kleine arterio-venöse Malformation im Endglied des Daumens links, „Rarefizierung“ der Digitalarterien im Seitenvergleich links
- **Fall 44** Aa. subclaviae und axillares beidseits hypoplastisch (keine Angabe zu den Unterarmarterien)
- **Fall 53** Hypoplasie der Aa. radiales beidseits
- **Fall 60** Hypoplasie der armversorgenden Gefäße li stärker als rechts ausgeprägt, A. radialis rechts fehlend, links fraglich fehlend oder hypoplastisch
- **Fall 73** Hypoplasie der linken A. radialis, rechte A. radialis fehlend
- **Fall 74** Fehlen der A. radialis beidseits
- **Fall 78** Fehlen der A. Radialis beidseits
- **Fall 84** Aa. radiales beidseits hypoplastisch
- **Fall 90** Fehlen der linken A. radialis
- **Fall 91** Fehlen der Aa. radiales beidseits
- **Fall 95** Anomaler Abgang des Truncus thyreocervicalis aus der A. subclavia rechts
- **Fall 97** Eingefäßversorgung des Unterarmes beidseits
- **Fall 102** Fehlen der A. radialis oder Hypoplasie der A. radialis beidseits
- **Fall 104** Fehlende A. radialis links, nicht-geschlossener Hohlhandbogen links
- **Fall 105** Fehlen der Aa. radiales beidseits, nicht geschlossener Hohlhandbogen beidseits

Untersuchung der Koronargefäße

- n=13 (12%)
- Missing value = 1

- Koronar-CT = 8
- Koronar-MRT = 3
- Koronarangiographie = 3

Koronargefäße

- Normalbefund = 4
 - Koronaranomalie = 3
 - Arteriosklerose = 4
 - Keine Befundmitteilung = 3
-
- untersucht = 13 (12%)
 - missing value = 1

Koronaranomalie

3/13 Untersuchte = 23%

3/10 mit verwertbarem Befund = 30%

Arteriosklerose

4/13 Untersuchte =

4/10 mit verwertbarem Befund =

Festgestellte Koronaranomalien

- **Fall 1** Fehlen des RCX; RIVA mit kräftigen Diagonalästen 1 und 2 danach hypoplastisch; RCA prominent mit kräftigem RPL sin..
Accessorisches Koronargefäß aus der Aorta entspringend distal des RCA-Abgangs mit Verlauf an der Stelle, wo sich normalerweise der RCX befindet. Ferner V.a. inkomplette Lungenvenenfehlmündung in den rechten Vorhof.
- **Fall 29** Ventralabgang der RCA
- **Fall 50** RIVA nach Abgang eines kräftigen D2-Astes, der zur apikalen Vorderwand zieht, hypoplastisch und hypoplastischer RPL sin. der RCX

Koronargefäßanomalien (Mustafa Alp Türkoglu Dissertationsarbeit München Maximiliansuniversität 2013)

- In diese Studie wurden 13170 Patienten, die vom 1. Januar 1999 bis 31. Dezember 2008 einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen wurden, einbezogen
- Koronaranomalien wurden bei insgesamt 335 Patienten (Durchschnittsalter war $64,14 \pm 12,29$) diagnostiziert, es errechnete sich eine **Prävalenz von 2,54%**
- Von 335 Patienten zeigten 128 eine Ursprungsanomalie (38,2%); 184 eine Anomalie der intrinsischen Koronararterienanatomie (54,9%); 18 eine distale Anomalie bzw. eine Beendungsanomalie (5,4%).
- In 5 Fällen wurden gleichzeitig mehr als eine unterschiedliche Koronaranomalie diagnostiziert (1,5%)
- Die LAD war diejenige Koronararterie, die am meisten beteiligt war (50,3% der Fälle), gefolgt von der LM mit 22,6%, RCA mit 17,1% und LCx mit 10,0%

Untersuchung Viszeralarterien

- n = 24 (22,2%)
- Missing value = 1

- MR-Angiographie = 12
- FKDS = 8
- CT-Angiographie = 4

Viszeralarterien

- Normalbefund = 14
- Anomalie = 5
- Arteriosklerose = 1
- Kein verwertbarer Befund = 4

- untersucht = 24 (22,2%)
- missing value = 1

Anomalie der Viszeralarterien

5/24 Untersuchten = 20,8%

5/20 mit verwertbarem Befund = 25%

Festgestellte Viszeralarterienanomalien

- **Fall 1** A. gastrica sin. direkt aus der Aorta abd. entspringend mit lebersorgendem Ast, zusätzlicher lebersorgender Ast aus der A. mesenterica superior abgehend
- **Fall 16** Zusätzliche untere Polararterie der rechten Niere aus rechter A. iliaca com. Abgehend
- **Fall 73** Zusätzliche obere Polararterien beider Nieren
- **Fall 95** Gedoppelte Nierenarterienanlage rechts
- **Fall 103** Gedoppelte Nierenarterienanlage rechts bei Doppelanlage der rechten Niere und kleiner linker Niere

Viszeralarterienanomalien (Schwilden, E. Gefässchirurgie (2006) 11: 148; Seeger JM in Rutherford Textbook of Vascular Surgery 8th ed.)

- Die Anatomie der Splanchnikuszirkulation weist einen enormen Variantenreichtum auf, der im Wesentlichen auf eine fehlende Rückbildung von überzähligen Gefäßen in der embryonalen Anlage zurückzuführen ist
- The coeliac artery involves three branches (left gastri, splenic, and common hepatic, configurated as a trifurcation (25%), or the left gastric artery branching first (65-75%). There might be a additional fourth branch (dorsal pancreatic or middle coeliac artery (5-10%). Other variations including a single coeliacomesenterial trunc are much less common. Hepatic artery is highly variable beyond ist origine with 18-20% of hepatic branches originating from the SMA
- Table of the most important variations is included.

Wie müsste eine Studie idealerweise aussehen, die die Fragestellung klären könnte?

- Alle Gefäßgebiete umfassend
- Erhebung nicht-invasiv ohne Kontrastmittel
- Methodik ohne Einschränkung für behinderte Menschen zugänglich
- Hochgradig standardisierte Untersuchungstechnik
- Untersucherunabhängig
- Hohe Akzeptanz und Teilnehmerzahl
- Vergleichsbefunde aus der nicht-thalidomidexponierten Allgemeinbevölkerung müssten in großer Zahl vorliegen

Statistisches Problem

- Hoher Varianten- oder Merkmalsreichtum in der Allgemeinbevölkerung
- Kleine Betroffenenengruppe (realistisch erscheinen Untersuchungszahlen von 500-800)
- Erforderlich wäre aus statistischen Gründen für eine verlässliche Aussage (selbst unter Akzeptanz eines „Gleichheitsdesigns“) eine Kontrollgruppe von vielen Tausend Nicht-Thalidomidexponierter Menschen gleichen Alters und gleichen Geschlechts, die alle in gleicher Weise untersucht werden müssten

Gibt es Vergleichsgruppen?

- Nationale Kohorte - Substudie MRT
(PI: Prof. Dr.med. Fabian Bamberg)
 - Orte: Augsburg, Mannheim, Essen, Berlin, Greifswald
 - Standardisierte Gerätetechnik
 - Kohorte groß genug
 - Untersuchung derzeit nur der zentralen Gefäße ohne Kontrastmittel, keine Darstellung der Herzkranzgefäße, keine Darstellung der peripheren Gefäße oder Hals-/Kopfgefäße
 - Möglichkeit der Kooperation zur Durchführung einer Level III-Studie mit erweitertem Untersuchungsprogramm

- Bevölkerungsbasierte MRT-Kohortenstudie SHIP-MRT (Vorpommern) (PI Dr. med. Robin Bülow)
- Männliche Studienteilnehmer hatten die Möglichkeit, an einer kontrastmittelgestützten Herz-MRT und Ganzkörper-Angiografie (Gefäßdarstellung) teilzunehmen. Weibliche Probandinnen haben die Möglichkeit, an einer kontrastmittelgestützten Herz-MRT und MR-Mammografie (Brust-MRT) teilzunehmen. Alle Untersuchungen werden an einem 1,5 Tesla MRT-Gerät
- Möglichkeit der Datenanalyse aus den vorhandenen Untersuchungssätzen

- Hamburger Studie (UKE)
(PI Prof. Dr.med. Lund, I Dr.med. Weinrich)
- Akademische Eigenstudie
- MRT-Untersuchungen an Contergangeschädigten ohne KM-Gabe, Darstellung nur der zentralen Gefäße
- Vergleichsgruppe „wir machen pro Jahr viele Tausend CT- und MRT-Untersuchungen und werten diese dann zum Vergleich aus“
- Kooperation wird von den Studienverantwortlichen abgelehnt

Dilemma und Lösung

- Notwendigkeit der Untersuchung einer möglichst großen Anzahl von Gefäßprovenienzen stehen fehlende ausreichend große Vergleichsgruppen aus der nicht-exponierten Allgemeinbevölkerung entgegen
- Ohne KM-Gabe auch mit MRT-Technik keine umfassende Gefäßdarstellung
- Durch die aus statistischen Gründen notwendige umfangreiche Kontrollgruppe entstehen sehr hohe Kosten in Höhe mehrerer Mio. Euro
- Am ehesten böte noch eine Level III-Erweiterung der NAKO (gleiche Geräte, gleiche Technik, flächendeckend) oder das Heranziehen der Daten der Ship-MRT-Studie bei vergleichbaren Untersuchungsprotokollen und Geräten Gestaltungsmöglichkeiten für eine Vergleichsstudie
- Die Akzeptanz der Betroffenen für eine solche Studie kann derzeit nur schwer eingeschätzt werden

- Nur eine wissenschaftlich saubere Bearbeitung mit offenem Ausgang kann eine für alle Seiten akzeptable Resultate erbringen, d.h.
- Ethikkommissionsvotum, strikte Einhaltung der GCP, volle Transparenz, professionelles Datenmanagement und -sicherheit