



Partizipative Entscheidungsfindung

Risiko Menschen mit Diabetes haben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Operationen sind in vielen Fällen unumgänglich. Oder doch nicht? Das Lebensalter der Patienten spielt eine wichtige Rolle.

Selbst unter optimaler Therapieeinstellung ist der Diabetes mellitus Typ 2 mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden. Ziel und Auftrag jeder ärztlichen Behandlung ist die bestmögliche Versorgung von Patienten. Das bedeutet, dass neben einer indikationsbasierten Diagnostik die Lebensqualität und Zufriedenheit des Patienten einbezogen wird. Letzteres kann vor allem im höheren Alter mit bestehender Multimorbidität diagnostische Möglichkeiten häufig einschränken. Es stellt sich die Frage, welche Maßnahmen für den Patienten geeignet und hinsichtlich der Prognose von Nutzen sind.

Keine vollständige Genesung im Alter

Situationsgerechtes, qualifiziertes Handeln hängt nicht nur von der Erfahrung des Arztes ab, sondern auch oder gerade vom sozialen Umfeld und vom Gesundheitszustand des Patienten. Diagnostik und die daraus resultierende Behandlung sind damit individuell auf den Betroffenen bezogen. Auch wenn die Therapie evidenzbasiert sein sollte, helfen Leitlinien nicht immer weiter.

Über- und Unterversorgung müssen vermieden werden.

Ältere Menschen sind meist multimorbide erkrankt. Etwa 60% der über 60-Jährigen haben mindestens eine chronische Erkrankung, im Regelfall sind es oft mehr gesundheitliche Leiden, die gleichzeitig vorliegen. Eine vollständige Genesung oder Heilung ist in dieser Situation kaum zu erwarten. Die Therapie ist dennoch häufig erfolgreich – auf die Symptome bezogen!

Diagnostik und Therapie im Alter hat einen anderen Stellenwert als Diagnostik und Therapie bei Patienten ohne Multimorbidität. Primäres Ziel in der Therapie älterer Patienten ist der Erhalt der Funktionalität und – ganz wichtig – der Autonomie des Betroffenen. Für Menschen, die über 80 Jahre alt sind, stehen Probleme mit Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL: activities of

Text:
Anke Richter.

„Situationsgerechtes, qualifiziertes Handeln hängt nicht nur von der Erfahrung des Arztes ab.“

i Herz und Gefäße

Herz- und Gefäßereignisse sind prognostisch relevant. Bei Diabetes ist das hohe kardiovaskuläre Risiko konstant geblieben – auch wenn die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Infarkt gestiegen ist. Der Blick auf Komplikationen hat sich erweitert. Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Demenz, Schlaganfall und Koronare Herzkrankheit werden deshalb adressiert.

Als Plädoyer für Zusammenarbeit zwischen Spezialisten und Hausärzten kann der Beitrag von Anke Richter verstanden werden. Die Internistin berichtet über einen Patientenfall, der die Frage aufwirft, ob weniger besser und mehr zum Nutzen für Patienten ist.

Wie es um die kardiovaskuläre Sicherheit von Antidiabetika bestellt ist, greift der Text von Dr. Young Hee Lee-Barkey und PD Dr. Bernd Stratmann auf. Vor dem Hintergrund von Anforderungen und Ergebnissen bewerten die Autoren den Benefit neuer und etablierter Therapien.

Dem Thema Kognition und Demenz widmet sich der Beitrag von Neurologe Prof. Dr. Dr. E. Bernd Ringelstein. Obwohl der Zusammenhang zwischen Diabetes und kognitivem Leistungsabbau oft beschrieben wird, scheint eine direkte Kausalität nicht hinreichend belegt.

Im Interview nehmen der Diabetologe Prof. Dr. Dr. Diethelm Tschöpe, der Neurologe Prof. Dr. Dr. E. Bernd Ringelstein und der Kardiologe Prof. Dr. Wolfgang Motz von der Stiftung DHD (Der herzkranke Diabetiker) zu Versorgungsfragen Stellung.

Abgerundet wird der Schwerpunkt mit der Vorstellung des Forschungsprojekts METRIS-HF vom Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung und mit einem Bericht über die Fachtagung in Göteborg zum Thema Schlaganfalltherapie.

Katrin Hertrampf

daily living) neben der abnehmenden Mobilität und den kognitiven Einbußen im Vordergrund.

Hochbetagte in Entscheidung einbeziehen

Kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wiegen schwer. Sie ziehen oft eine erhebliche Einschränkung der Lebenserwartung nach sich. Die Bedeutung der blutzuckersenkenden Therapie für kardiovaskuläre Ereignisse wird schon seit einiger Zeit kontrovers diskutiert. Im Jahr 2008 sind die Vorgaben für den Beleg der kardiovaskulären Sicherheit durch Zulassungsbehörden geändert worden. Erste Daten von Sicherheitsstudien zeigen positive Effekte für SGLT(Sodium dependent glucose transporter)-2-Hemmer und GLP(Glucagon-like Peptid)-1-Rezeptor-Agonisten. Bis 2019 werden weitere Studienergebnisse erwartet. Von diesen Therapien werden aber die jetzt älteren Menschen, die unter einer Diabetes- und Gefäßerkrankung leiden, nicht mehr profitieren. Hier gilt „klug entscheiden“ unter Einbezug des Patienten im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung.

Der folgende Fall – ein multimorbider alter Mensch, der auf hohem medizinischen Niveau mit bester Ausstattung versorgt wurde, dessen Ergebnis allerdings nicht zum gewünschten Erfolg führte – löste



© shutterstemon - Fotolia

Operationen bei multimorbiden Hochbetagten: Angemessen oder nicht?

i Diagnosen

- ◆ 3-Gefäß-KHK mit ACVB (1990)
- ◆ PTCA* (1997)
- ◆ Re-ACVB (2013)
- ◆ Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern/ Dauerantikoagulation
- ◆ Chronische Nierenkrankheit Grad 3b

CRF

(kardiovaskuläre Risikofaktoren):

- ◆ Arterielle Hypertonie
- ◆ Diabetes mellitus Typ 2b
- ◆ Hyperlipidämie
- ◆ Hyperurikämie
- ◆ Familiäre Disposition, Ex-Nikotinabusus
- ◆ Chronisches Schmerzsyndrom
- ◆ Cox- und Gonarthrose
- ◆ Spinalkanalstenose und Bandscheibenvorfälle
- ◆ PcP (primär chronische Polyarthrit)

*Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie (PTCA)

im Nachgang eine Diskussion aus, ob das ärztliche Vorgehen wirklich angemessen war. Das Beispiel verdeutlicht, wie schwierig Entscheidungen manchmal sein können!

Reduzierter Allgemeinzustand, aber OP überstanden

Einen Tag vor seinem 82. Geburtstag erhielt der multimorbide Patient eine Re-Koronararterienbypass-Operation (ACVB: Aorto-Coronarer-Venen-Bypass), 23 Jahre nachdem bei ihm die Diagnose koronare 3-Gefäßerkrankung gestellt und eine ACVB durchgeführt wurde. Bis auf Wundheilungsstörungen nach Phlebektomie am Bein überstand der Patient die erneute Bypass-Operation gut. Nach erfolgter Anschlussheilbehandlung (AHB) wurde er beschwerdefrei nach Hause entlassen. Sein Diabetes mellitus Typ 2 war mit einem HbA1c von 6,5% eingestellt, die GFR (glomeruläre Filtrationsrate) lag bei 40ml/min, der Blutdruck war normoton. Trotz reduziertem Allgemeinzustand – der Patient musste nach wenigen Schritten wegen Erschöpfung stehen bleiben – überwog die Zufriedenheit des Erkrankten, die Ope-

ration ohne Komplikationen überstanden zu haben. Im Vergleich zur Situation vor dem Herz-Eingriff verbesserte sich sein allgemeiner Gesundheitszustand allerdings nicht.

Dyspnoe – kein Ischämienachweis – invasive Diagnostik im Vorfeld

Im Vorfeld der Operation hatte sich der Patient wegen Dyspnoe NYHA (New York Heart Association)-III-Stadium und Angina pectoris-Beschwerden CCS (Canadian Cardiovascular Classification)-II beim Kardiologen vorgestellt. Die nicht-invasive Diagnostik beim 81-Jährigen zeigte echokardiographisch eine regelrechte linksventrikuläre Funktion (LVEF) mit >55%. Die durchgeführte Ergometrie – der Patient wurde ausbelastet – brachte keinen Nachweis einer Ischämie! Aufgrund des Beschwerdebildes aber wurde eine invasive Diagnostik durchgeführt und die Indikation zur Re-ACVB gestellt.

Zwei Monate danach nichts wie vorher

Zwei Monate nach Entlassung aus der AHB dekompenzierte der Patient erstmalig kardial. Es folgten wöchentliche Vorstellungen in der Praxis wegen Dyspnoe und Ödembildung. Die Nierenfunktion und die LVEF verschlechterten sich. Die Medikation wurde engmaschig kontrolliert und entsprechend angepasst. Trotzdem folgten rezidivierende stationäre Aufenthalte. Der Patient wirkte zunehmend hilflos und überfordert trotz maximaler Unterstützung durch seine Ehefrau. Auch das Gehen wurde bei bekannter Spinalkanalstenose und



Redaktion: 06131/9607035

PcP beschwerlicher. Ergänzend kam es – unter Antikoagulation – immer wieder zu Stürzen. Kognitiv bestanden keine Einbußen, auch der Lebenswille war ungebrochen. Genau zwei Jahre nach erfolgter Operation verstarb der Patient. Wenige Wochen später kam die Ehefrau

i Therapieempfehlung der Klinik

Marcumar nach INR	regelmäßige INR-Kontrollen
Bisoprolol 5vmg	½ – 0 – 0
Benazepril 10 mg	1 – 0 – 0
Torasemid 10 mg	2 – 0 – 0
Moduretik 2,5/25 mg	1 – 0 – 0 (abgesetzt)
Allopurinol 300 mg	0 – 0 – ½
Atorvastatin 40 mg	0 – 0 – 1
ASS 100	0 – 1 – 0
Glibenclamid 3,5 mg	1 – 0 – 0
Prednisolon 5 mg	1 – 0 – 0
Methotrexat 10 mg	mittwochs
Folsäure 10 mg	donnerstags
Ibuprofen 600 mg	1 – 0 – 1 (abgesetzt)
Tilidin/Naloxon 100/8 mg	1 – 0 – 1 (auf Opiat umgestellt)
Pantoprazol 40	1 – 0 – 0
Kalium 40 mval	1 – 0 – 1 (abgesetzt)

in die Praxis. Rückblickend stellte sie die Frage, ob die letzte Operation wirklich sinnvoll gewesen sei. Die Lebensqualität und die Zufriedenheit ihres Mannes schienen vor dem Eingriff deutlich besser gewesen zu sein!

Mit Blick auf den Krankheitsverlauf des Betroffenen muss man der Ehefrau zustimmen. Nur konnte

 heinz@kirchheim-verlag.de

das im Vorfeld nicht erahnt werden. Erschwerend kam hinzu, dass der langjährig den Patienten betreuende Hausarzt vor der Operation seine Praxis aus Altersgründen schloss. Bis nach der Entlassung aus dem Krankenhaus hatte der Patient noch keinen neuen Hausarzt. Somit fehlte das Gespräch bezogen auf die Gesamtsituation.

Das Beispiel zeigt, wie wichtig der Dialog unter ärztlichen Kolle-

gen ist. Der Kardiologe hat sicher adäquat gehandelt, vor allem, weil der Patient auf eigenen Wunsch behandelt werden wollte. Diskutiert werden kann aber, ob sich eine invasive Diagnostik bei unauffälliger Echokardiographie und regelrechter Ergometrie hätte anschließen müssen – gerade auch bei Betrachtung der Erkrankungen des Patienten wie eingeschränkte Nierenfunktion, dem Zusammenspiel von Diabetes und kardiovaskulärem System, dem hohen Alter und der körperlichen Gebrechlichkeit.

Gemeinsam für den Patienten entscheiden

Einige Kollegen werden meinen „ja, die Entscheidung war richtig“, mit der Begründung, dass der Verlauf hätte positiver ausgehen können. Aber was ist mit Fällen, in denen sich die Situation verschlechtert?

Ist es zu verantworten, nur weil Studien möglicherweise etwas anderes sagen?

Vermutlich schätzen Hausärzte manche Verfahren kritischer ein als ein Facharzt, auch weil der Patient vom Allgemeinmediziner oft gesehen wird und das soziale Umfeld bekannt ist. Der 82-jährige Patient im geschilderten Fall befand sich zwei Jahre lang engmaschig in der Betreuung des Hausarztes. Er konsultierte die Praxis ein- bis zweimal wöchentlich aufgrund von Beschwerden, es ging ihm nicht gut. Ist das Lebensqualität?

Der Austausch zwischen Haus- und Fachärzten sollte funktionieren. Es geht darum, im Sinne einer partizipativen Entscheidung die beste Lösung zu finden. „Klug entscheiden“ heißt gemeinsam für den Patienten entscheiden und den Betroffenen in die Überlegung miteinzubeziehen.



i **Autor**

Anke Richter
 Fachärztin für
 Innere Medizin –
 Palliativmedizin –
 hausärztliche
 Geriatrie
 Praxis Internistische
 Allgemeinmedizin
 Wiehengebirgs-
 str. 76, 32549 Bad
 Oeynhausen
 E-Mail: info@praxis-a-richter.de

WAS WÄRE, WENN LEBENSRETTNER NUR NACH AUFFORDERUNG REAGIEREN WÜRDEN?

Ohne Aufforderung überwacht das Dexcom G5® Mobile Real-Time-CGM-System (rtCGM) kontinuierlich den Gewebeglukosespiegel Ihres Patienten für ein Diabetes-Management in Echtzeit.

Die Daten werden in der Dexcom G5® Mobile App¹ angezeigt, sie bietet automatische Warnungen für ein reaktionsfähiges Diabetes-Management.

In klinischen Studien führte der Einsatz von Dexcom rtCGM zu niedrigeren HbA_{1c}-Werten und einem geringeren Risiko für Hypoglykämien.²⁻³

Empfehlen Sie die Anwendung des Dexcom G5® Mobile Real-Time-CGM-System (rtCGM) – zur kontinuierlichen Überwachung Ihrer Patienten.

Weitere Informationen unter dexcom.com/global

www.dexcom.com/germany

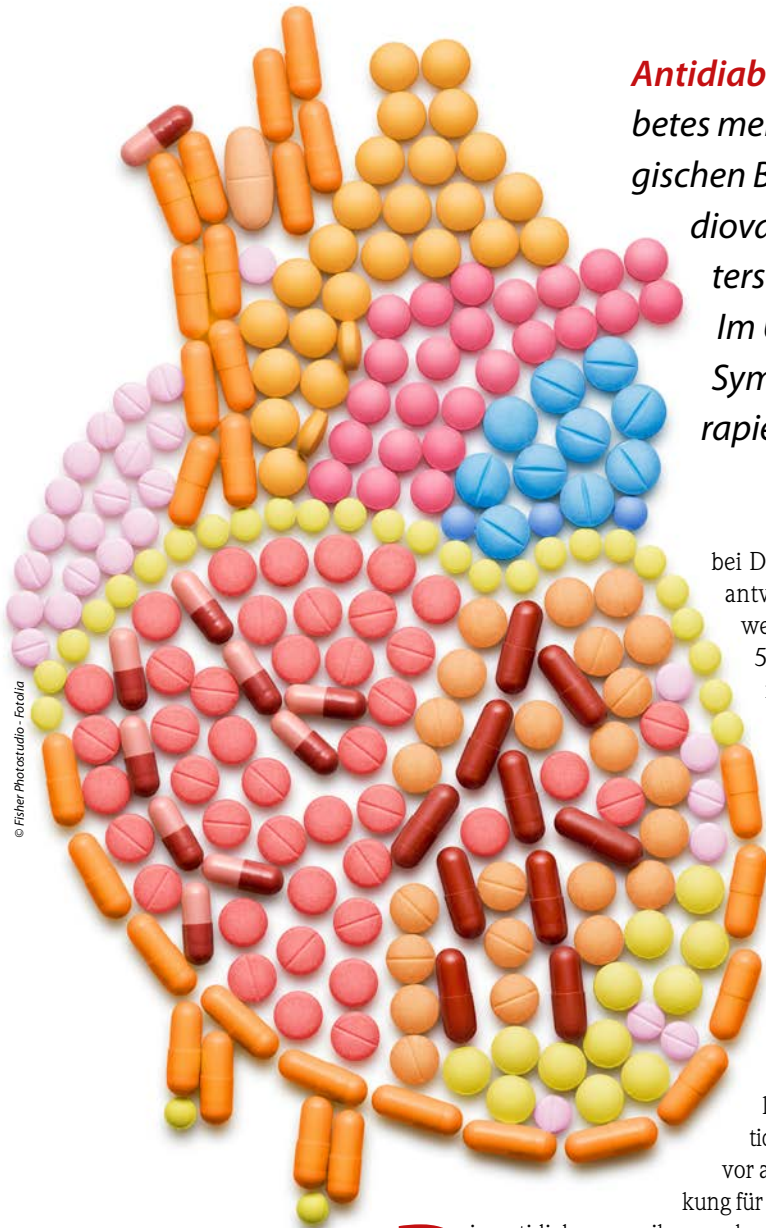
Das weltweit erste mobile System zur kontinuierlichen Glukoseüberwachung in Real-Time (rtCGM).



Dexcom®

¹Eine Liste der kompatiblen mobilen Geräte finden Sie unter www.dexcom.com/ous-compatibility-page. Zum Teilen von Daten ist eine Internetverbindung erforderlich. Zum Folgen ist die Verwendung der Follow App erforderlich. Die Dexcom Follow App ist nicht Bestandteil des Dexcom G5® Mobile Real-Time-CGM-System (rtCGM). Follower müssen die Dexcom Follow App separat herunterladen. Eine Internetverbindung ist erforderlich, um auf Dexcom Follow zugreifen zu können. Follower sollten die Messwerte der Dexcom G5® Mobile App oder des Empfängers vor dem Treffen von Behandlungsentscheidungen immer bestätigen. Dexcom bezieht sich auf das Dexcom G5® Mobile Real-Time-CGM-System (rtCGM). ² Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DiaMonD (RCT) Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317(4): 371-378. ³ Lind M, Polonsky W, Hirsch I, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injection. The GOLD Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317(4):379-387. 2018 Dexcom Operating Ltd. Tanfield, Edinburgh, Schottland. VAT 236 553 795. © 2018 Dexcom LBL016035 Rev 001

Kardiovaskuläre Sicherheit der Antidiabetika



© Fisher Photostudio - Fotolia

Antidiabetische Therapie Patienten mit Diabetes mellitus (DM) werden oft in der kardiologischen Behandlung entdeckt, ebenso sind kardiovaskuläre Erkrankungen bei genauer Untersuchung des Diabetespatienten häufig. Im Umfeld der sich selbst verstärkenden Symptomatik Diabetes und Herz ist die Therapieentscheidung von großer Bedeutung.

bei Diabetes mellitus verantwortlich. Diabetiker weisen zudem ein 4- bis 5-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz (HF; Heart Failure) auf.

Nachweis Therapie-Unbedenklichkeit erforderlich

Ziel der leitliniengerechten Behandlung ist neben der anti-diabetischen Therapie vor allem die Risikoabsenkung für Folgekomplikationen

mikro- und makrovaskulärer Ursache. Einige Antidiabetika besitzen neben glukoseregulierenden Eigenschaften kardioprotektiven Nutzen. Nach den Richtlinien der medizinischen Aufsichtsbehörden FDA (Food and Drug Administration) und EMA (European Medicines

Agency) ist der Nachweis der kardiovaskulären Unbedenklichkeit einer Therapie seit 2008 bzw. 2012 obligat und Zulassungsaufgabe bei neuen Antidiabetika. Dies hat zu einer Reihe von kardiovaskulären Endpunktstudien (CVOTs, Cardiovascular Outcome Trials) geführt, in denen kombinierte Endpunkte aus kardiovaskulärem Tod, nicht-fatalem Myokardinfarkt und Schlaganfall (MACE-3, major adverse cardiovascular events) evaluiert werden. Weitere potentielle gefäßgetriebene

@ heinz@kirchheim-verlag.de

Endpunkte in diesen Studien sind Hospitalisierung aufgrund von HF, akutes Koronarsyndrom (ACS) bzw. Maßnahmen der Revaskularisierung. Als nicht unterlegen wird eine Substanz bezeichnet, wenn das Hazard Ratio von 1,3 für das obere Konfidenzintervall nicht unterschritten wird. Als überlegen wird sie eingestuft, wenn das obere Konfidenzintervall von 1,0 unterschritten wird. Aber auch die bereits vor-

Die antidiabetische Therapie sollte kardiovaskulär sicher und auf das individuelle Risikoprofil des Patienten abgestimmt sein. Nach wie vor sind kardiovaskuläre Ereignisse für mehr als 70% aller Todesfälle

Text:
Dr. med. Young
Hee Lee-Barkey,
PD Dr. rer. nat.
Bernd Stratmann.

her zugelassenen Antidiabetika werden hinsichtlich ihres Effektes auf das kardiovaskuläre System nach vergleichbaren Aspekten kritisch bewertet.

Kardiovaskuläre Sicherheit bei Metformin

Aufgrund der Gewichtsneutralität, der insgesamt guten Verträglichkeit sowie vergleichbar geringen Therapiekosten gilt Metformin weiterhin als First-Line-Medikament zu Beginn der Behandlung bei DM Typ 2. Schon in UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) konnte die kardiovaskuläre Sicherheit unter Metformin gezeigt werden. Nachdem verschiedene Observationsstudien bis 2007 das vermeintlich mit Metformin einhergehende erhöhte Laktatazidoserisiko bei HF-Patienten nicht bestätigen konnten, wurde diese Therapieeinschränkung seitens der FDA aufgehoben. Gerade in Bezug auf die Herzinsuffizienz ist Metformin den bestehenden antidiabetischen Therapien mindestens nicht unterlegen. Der gezielte Einsatz von Metformin bei Patienten mit HF wird ab Herbst in der METRIS-HF (Effect of Metformin in insulin resistant patients with heart failure with reduced ejection fraction)-Studie evaluiert.

Wenig Anwendungsbreite bei Sulfonylharnstoffen

Für die Sulfonylharnstoffe ist die Datenbasis in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko der Therapie auf wenige Observationsstudien begrenzt, die im Wesentlichen ein den Glitazonen vergleichbares Risiko berechnen, zumindest was die Herzinsuffizienz angeht. Die kürzlich veröffentlichte TOSCA.IT (Thiazolidinediones or Sulphonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial)-Studie kommt im direkten Vergleich zwischen Sulfonylharnstoff (Gliben-

clamid, Glicazid oder Glimepirid) und Pioglitazon zu einem ähnlichen Ergebnis. Hinsichtlich der weniger günstigen Eigenschaften der Sulfonylharnstoffe in puncto Gewichtszunahme und Hypoglykämieinduktion erscheint diese Substanzgruppe aber insgesamt mit wenig Anwendungsbreite insbesondere bei kardiovaskulären Risikopatienten.

Pioglitazon mit Nebenwirkungen

Glitazone sind als Insulinsensitizer mit verschiedenen pleiotropen Effekten ausgestattet. Positive Effekte



Die neueren Antidiabetika weisen Daten aus kardiovaskulären Endpunktstudien auf.

auf inflammatorische Prozesse, die Endothelfunktion, Blutdruck und Cholesterinspiegel sind beschrieben worden. Häufige Nebenwirkung ist aber natrium- und wasserretentionsbedingte Ödembildung, die beim Rosiglitazon als Ursache für das vermehrte Auftreten von Herzinsuffizienz angesehen wurde und zum Zulassungsverlust geführt hat. Die PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events)-Studie hatte für das Pioglitazon eine Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren gezeigt und auch zu einer 16%igen Reduktion des Endpunktes (MACE-3) geführt; gleichzeitig war jedoch die Hospitalisierungsrate, nicht aber die Mortalität, aufgrund von Herzinsuffizienz

enzymen erhöht. Demzufolge wurde die Behandlung mit Pioglitazon auf Patienten mit NYHA (New York Heart Association)-Stadium I bis II begrenzt.

Insulin kardiovaskulär neutrale Therapie

Für die Insulintherapie konnte in den größeren Endpunktstudien keine Überlegenheit bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte gezeigt werden. Auch eine frühzeitig begonnene Insulintherapie hat in der ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention)-

Studie keinen positiven Effekt bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte zeigen können. Insulin ist daher als kardiovaskulär neutrale Therapie zu bewerten, wobei bei Patienten mit Herzinsuffizienz die therapieassoziierte Natriumretention ursächlich für Ödembildung anzusehen ist.

Nutzen der neuen Antidiabetika

Die neueren Antidiabetika weisen Daten aus kardiovaskulären Endpunktstudien auf, die hier näher dargestellt werden sollen.

Gemeinsam ist den kardiovaskulären Endpunktstudien, dass die Patienten zusätzlich zur Studienmedikation mit einer optimierten antidiabetischen und kardiovaskulären Standardtherapie (Antihypertensiva, Lipidsenker und Thrombozytenaggregationshemmer) be-

„Einige Antidiabetika besitzen neben glukoseregulierenden Eigenschaften kardioprotektiven Nutzen.“

handelt wurden („Glukose-Equi-
poise-Konzept“), die im Studien-
verlauf angepasst werden konnte
und sollte. Somit folgen diese Studi-
en der generellen Empfehlung der
FDA. Hinzu kommen für die Be-
wertung der vaskulären Sicherheit
so genannte „Real World Data“,
die im Wesentlichen auf Daten aus
Gesundheitsregistern beruhen. Im
Folgenden beschränken wir unse-
re Darstellung auf die derzeit in
Deutschland verfügbaren Substan-
zen. Eine kurze Zusammenstellung
der wichtigsten Ergebnisse findet
sich in Tabelle 1.

Studien zu Gliptinen

In den Studien SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)–Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 53 trial) und TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) wurden 16 492 bzw. 14 671 Patienten eingeschlossen und doppelblind plazebo kontrolliert behandelt. Im Falle der SAVOR-Studie wiesen 78% der Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte auf, in der TECOS-Studie war dies Voraus-



Für die Bewertung der vaskulären Sicherheit braucht es „Real World Data“.

setzung für die Studienteilnahme. Es wurden keine Unterschiede im Neuauftreten kardiovaskulärer Ereignisse zwischen der jeweiligen Verumgruppe und Plazebo beobachtet. Damit konnten diese Substanzen den von der FDA geforderten Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit zeigen, blieben aber den Beweis einer Überlegenheit schuldig, wofür das Design dieser Studien allerdings nicht ausgelegt war. In SAVOR war

die Rate von Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz altersunabhängig für Patienten mit HF in der Anamnese, mit GFR < 60ml/min (glomeruläre Filtrationsrate) oder erhöhten Laborwerten für proNT-BNP (proNT-Brain natriuretic peptide als Herzinsuffizienzmarker) bei Studieneinschluss assoziiert. In der TECOS-Studie fand sich bezüglich dieses Endpunktes keine negative Assoziation.

„Die Behandlung mit Gliptinen gilt als kardiovaskulär sicher.“

Tabelle 1: Überblick relevanter publizierter Outcome-Studien mit neuen, in Deutschland verfügbaren Antidiabetika gemäß Vorgaben der FDA.

Studie	Patienten	Patienten- zahl	Intervention	Mediane Verlaufs- beobachtung	Primärer Endpunkt	Hazard ratio (95% KI)
SAVOR-TIMI 53	T2DM + CVD/CRF HbA _{1c} 6,5 – 12,0 %	16 492	Saxagliptin vs. Plazebo	2,1 Jahre	MACE-3	1,00 (0,89 – 1,12) p = 0,99
TECOS	T2DM + CVD HbA _{1c} 6,5 – 8,0 %	14 671	Sitagliptin vs. Plazebo	3,0 Jahre	MACE-4	0,98 (0,89 – 1,08) p = 0,65
LEADER	T2DM + CVD/CRF HbA _{1c} ≥ 7,0 %	9 340	Liraglutide vs. Plazebo	3,8 Jahre	MACE-3	0,87 (0,78 – 0,97) p = 0,01***
SUSTAIN-6**	T2DM + CVD HbA _{1c} 7,0 – 10,0 %	3 297	Semaglutide vs. Plazebo	2,1 Jahre	MACE-3	0,74 (0,58 – 0,95) p < 0,001***
EXCSEL	T2DM + CVD/CRF	14 752	Exenatide QW vs. Plazebo	3,2 Jahre	MACE-3	0,91 (0,83 – 1,00) p = 0,06***
EMPA-REG Outcome	T2DM + CVD	7 020	Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg vs. Plazebo	3,1 Jahre	MACE-3	0,86 (0,74 – 0,99) p = 0,04***

** Phase-3-Zulassungsstudie, Testung auf Überlegenheit war nicht präspezifiziert; *** Analyse für Überlegenheit
CRF: kardiovaskuläre Risikofaktoren; CVD: kardiovaskuläre Erkrankung; KI: Konfidenzintervall; MACE-3: Zeit bis zum Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall; MACE-4: MACE-3 + Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris; T2DM: Diabetes mellitus Typ-2

Studien zu GLP-1-Rezeptoragonisten

Liraglutide wurde in der doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results)-Studie getestet. 9 340 Patienten mit DM Typ 2 und kardiovaskulärer Erkrankung oder vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren wurden eingeschlossen und bezüglich der glomerulären Filtrationsrate stratifiziert. In der durchschnittlichen Beobachtungszeit von 3,8 Jahren ergab sich für die Liraglutide-behandelten Patienten ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des kombinierten Endpunktes MACE-3. Bezüglich der Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz ergab sich in den Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied. Für das nun neu in Europa verfügbare Semaglutide wurden Daten aus dem Phase-3-Programm SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Longterm Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) herangezogen. Hierbei handelt es sich im Gegensatz zu obengenannten Studien um eine Phase-3-Studie, die bereits die FDA-Kriterien erfüllt. 83% der Patienten wiesen bei Studienbeginn eine kardiovaskuläre Erkrankung oder eine Nierenerkrankung auf. Innerhalb eines durchschnittlichen Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren konnte eine Überlegenheit von Semaglutide bezüglich MACE-3 gezeigt werden.

In puncto Gesamtsterblichkeit ergab sich unter Exenatide eine Risikoreduktion

In der EXCSEL (Effects of Once Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes)-Studie wurden insgesamt 14 752 Probanden eingeschlossen. Patienten mit entweder manifestem Gefäßereignis (73%) oder klassischen Risikofaktoren waren für die Studienteilnahme geeignet. Im Rahmen der durchschnittlichen Beobachtungszeit von 3,2 Jahren ergab sich keine Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie, die Risikoreduktion bezüglich MACE-3 wurde in der Überlegenheitsanalyse mit $p=0,06$ knapp verfehlt. Auch in den sekundären Endpunkten (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse, Hospitalisierung wegen HF oder ACS) ergab sich keine Überlegenheit. In puncto Gesamtsterblichkeit ergab sich unter Exenatide einmal wöchentlich (QW) eine 14%ige Risikoreduktion, die aber protokoll- und auswertungsbedingt nicht als signifikant gewertet wurde.

Studien zu SGLT-2-Inhibitoren

Die EMPA-REG Outcome (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose)-Studie war die erste und bahnbrechende CVOT für die Substanzgruppe der Glicoflozine. 7 020 Patienten mit DM Typ 2 wur-

**KEINE
ZUZAHLUNG
auf Diabetes-
bedarf**

Ihr Partner rund um Heil- und Hilfsmittel

- ▶ Herstellerneutrale Beratung zu allen Diabetes-Hilfsmitteln – einschließlich der Einweisung
- ▶ Eigenes Insulinpumpen- und CGM-Team
- ▶ Zuverlässige Versorgung Ihrer Patienten mit Diabetesbedarf

Mehr erfahren unter www.diashop.de
oder Telefon 0800/99 00 88 0 (gebührenfrei)

DIASHOP ist Partner von

diabetologie-online
MEHR WISSEN MEHR ERFOLG



i Autoren

Dr. med. Young Hee Lee-Barkey

PD Dr. rer. nat.

Bernd Stratmann

Klinik für Diabetologie, Endokrinologie und Gastroenterologie, Herz- und Diabeteszentrum NRW

Georgstr. 11, 32545

Bad Oeynhausen

E-Mail: bstratmann

@hdz-nrw.de

den eingeschlossen und über einen Zeitraum von 3,1 Jahren entweder mit 10mg oder 25mg Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie im Vergleich mit Placebo behandelt. 99% der Patienten hatten ein kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte und eine maximal moderat eingeschränkte Nierenfunktion (GFR > 30 ml/min). Als Endpunkt wurde MACE-3 gewählt.

In der Analyse ergab sich dosisunabhängig eine signifikante 14%ige Senkung des Risikos für den kombinierten Endpunkt, wobei die 38%ige Reduktion der kardiovaskulär bedingten Todesfälle besonders ins Gewicht fällt. Die Anzahl von Myokardinfarkten oder Schlaganfällen war nicht signifikant verändert. Die Gesamtsterblichkeit sank signifikant um 32%, die Rate der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz signifikant um 35%.

Zum Dapagliflozin wird die Auswertung von DECLARE -TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovas-

cular Events) mit Spannung erwartet. Aus der Real World Data-Analyse (Auswertung aus Patientendatenregistern) sind vor allem Daten der Zusammenstellung aus CVD-REAL (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT 2 Inhibitors) von Bedeutung. Hier sind mehr als 300 000 Patienten DM Typ 2 aus sechs Nationen zusammengefasst worden, von denen 87%

☎ Redaktion: 06131/9607035

keine kardiovaskuläre Vorgeschichte aufwiesen. Etwa 26 000 Datensätze stammen dabei aus Deutschland. Unter der Behandlung mit einem Gliflozin (Canagliflozin (53%), Dapagliflozin (42%) oder Empagliflozin (5%)) konnte eine signifikante Verringerung der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (-39%) und Tod jeglicher Ursache (-51%) im Vergleich zu anderen Therapieformen festgestellt werden. Da hier 50% der Patienten mit SGLT-2-Inhibitoren the-

rapiert wurden, ist dies die größte verfügbare Datensammlung zu diesem Therapiekonzept. Für den kombinierten Endpunkt dieser zwei Einzelereignisse wurde eine signifikante Reduktion um 46% festgestellt.

Fazit

Antidiabetika „können“ weit mehr als nur den Blutzucker senken. Die neueren Substanzen haben ihre kardiovaskuläre Sicherheit bzw. Überlegenheit in großen CVOTs unter Beweis gestellt. Für die schon länger verfügbaren Antidiabetika existieren Daten aus Observationsstudien, die einen stadiengerechten Einsatz ermöglichen. Die Tatsache, dass einige Antidiabetika derzeit in Herzinsuffizienzstudien auch bei Nicht-Diabetikern getestet werden zeigt, dass der kardiale Metabolismus eine große Relevanz bezüglich des Outcomes von Patienten hat und in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden sollte.

DDZ-News



Schlaganfallrisiko bei Frauen mit Diabetes um 50% erhöht

In Deutschland leben knapp 7 Millionen Menschen mit Diabetes, die Hälfte davon sind Frauen. Häufig ist

die Diagnose zu Beginn der Erkrankung unklar, da nicht eindeutig ist, welcher Diabetes-Typ vorliegt. Bis zu 95 Prozent der Betroffenen haben einen Typ-2-Diabetes. Eine im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichte Studie des Deutschen Diabetes-Zentrums (DDZ) zeigt, dass zwischen dem 40. und 80. Lebensjahr die Prävalenz des Typ-2-Diabetes bei Frauen wesentlich geringer steigt als bei Männern. Nach dem 80. Lebensjahr bewegt sich die Prävalenz bei beiden Geschlechtern wieder auf vergleichbarem Niveau.

In Kooperation mit Partnern der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg hat das Deutsche Diabetes-Zentrum das Schlaganfallrisiko von Frauen mit Diabetes untersucht und dafür das populationsbasierte Register der Universität Erlangen-Nürnberg verwendet. Von 100.000 Frauen mit Diabetes erleiden circa 300 einen Schlaganfall, bei Frauen ohne Diabetes sind es rund 200.

Damit haben Frauen mit Diabetes ein 50-prozentig höheres Risiko einen Schlaganfall zu erleiden als Frauen ohne Diabetes. „Ein langjähriger und nicht adäquat behandelter Bluthochdruck schädigt die Gefäße, sodass es zu einem Gefäßverschluss kommen kann. Im Gehirn äußert sich so ein Ereignis als Schlaganfall“, erklärt Prof. Dr. Michael Roden, Vorstand am Deutschen Diabetes-Zentrum. Es müsse weiterhin daran gearbeitet werden, den Diabetes frühzeitig zu erkennen, um Diabetesfolgeerkrankungen wie einen Schlaganfall vermeiden zu können.

Das Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie am Deutschen Diabetes-Zentrum untersucht im Bereich der Versorgungsforschung die Schätzung von Risiken von relevanten Versorgungsergebnissen, vor allem der diabetischen Begleit- und Folgeerkrankungen (St. Vincent Ziele) und der Depressivität als psychischer Komorbidität. Im Bereich der Gesundheitsökonomie liegt der Schwerpunkt auf der gesundheitsökonomischen Evaluation von Kosten- und Kosten-Effektivitäts-Analysen im Bereich der Diabetesprävention und Behandlung zur Reduktion von diabetischer Komorbidität.

Kognitive Störung und Demenz



Folgeerkrankung Kann es sein, dass Demenz sowie kognitive Störungen Folge der Diabetes-erkrankung sind? Professor Bernd Ringelstein hat Antworten.

Nach dem bisherigen Kenntnisstand ist Diabetes mellitus Typ 2, die große Volkskrankheit der Jetztzeit, mit kognitiven Leistungsstörungen, mit kognitivem Abbau (d. h. Verschlimmerung zerebraler Leistungsstörungen) und schließlich auch mit der multimodalen Ausprägung kognitiver Störungen, der Demenz, assoziiert, aber die direkte Kausalität ist noch nicht eindeutig belegt. Um einen assoziativen Zusammenhang von kognitiver Störung und Diabetes mellitus zu belegen, werden meistens epidemiologische Querschnittsuntersuchungen durchgeführt. Wird ein solcher Zusammenhang als statistisch signifikante Assoziation auch in Langzeitverlaufsstudien entdeckt, ist die Wahrscheinlich-

keit einer Kausalität, d. h. einer direkten Verursachung der kognitiven Störung durch den Diabetes, wahrscheinlich, aber immer noch nicht endgültig bewiesen. Erst wenn prospektive Interventionsstudien einen klaren Zusammenhang zeigen, gilt die Kausalität als bewiesen. Solche Interventionsstudien sind sehr auf-



Redaktion: 06131/9607035

wändig und langdauernd. Könnte z. B. gezeigt werden, dass die Güte der Einstellung eines Diabetes das Ausmaß der kognitiven Störung direkt beeinflusst, d. h. könnte diese Störung durch eine aggressive oder weniger aggressive Behandlung des Diabetes unmittelbar modifiziert werden, wäre die Kausalität belegt.

Wie ist ein Zusammenhang zwischen Diabetes und Kognition erklärbar?

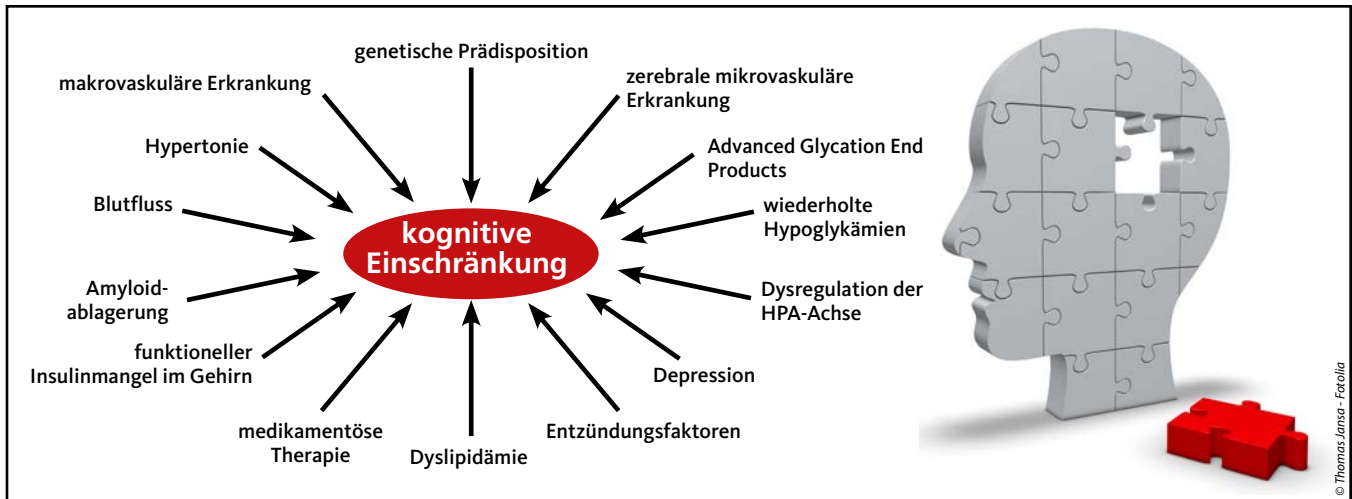
Zunächst hat die Glukosekonzentration im Serum als solche einen unmittelbaren Einfluss auf kognitive Leistungen. Kurzfristig auftretende, hohe Blutzuckerkonzentrationen führen zu Verstimmung und einer Gedächtnisstörung, was überwiegend auf osmotische Veränderungen der Neurone und der Glia zurückgeführt wird.

Eine chronische Erhöhung des Blutzuckers begünstigt eine zerebrale Mikroangiopathie, also eine atherosklerotische Verschlusskrankheit der kleinsten Hirnarterien, partiell analog zu den Veränderungen an der Retina des Auges im Sinne der

diabetischen Retinopathie. In der kürzlich publizierten 12-jährigen australischen Longitudinalstudie (Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study; AusDiab) waren schon erhöhte Blutglukosewerte (selbst ohne einen HbA_{1c}-Anstieg) mit einer schlechteren kognitiven

negativer Effekt der Hypoglykämien auf kognitive Leistungen, wohl aber ein Zusammenhang von erhöhtem HbA_{1c}-Wert und psychomotorischer Verlangsamung. In der mehrjährigen Verlaufsstudie von Bruce et al. bewirkten kognitive Einschränkungen zwar eine Vernachlässigung der

(Ziel-HbA_{1c} < 6,5 %) das Risiko für kognitiven Abbau oder Demenz erklären, was auf Fehler im Studienkonzept zurückgeführt wird. In einer Substudie von ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), der ACCORD-MIND (Memory in Diabetes)-Studie, wur-



Mögliche Ursachen kognitiver Störungen durch Typ-2-Diabetes (mod. nach Beckett et al.; HYVET Study Group; 2008).

Funktion im späteren Leben assoziiert.

Biessels et al. haben alle einschlägigen Arbeiten bis 2006 analysiert. Danach besteht kein Zweifel an einem erhöhten Risiko für kognitive Störungen durch Diabetes mellitus. Eine Begünstigung von Demenz durch Diabetes mellitus Typ 2 wäre über die vaskuläre Hirnschädigung erklärbar, die ihrerseits die Alzheimer-Krankheit begünstigt und beschleunigt. Cukierman et al. konnten ein zweifach bis dreifach erhöhtes Demenzrisiko bei Diabetikern ermitteln. Mehrere pathogenetische Faktoren des Diabetes mellitus, die alle in die Richtung einer kognitiven Beeinträchtigung wirken, könnten diesen Zusammenhang verständlich machen (Abbildung 1).

Unklar bleibt jedoch die Einwirkung des Insulins selbst im Gehirn und inwieweit Hypoglykämien mittel- und langfristig die Kognition beeinträchtigen. In der 18-jährigen Studie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)/EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) zeigte sich bei Typ-1-Diabetikern kein nachhaltiger

Blutzuckereinstellung und damit Hypoglykämien, aber umgekehrt ergaben sich keine Hinweise, dass Hypoglykämien die Kognition beeinträchtigen. Dieser Befund wurde in der Studie von Whitmer et al. relativiert. In dieser 27-jährigen Longitudinalstudie mit über 16 000 älteren Diabetikern zeigte sich eine klare Abhängigkeit der Kognition von der Anzahl schwerer Hypoglykämien, sogar nach einem Dosis-Wirkungs-Prinzip. In der Metaanalyse von 19 Longitudinalstudien hatten über 6 000 Diabetiker im Verlauf ein 1,5-fach erhöhtes Risiko einer Alzheimer-Demenz und ein 2,4-fach höheres Risiko einer vaskulären Demenzform.

In der Interventionsstudie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) wurden mehr als 11 000 Typ-2-Diabetiker über 5 Jahre einschließlich neuropsychologischer Testverfahren untersucht. Schlussendlich konnte keine der therapeutischen Interventionen

den 3 000 Patienten nachverfolgt. Ein höherer HbA_{1c}-Wert war mit schlechterer kognitiver Leistung in allen der vier benutzten neuropsychologischen Testverfahren assoziiert.

Die zerebrale Mikroangiopathie (hervorgerufen durch die Hyperinsulinämie und Hyperglykämie) verursacht ischämische Läsionen der weißen Substanz mit Leitungsstörungen und ischämische neuronale Schädigungen. Dieser Krankheitsmechanismus wird durch

„Unklar bleibt die Einwirkung des Insulins im Gehirn und wie Hypoglykämien die Kognition beeinträchtigen.“

die Arbeiten von Ding et al. an Typ-1-Diabetikern unterstützt, wonach die diabetische Angiopathie der Retina mit reduzierter Aufmerksamkeitsleistung und Intelligenzminderung einhergeht. Dieselben Autoren haben die ET2DS (Edinburgh Type 2 Diabetes Study) zum Zusammenhang von diabetischer Retinopathie und kognitivem Aufbau als populationsbasierte Longitudinalstudie genutzt. Auch nach Korrektur der Ergebnisse bezüg-



i Autor

Prof. Dr. Dr. h. c. E. Bernd Ringelstein
Kuratorium Stiftung DHD

Ehemaliger Direktor der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster
Soerser Weg 33
52070 Aachen
E-Mail: ringels@uni-muenster.de




lich der prämorbidem Sprachleistung, des Merkmals depressive Verstimmung, kardiovaskulärer Risikofaktoren oder soziodemographischer Variablen blieb die Assoziation der Retinopathie mit der kognitiven Leistungseinschränkung der Patienten weiter signifikant. Das Ausmaß der zerebralen Mikroangiopathie (und die damit einhergehende kognitive Beeinträchtigung) spiegelt sich somit offenbar in dem Ausmaß der retinalen Endorganschädigung wider. Eine weitere potentiell schädliche Rolle wird den Advanced Glycation End Products (AGEs) zugesprochen, da diese Bestandteil der Alzheimer-Plaques und -fibrillen sind und unter dem Verdacht stehen, diese Plaquebildung zu beschleunigen.

In der Literatur finden sich Hinweise, dass die Hyperinsulinämie als solche kognitive Leistungen direkt beeinträchtigt. Ein erhöhtes C-Peptid im Plasma war mit einem verstärkten kognitiven Abbau Jahre später assoziiert. In der Studie REFLECT-2 (Rosiglitazone [Extended Release Tablets] As Adjunctive Therapy For Subjects With Mild To Moderate Alzheimer's Disease) (2009), einer Interventionsstudie mit Rosiglitazon bei Patienten mit Morbus Alzheimer, ergab sich allerdings kein Vorteil für die Verumgruppe (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00348309>).

Zusammenfassung

Die vorgelegten Studien sprechen überzeugend für einen Zusammenhang kognitiver Störungen oder gar Demenz mit Diabetes Typ 2, aber die genauen Mechanismen des Zusammenhangs, oder gar eine Kausalität, sind letztlich noch nicht eindeutig geklärt bzw. bewiesen. Die stärksten Kofaktoren einer diabetogenen kognitiven Störung sind die makro- und mikrovaskulären Folgekrankheiten des Diabetes, verstärkt durch die Folgen einer arteriellen Hypertonie. Eine akute Hyperglykämie wirkt überwiegend über osmotische

 heinz@kirchheim-verlag.de

Verschiebungen im Hirngewebe passager kognitiv beeinträchtigend. Die Assoziation der mikroangiopathischen retinalen Endorganschädigung des Gehirns und der Retina durch chronische Hyperglykämie mit kognitiver Dysfunktion ist gut belegt und konnte in großen Longitudinalstudien wiederholt bestätigt werden. Die Bedeutung der Hypoglykämie für die Hirnfunktion ist immer noch nicht eindeutig geklärt, offenbar besteht eine bidirektionale Abhängigkeit.

Besonders große Hoffnungen sind an die Verwendung von Antidiabetika geknüpft, die die Hyperglykämie langfristig verbessern, ohne gleichzeitig Hypoglykämien hervorzurufen. Von deren Langzeitstudien wird eine endgültige Bestätigung eines kausalen Zusammenhangs erwartet.

Literatur über die Redaktion

Medizinische Pflege für empfindliche Haut.



Sensitive-Wirkstoffkomplex mit MicroSilver BG™

- Regeneriert die natürliche Hautflora
- Hochreine Silberionen wirken Keimbildung entgegen
- Lindert Juckreiz, Hautbrennen und Rötungen
- Auch bei Diabetes, Neurodermitis, Fuß- und Nagelpilz



Die Schlüssel des Erfolgs

1868 - 2018

Standpunkte: Diabetologe – Neurologe – Kardiologe



Prof. Dr. med. Dr. h.c. Diethelm Tschöpe, Bad Oeynhausen
 Kuratorium Stiftung „Der herzkranke Diabetiker“ (DHD)
 Klinikdirektor Diabetologie, Endokrinologie und Gastroenterologie
 Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Universitätsklinik Ruhr-Universität Bochum



Prof. Dr. med. Dr. h.c. E. Bernd Ringelstein, Münster
 Kuratorium Stiftung „Der herzkranke Diabetiker“ (DHD)
 Ehemaliger Direktor Klinik und Poliklinik für Neurologie Universitätsklinikum Münster



Prof. Dr. med. Wolfgang Motz, Karlsburg
 Kuratorium Stiftung „Der herzkranke Diabetiker“ (DHD)
 Ärztlicher Direktor Klinikum Karlsburg
 Herz- und Diabeteszentrum Mecklenburg-Vorpommern

Kompetenz Bei Problemen am Herzen oder Gehirn ist die Kompetenz von Diabetologen, Neurologen und Kardiologen gleichermaßen gefragt. Im Ergebnis muss das Beste für Patienten erreicht werden. Zwei Fragen zur Versorgung an drei Experten aus dem Kuratorium der Stiftung DHD (Der herzkranke Diabetiker).

Interview:
 Katrin Hertrampf.

Trotz existierender ESC/EASD-Leitlinie (1) zur gemeinsamen Behandlung durch Stoffwechsel- und Herzmediziner scheint sich der Blickwinkel erst mit der EMPA-REG OUTCOME-Studie (2) erweitert zu haben. Der Diabetologe schaut zunehmend aufs Herz und der Kardiologe auf Diabetes. Was kann der Diabetologe vom Kardiologen lernen und umgekehrt?
Prof. Tschöpe: An dieser Stelle, glaube ich, ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass es nicht darum geht, welche Informationen der Kardiologe dem Diabetologen oder der Diabetologe dem Kardiologen geben kann.

Vielmehr geht es um die Notwendigkeit, daran zu denken, die jeweils reziproke Expertise Diabetologe Richtung Kardiologe und Kardiologe Richtung Diabetologe auch tatsächlich in der konkreten Behandlungssituation anzufordern und zu organisieren. Das Behandlungsziel des Diabetikers verändert sich: Entscheidend ist die Reduktion von Endpunkten, dazu zählt die Verhinderung von Mikroangiopathien wie Retinopathie oder Niereninsuffizienz. Be-

sondere Aufmerksamkeit gilt den Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems. Dabei sollte es nicht nur um Koronare Herzkrankheit (KHK) und Myokardinfarkt gehen, sondern vor allem auch um Herzschwäche und das häufig verkannte Vorhofflimmern (VHF). Dies kann erklären, warum der Schlaganfall des Diabetikers bis heute nicht wirklich effektiv reduziert wurde. Hier können neue Therapieansätze Verbesserungen in der Versorgung bringen. Das eigentliche Strukturdefizit besteht darin, die inhaltlich konsentierten Empfehlungen in der Versorgung konkret für den Patienten umzusetzen. Insofern ist der herzkranke Diabetiker geradezu das klassische Beispiel für die Notwendigkeit,

„Das Behandlungsziel verändert sich: Entscheidend ist die Reduktion von Endpunkten.“
Professor Diethelm Tschöpe

interdisziplinäre Versorgungsansätze zu organisieren, da man anderenfalls das eigentliche Problem und

damit die Betreuungsqualität nicht wird verbessern können.

Vorhofflimmern erhöht das Risiko für thromboembolische Ereignisse, Diabetes gilt als unabhängiger Risikofaktor dafür. Das Risiko steigt mit Diabetesdauer und unzureichender Glukoseeinstellung. Welchen Nutzen haben Antidiabetika bei VHF-Patienten mit Diabetes in Ergänzung zur Antikoagulation?

Prof. Tschöpe: Vorhofflimmern ist eine der besonders versteckten Komplikationen bei schlecht eingestellten Diabetikern mit weitreichenden Konsequenzen für die Prognose. Dieser Zusammenhang ist bereits in der UKPDS-Studie (3) aufgedeckt worden, hat aber verbreitet keine oder nur geringe Beachtung gefunden. Dabei kann gesagt werden, dass neben Übergewicht und Bluthochdruck auch der Diabetes, insbeson-

 heinz@kirchheim-verlag.de

dere wenn er nicht optimal korrigiert ist, einen unabhängigen Risikofaktor für VHF darstellt, was vor allem für die Behandlungsszenarien der Komplikation wie Kardiokonversion oder Katheterablation und ihre Rückfallquoten angeht.

Gerade vor dem Hintergrund der hohen prognostischen Bedeutung bei VHF ist es erforderlich, möglichst früh eine gute Diabeteseinstellung anzustreben. Wie fast immer in der klinischen Diabetologie ist die Wahl genau solcher Therapiestrategien sinnvoll, die geeignet sind, den Blutzucker euglykäm zu regulieren, ohne therapieimmanente Nebenwirkungen, wie z.B. Hypoglykämien zu haben, die ihrerseits arrhythmogen wirken. Beim Typ-2-Diabetes scheint das bei den Medikamenten gewährleistet zu sein, die nicht insulinotrop wirken, sondern permissiv

die endogene Insulinsekretion und Wirkung verstärken. Inkretinmimetika und SGLT-2-Inhibitoren können genannt werden. Das grundsätzliche Problem Vorhofflimmern kann allerdings auch bei unzureichend eingestellten Typ-1-Diabetikern bestehen. Hier ist eine sorgfältig geführte Insulintherapie die einzige therapeutische Option.

Durch neue orale Antikoagulanzen konnte die Wirksamkeit der Antikoagulation verbessert, vor allem die Rate intrazerebraler Blutungen reduziert werden. Zu den Fortschritten in der Akut-Schlaganfalltherapie zählt die Thrombektomie. Welche Entwicklungen, die auch für Insult-Patienten mit Diabetes infrage kommen, gibt es noch?

Prof. Ringelstein: Leider nichts Spezifisches für Diabetiker, aber gerade beim Diabetes ist Prävention das Allerwichtigste. Das betrifft den Diabetes mellitus Typ 2 als solchen und die damit einhergehenden Sekundärkomplikationen, d. h. mit der Erkrankung assoziierte Organschäden. Metformin als Basistherapie kann die Rate nachfolgender Schlaganfälle fast halbieren. Das gilt auch für die Einstellung des sehr häufig erhöhten Blutdrucks dieser Patienten, der ja etwas strengeren Regeln unterliegt als die Empfehlungen für Nicht-Diabetiker. Allein die Senkung des mittleren Blutdrucks um 10mmHg reduziert das Risiko eines Schlaganfalls bei dieser Klientel um ca. 40%.

Ein wichtiger weiterer, vorausschauender Schritt ist die Notwendigkeit, sich als Diabetiker rechtzeitig über die Lokalisation der nächstgeleg-

ten Stroke Unit (Schlaganfall-Spezialstation) zu informieren. Diese Stroke Unit sollte von der Deut-

schen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) zertifiziert sein, das sollten Patienten vorab erfragen. Dort würde dann die Behandlung im Falle eines Schlaganfalls nach heute geltenden

bestmöglichen Prinzipien erfolgen. Die Chance eines besseren Endergebnisses steigt allein dadurch um mindestens 20%. Die Schlaganfall-Neurologen sind sich bewusst, dass Patienten mit Diabetes aufgrund der Endorganschäden eine besonders tiefgreifende Versorgung erfahren

„Die Schlaganfall-Neurologen ziehen häufig Diabetologen mit zu Rate.“

Professor Bernd Ringelstein



© rns/papram - Fotolia

müssen und ziehen häufig Diabetologen mit zu Rate.

Die zerebrale Makroangiopathie ist oft Ursache des ischämischen Schlaganfalls, die zerebrale Mikroangiopathie wird mit Diabetes und kognitiven Leistungsstörungen bis zum kognitiven Abbau, der Demenz, in Verbindung gebracht. Was passiert im Gehirn? Wie lässt sich der Zusammenhang Diabetes und kognitiver Abbau erklären?

Prof. Ringelstein: Die in multiplen Gefäßprovinzen des Körpers beschleunigte und verstärkte Athero-

Vorhofflimmern erhöht das Risiko für thromboembolische Ereignisse.

sklerose der großen Arterien ist als typische Diabetesfolge bestens bekannt, etwa an den Beinarterien, Herzkranzarterien oder den hirnvorsorgenden Halsarterien. Aufgrund der ubiquitären Endothelschädigung durch Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 werden aber auch die kleinsten Arterien geschädigt und erleiden schließlich Verschlüsse. Hinzu kommen noch meist gravierende Fettstoffwechselstörungen (Metabolisches Syndrom) und eine krankhaft erhöhte Thrombose- neigung der durch den erhöhten Blutzucker glukolisierten Blutzellen. All das lässt sich sehr genau an einem vorgeschobenen Gehirnteil beobachten, nämlich der Retina (Netzhaut im Auge; Diabetische Retinopathie). Diese mikroangiopathische Verschlusskrankheit läuft ebenso im übrigen Gehirn ab und führt zu „kleinen“ Schlaganfällen in Form sog. lakunärer Infarkte und

Schwindel, undeutliches Sprechen), die sich bald wieder zurückbilden, aber ein kleines Defizit hinterlassen. Mit der Zeit akkumulieren diese Defizite und es kommt zu chronischen Gangstörungen, Gleichgewichtsstörungen und psychischen Defiziten wie Mutlosigkeit, vermehrter Angst und dem schleichenden Verlust an Initiative und sozialer Kompetenz, der Reduzierung geistiger Schärfe sowie vermehrter Vergesslichkeit. Scheinbar plötzlich haben die Patienten das Interesse an den äußeren Vorgängen verloren, leiden unter Gedächtnisstörungen und geraten in soziale Isolation. Schleichend werden sie immer abhängiger von der Hilfe anderer. Auch hier ist eine minutiöse Präventivtherapie möglich und hochwirksam, sie muss aber ganzheitlich, also multimodal erfolgen, mit Bezug auf die medikamentöse Unterdrückung aller Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes, Fettstoffwechselstörung) und mit Modifikation des Lebensstils (Nikotinverzicht, Bewegung, Ernährungsverhalten, Alkoholkontrolle), um nur die wichtigsten Aspekte zu nennen.

*„Standard-
diagnostik ist
die Koronar-
angiographie.“*
**Professor Wolfgang
Motz**

gelenk eingeführt. Nur wenn dies aus anatomischen Gründen nicht möglich ist, erfolgt der Zugang über die Leiste. Der Eingriff dauert in erfahrenen Labors ungefähr 10 Minuten und der Patient muss nicht immobilisiert werden. Am Ende der

Untersuchung hat man eine 100%ige Aussagekraft über den Zustand der Koronararterien. Die technisch sehr aufwendige Myokardszintigraphie als Vorfelddiagnostik ist meiner Mei-

nung nach nicht gerechtfertigt. Dies gilt auch für die Multislice-Computertomographie (MSCT), die mit einer hohen Strahlenexposition verbunden ist. Weder Myokardszintigraphie noch Multislice Computertomographie liefern 100%ig exakte Befunde. Meist erfolgt danach dann doch die Koronarangiographie. Ist das Ausmaß der Gefäßverengung in der Koronarangiographie nicht eindeutig, kann die Druckdifferenz vor und hinter der Verengung im Kranzgefäß elektronisch und schnell während einer diagnostischen Untersuchung gemessen werden (FFR). Zusätzlich kann auch die Struktur der Gefäßwände mit intravaskulärem Ultraschall (IVUS) beurteilt werden. Sämtliche Eingriffe sollten heute auf 2-Ebenenanlagen durchgeführt werden, um Kontrastmittel zu sparen. Eine zu hohe Menge an Kontrastmittel schädigt vor allem bei Diabetikern die Nieren.




© Alterfalter - Fotolia

Die Koronarangiographie ist Goldstandard in der Diagnostik der stabilen KHK.

einer diffusen ischämischen Strukturschädigung der weißen Substanz (d. h. der Verbindungsstränge des Gehirns). Je nachdem, an welcher strategisch wichtigen Stelle der kleine Hirninfarkt auftritt, kann er „große“ Insulte, d. h. auch katastrophale Wirkungen mit Halbseitenlähmung und kognitiven Ausfällen bewirken. Die Regel ist aber das wiederholte Auftreten kleiner Insulte mit passageren Kraft- oder Gefühls- lähmungen an den Extremitäten oder anderen Ausfällen (Doppelbilder,

Die Koronarangiographie ist Goldstandard in der Diagnostik der stabilen KHK, sie wird in Deutschland häufig durchgeführt. Mit Bestimmung der fraktionellen Flussreserve (FFR) und intravaskulärem Ultraschall (IVUS) wurde das Spektrum ergänzt. Wann sollten bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen?

Prof. Motz: Standarddiagnostik ist die Koronarangiographie. Die Katheter werden heute in der Regel über die Arteria radialis am Hand-

 **Redaktion: 06131/9607035**

Einige Studien (4,5) liefern Hinweise, dass bei herzkranken Diabetikern die Koronar-Arterien-Bypass-Operation (CABG) der perkutanen koronaren Intervention (PCI) überlegen ist. Das spiegelt auch die aktuelle

Fassung der ESC/EASD-Leitlinie (1) wider. Welchen Stellenwert haben CABG und PCI bei der Revaskularisation von Diabetikern mit koronarer Mehrgefäßerkrankung?

Prof. Motz: Leitlinien können nur so gut sein wie die randomisierten Studien, auf denen sie beruhen. BARI-2-D (4) kam zu dem Ergebnis, dass bei stabiler KHK die optimale medikamentöse Therapie zu priorisieren ist und bei Notwendigkeit einer Revaskularisation die Bypass-OP gegenüber der PCI bevorzugt werden sollte. Allerdings wurden 40% der Patienten, die zur optimalen Therapie randomisiert wurden, während der Studie operativ oder interventionell revaskularisiert! Die Intention-to-treat-Analyse und ihre daraus folgenden Aussagen sind deshalb irreführend. Nur 34,7% der interventionell behandelten Diabetiker erhielten einen Drug Eluting Stent (DES)! Die Tatsache, dass nur 2187 der 4623

gescreenten Patienten in die Studie aufgenommen und randomisiert wurden, spricht dafür, dass es sich hier um ein spezielles Studienkollektiv mit exzellent eingestellten Blutzuckerwerten (HbA1c: 7,25%) handelt, das nicht der „Real World“ entspricht.

In FREEDOM (5) mit gezeigter Überlegenheit von CABG gegenüber PCI erhielten alle Diabetiker eine medikamentöse Therapie mit Lipidsenkern, Antidiabetika und Antihypertensiva. Von 32966 gescreenten Patienten eigneten sich aber nur 3309 Patienten (ca. 10%) für die Randomisierung. Insgesamt nahmen knapp 6%

der gescreenten Patienten an der Studie teil. Das spricht für „künstliche“ Studienbedingungen, die nicht die Realität widerspiegeln. Bei Einschluss der Patienten im Zeitraum 2005 bis 2010 wurden Stents implantiert, die ein hohes Thromboserisiko aufwiesen. Interessanterweise zeigte sich bei den nicht in Nordamerika behandelten Patienten keine Überlegenheit der operativen Behandlung. Die FREEDOM-Studie ist also nicht geeignet, den Vorteil der Operati-

kokollektiv für interventionelle und operative Maßnahmen. Sowohl der behandelnde Kardiologe als auch der Kardiochirurg sollte technische Möglichkeiten und fachliches Können kritisch hinterfragen. Im Idealfall arbeiten die Disziplinen in einem Zentrum als „Heartteam“ zusammen. Generell sollten nicht Gruppen, also nicht „die Diabetiker“ und „die Nichtdiabetiker“ behandelt werden, sondern Patienten unter Berücksichtigung des individuellen Koronarstatus und ihrer Komorbiditäten.

SCHON DRAN GEDACHT?

VOLLE LEISTUNG. HALBES VOLUMEN.

PP-HI-DE-0078

Lilly

on bei Diabetikern nachzuweisen. Die Stent-Behandlung bei Verengung der Herzkranzgefäße ist mittlerweile Standard. In über 90% der Fälle werden Medikamente freisetzende Stents verwendet. Die Rezidivrate ist in den letzten 20 Jahren von 30% auf unter 5% gesunken. Keineswegs wird der „komplexere“ Fall“ immer vom Herzchirurgen gelöst und der „einfachere Fall“ vom Kardiologen. Oft ist es auch umgekehrt, da die interventionelle Kardiologie enorm an Kompetenz gewonnen hat und die Bypasschirurgie wesentliche Neuerungen schuldig geblieben ist. Der Patient mit Diabetes gehört sicher zum Risi-

1. Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34:3035-3087

2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128

3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-853

4. Frye RL, August P, Brooks MM et al. BARI 2D Study Group: A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:2503-2515

5. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA et al. FREEDOM Trial Investigators: Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 367(25):2375-84

6. Frye RL, August P, Brooks MM et al. BARI 2D Study Group: A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:2503-2515

7. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA et al. FREEDOM Trial Investigators: Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 367(25):2375-84



© Prazis Images - Fotolia

Mehr Energie für schwache Herzen

DZHK-Studie Ein neues Konzept für die Behandlung der Herzschwäche untersuchen Wissenschaftler der Charité – Universitätsmedizin Berlin in einer Studie des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK). Sie wollen den bei Herzschwäche-Patienten gestörten Energiestoffwechsel behandeln und damit die Leistungsfähigkeit des Herzens verbessern.

Text: Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung.

Rund 70 Prozent der Patienten mit einer Herzschwäche haben eine Insulinresistenz. Das Hormon Insulin sorgt im Körper dafür, dass Zucker aus dem Blut in die Zellen gelangt, vor allem in die Muskel-, Fett- und Leberzellen. Sind Zellen insulinresistent, ist ihr Energiestoffwechsel gestört. Zucker, aber auch Fette, werden nicht mehr gut aufgenommen und genutzt. Da-

von sind auch die Herzmuskelzellen betroffen. „Mit unserer Studie wollen wir überprüfen, ob über einen verbesserten Energiestoffwechsel die Effizienz des Herzens bei Herzschwäche-Patienten wieder gesteigert werden kann“, sagt Studienleiter und DZHK-Wissenschaftler Profes-

„Rund 70 Prozent der Patienten mit einer Herzschwäche haben eine Insulinresistenz.“

sor Dr. Dr. Wolfram Döhner von der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Dafür erhalten die Herzschwäche-Patienten 24 Wochen lang den Arzneistoff Metformin. Es verbessert die Insulinsensitivität der Zellen und somit auch ihre Fähigkeit, Zucker aufzunehmen und daraus

Energie zu gewinnen.

Zurzeit wird die Insulinresistenz bei Herzschwäche-Patienten nicht behandelt. Häufig wird sie auch nicht erkannt, da sie bei Routineuntersuchungen

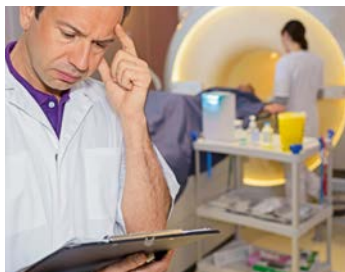
nicht auffällt. Aus einer Insulinresistenz kann sich, oft erst Jahre später, ein Diabetes mellitus Typ 2 entwickeln, die Zuckerkrankheit. Sie kommt bei Herzschwäche-Patien-

ten mit bis zu 40 Prozent deutlich häufiger vor als in der übrigen Bevölkerung und verschlechtert die Prognose zusätzlich.

Teufelskreis durchbrechen

„In der Studie METRIS-HF-DZHK18 versuchen wir, den Teufelskreis der sich stetig verschlimmernden Herzschwäche an einer anderen Stelle zu durchbrechen als die bisherigen Therapien“, erläutert Döhner. Bei einer Herzschwäche kann das Herz den Körper nicht mehr mit ausreichend Blut versorgen. Um die schlechte Versorgung zu kompensieren, erhält das Herz aus dem Körper ständig Signale, dass es schneller pumpen muss. Das ohnehin geschwächte Herz wird dadurch zusätzlich strapaziert und seine Muskelzellen weiter geschädigt. Genau hier setzen die bisherigen Therapien an: ACE-Hemmer und Betablocker durchbrechen diese Signalkette der neuroendokrinen (Stress-) Faktoren und lassen das Herz genauso schnell schlagen wie bisher. Der Körper gewöhnt sich dann mit der Zeit daran, dass weniger Blut zur Verfügung steht. Auch Diuretika, die Herzschwäche-Patienten erhalten, entlasten das Herz, allerdings indem sie das Blutvolumen reduzieren.

Mit Metformin greifen die Forscher hingegen einen Schritt vor der geschwächten Pumpfunktion



Im MRT wird gemessen, ob der Herzmuskel wieder besser pumpen kann. Außerdem geht es um verschiedene Stoffwechsellaspekte.

direkt den Energiestoffwechsel der Herzmuskelzellen an. „Wir verbessern damit den Energiestoffwechsel der Herzmuskelzellen und hoffen, dass mit der gestiegenen Energieversorgung auch wieder die Kraft der Zellen sich zu kontrahieren und zu pumpen zunimmt“, erklärt Döhner. Der Körper würde dann wieder mehr Blut erhalten und die negativen Rückmeldungen ans Herz, die alles weiter verschlimmern, würden nachlassen. Grundsätzlich ist das Konzept des Energie-defizits des Herzmuskels bei Herzschwäche nicht neu. Mit der Behandlung der Insulinresistenz wird hier aber erstmals ein Mechanismus zur Verbesserung der Energieeffizienz der

mehreren Ebenen: Zum einen messen sie im Magnetresonanztomographen (MRT), ob der Herzmuskel wieder stärker kontrahieren und damit besser pumpen kann. Auch verschiedene Stoffwechsellaspekte werden mit der MRT-Untersuchung erfasst. „Aber wir schauen uns auch die systemischen Effekte an, also wie sich Metformin auf die Muskulatur insgesamt auswirkt, ebenso auf den Fett- und Zuckerstoffwechsel“,

@ heinz@kirchheim-verlag.de

sagt Döhner. Außerdem betrachten die Wissenschaftler die Leistungsfähigkeit der Patienten, zum Beispiel mit dem 6-Minuten-Gehtest, körperlichen Untersuchungen und beurteilen die Lebensqualität.

Sollte sich zeigen, dass Metformin tatsächlich die Funktionsfähig-

i Studieninfos

Studientitel: *Effect of Metformin in insulin resistant patients with heart failure with reduced ejection fraction (METRIS-HF-DZHK18)*

Studienleiter: *Professor Dr. Dr. Wolfram Döhner, Centrum für Schlaganfallforschung Berlin und Klinik für Kardiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, E-Mail: wolfram.doehner@charite.de*

Kontakt:

Interessierte Patienten können sich telefonisch in unter 030 450 560 414 melden.

E-Mail:

Christine Vollgraf, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), E-Mail: presse@dzhk.de

Muskelzellen mit einem gut etablierten Arzneistoff untersucht.

Gute Ergebnisse bei Herzschwäche-Patienten mit Diabetes Typ 2

Grundlage für den Studienansatz sind Beobachtungen zur Gabe von Metformin bei Patienten mit Herzschwäche und Diabetes mellitus Typ 2. Mit Metformin starben 13 Prozent weniger Patienten, außerdem sanken auch die Krankenhausaufenthalte. Allerdings gibt es noch keine kontrollierten klinischen Studien, die diese Ergebnisse belegen. Ebenso gibt es nur sehr wenige Daten, die die zugrunde liegenden Mechanismen der positiven Metformin-Wirkung genauer untersuchen.

Deshalb überprüfen die Wissenschaftler in der METRIS-HF-Studie die Wirkung von Metformin auf

keit des Herzens und damit die Beschwerden bei Herzschwäche-Patienten verbessert, dann wird sich daran eine weitere größere klinische Studie anschließen. „Wenn die Hypothesen der Studie bestätigt werden, können wir damit eine ganz neue Therapiemöglichkeit für die Behandlung der Herzschwäche entwickeln“, so Döhner.

Ab Herbst werden Patienten gesucht

Geplanter Start der METRIS-HF-Studie ist Herbst 2018. Gesucht werden zunächst Patienten mit einer chronischen Herzschwäche, die medikamentös bereits gut eingestellt sind. Drei Standorte der Charité – Universitätsmedizin Berlin beteiligen sich an der Studie: Campus Mitte, Campus Benjamin-Franklin und Campus Virchow-Klinikum.

Neue Strategien bei Schlaganfall

Fachtagung Die größte internationale Fachtagung zum Thema Schlaganfall ist die jährliche Konferenz der European Stroke Organisation (ESO). Sie fand im Mai 2018 in Göteborg statt.

*Text:
Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).*

Dieses Jahr wurden unter wesentlicher deutscher Beteiligung wichtige Studien präsentiert, die Eingang in die klinische Praxis finden werden: Die WAKE-UP-Studie eröffnet neue Behandlungsmöglichkeiten für Patienten, die im Schlaf einen Schlaganfall erleiden. „Sie belegt erstmals, dass Patienten auch bei unklarem Zeitpunkt des Schlaganfalls – immerhin circa 15 Prozent aller Schlaganfallpatienten – von einer Thrombolyse profitieren können“, erklärt Professor Dr. med. Armin Grau, 1. Vorsitzender der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG). Die POINT-Studie liefert wichtige Daten, welche Medikamente einen erneuten Schlaganfall nach einem leichten Schlaganfall oder einer kurzen Durchblutungsstörung des Gehirns (TIA) am sichersten verhindern. Die MEGASTROKE-Studie brachte bisher unbekannte genetische Risikofaktoren des Schlaganfalls ans Licht.

Schlaganfall mit unbekanntem Zeitpunkt: MRT identifiziert Patienten für die Thrombolyse

In der WAKE-UP-Studie gelang es erstmals, mittels Magnetresonanztomographie (MRT) geeignete Patienten für die Thrombolyse auszuwäh-



len, ohne den Zeitpunkt des Schlaganfalls zu kennen, zum Beispiel wenn der Schlaganfall im Schlaf auftritt. „Bislang können nur Patienten mit einer Thrombolyse behandelt werden, wenn die Schlaganfall-Symptome innerhalb des Zeitfensters von viereinhalb Stunden aufgetreten sind“, sagt Professor Dr. med. Wolf-Rüdiger Schäbitz, Pressesprecher der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG). In die multizentrische europäische Studie unter der Leitung von Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (Professor Dr. Thomalla und Professor Dr. Gerloff) waren Pa-

tienten mit akutem ischämischem Schlaganfall und unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns eingeschlossen, darunter überwiegend Patienten, die den Schlaganfall im Schlaf erlitten und erst nach dem Aufwachen bemerkt hatten. Mittels spezieller MRT-Untersuchungen erfolgte die Auswahl der Patienten. Insgesamt wurden in der Studie 503 Patienten mittels MRT ausgewählt und entweder mit Thrombolyse oder einem Scheinmedikament (Placebo) behandelt. Nach 90 Tagen erreichten 53,3 Prozent der mit Thrombolyse behandelten Patienten ein sehr gutes klinisches Er-

i Rückfragen

*Fachlicher Kontakt:
Prof. Dr. med. Wolf-Rüdiger Schäbitz
Pressesprecher der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) Evangelisches Klinikum Bethel
Klinik für Neurologie Haus Gilead I,
Burgsteig 13
33617 Bielefeld
Telefon:
0521/77278301*

gebnis, während dies nur bei 41,8 Prozent der Patienten in der Placebogruppe der Fall war. Patienten mit Verschlüssen großer Gefäße wurden nicht in die Untersuchung einbezogen, da sie mit der sogenannten mechanischen Thrombektomie behandelt wurden, bei der das Blutgerinnsel, welches das Blutgefäß verschließt, mit Hilfe eines Katheters geborgen und abgesaugt wird. „Die Erkenntnisse der WAKE-Up-Studie in den praktischen Alltag zu übersetzen wird einige Anstrengung erfordern“, kommentiert der DSG-Vorsitzende Grau, „da MRT-Untersuchungen deutschlandweit nicht die primäre Bildgebungsmodalität bei akutem Schlaganfall sind.“

„MEGASTROKE ist die bislang größte Untersuchung ihrer Art zur genetischen Prädisposition für einen Schlaganfall.“

Kombinationstherapie als Prophylaxe nach einem leichten Schlaganfall

Amerikanische Wissenschaftler um Professor Dr. Clay Johnston von der Universität Texas stellten in Göteborg die Ergebnisse der internationalen POINT-Studie vor. An dieser Studie nahmen auch Schlaganfall-Zentren in Deutschland teil. 4881 Patienten mit einem leichten Schlaganfall oder einer kurzen Durchblutungsstörung des Gehirns (TIA) mit rasch zurückgebildeten, aber schwerwiegenden Symptomen wurden für 90 Tage entweder mit einer Kombinationstherapie bestehend aus zwei Thrombozytenfunktionshemmern (Aspirin + Clopidogrel) oder mit einer Einfachtherapie (Aspirin) behandelt. Letztere stellt aktuell den Therapiestandard dar, mit dem alle Patienten nach einem



Redaktion: 06131/9607035

Schlaganfall behandelt werden, insofern sie keine orale Antikoagulation benötigen. Die POINT-Studie zeigte, dass die Kombinationstherapie signifikant weniger Schlaganfälle, Herzinfarkte oder vaskuläre

Todesfälle nach 90 Tagen (121 von 2432 Patienten, 5 Prozent) zur Folge hatte, verglichen mit der Einfachtherapie (160 von 2449 Patienten, 6,5 Prozent). Interessanterweise traten die meisten Ereignisse innerhalb der ersten Woche nach dem initialen Schlaganfall/TIA auf. Nicht unerwartet führte die Kombinationstherapie zu mehr als doppelt so vielen

schweren Blutungen (23, 0,9 Prozent), verglichen mit der Einfachtherapie (10, 0,4 Prozent). Rechnerisch bedeutet dies, bei 1000 Schlaganfall-Patienten könnten 15 erneute Schlaganfälle mit der Kombinationstherapie verhindert werden, allerdings würden fünf schwere Blutungen neu auftreten. „Die Ergebnisse von POINT kommen nicht unerwartet, bestätigen sie doch eine frühere asiatische Studie, die ganz ähnliche Ergebnisse gezeigt hatte“, erläutert Schabitz. „Ob die Ergebnisse eins zu eins in den klinischen Alltag übersetzt werden, kann noch nicht beantwortet werden“, kommentiert Professor Dr. med. Hans-Christoph Diener aus Essen, Pressesprecher der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Leiter der POINT-Studie in Deutschland. „Wahrscheinlich kann auch eine kürzere Dauer der Kombinationstherapie (für circa 30 Tage), mit sukzessive weniger Blutungskomplikationen, wirksam sein“, so Diener.

Unbekannte Risikofaktoren für Schlaganfall im Erbgut gefunden

Deutsche Experten präsentierten auf der Konferenz eine weitere interessante Studie: MEGASTROKE ist die bislang größte Untersuchung ihrer Art zur genetischen Prädisposition für einen Schlaganfall. Ein internationales Forschungskonsortium um Professor Dr. med. Martin Dichgans, 2. Vorsitzender der DSG, hat nun in einer genomwei-

ten Assoziations-Studie das Erbgut von mehr als 520 000 Individuen auf mögliche genetische Risikofaktoren untersucht. Die Analyse zeigte insgesamt 32 Genorte, die mit einem Schlaganfall in Verbindung stehen – rund dreimal so viele wie bisher bekannt. Die Studie zeigte, dass viele der 32 Genorte in Teilen mit Erbgutabschnitten übereinstimmen, die mit anderen Erkrankungen assoziiert sind, wie zum Beispiel mit Bluthochdruck, der Hyperlipidämie – also dem erhöhten Aufkommen von Cholesterin im Blut, dem Vorhofflimmern oder der koronaren Herzkrankheit. Genva-

Es gibt 32 Genorte, die mit einem Schlaganfall in Verbindung stehen – rund dreimal so viele wie bisher bekannt.



© Sergey Wivens - Fotolia

rianten also, die beispielsweise zu Bluthochdruck führen, kommen auch als Auslöser eines Schlaganfalls in Frage. „Überraschend ist jedoch, dass sich für die Hälfte der 22 neu gefundenen Genorte keine Überlappung zu bisher bekannten Risikofaktoren finden lässt“, sagt Professor Dr. Dichgans. Dies deutet auf neue, bislang unbekannte Ursachen hin, die einen Schlaganfall auslösen – und womöglich auf Zielpunkte neuer Therapien. Interessanterweise zeigte die Studie auch gemeinsame genetische Risikofaktoren für die beiden Hauptformen des Schlaganfalls durch Überlappungen der Genorte, die zum Risiko für einen Schlaganfall infolge eines Gefäßverschlusses beitragen, und solchen, die mit dem Riss eines Blutgefäßes assoziiert sind. Dieses deutet auf gemeinsame Entstehungsmechanismen hin, unabhängig von bekannten Risikofaktoren, wie beispielsweise einem Bluthochdruck.

Literatur

1. Thomalla G., Gerloff C. et al., MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset, *New England Journal of Medicine* 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1804355
2. Johnston SC, Easton JD, Farrant M et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *New England Journal of Medicine* 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1800410
3. Malik R, Chauhan G, Traylor M, Sargurupremraj M et al.: Multi-ancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nature Genetics* 2018 Apr;50(4):524-537. doi:10.1038/s41588-018-0058-3. Epub 2018 Mar 12.