



Kardiovaskuläre Sicherheit oraler Antidiabetika

Komplikationen Die Diabeteserkrankung geht mit einer Zunahme des individuellen Mortalitätsrisikos für den Patienten einher. So sinkt die Lebenserwartung bei einem 50-jährigen Mann mit der Diagnose Typ-2-Diabetes im Durchschnitt um ca. 6 Jahre, die einer 50-jährigen Frau gar um ca. 6,5 Jahre. Als Ursache können im Wesentlichen kardiovaskuläre Erkrankungen, aber auch ein erhöhtes Krebsrisiko oder eine vermehrte Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten angesehen werden. Hierbei kommen neben klassischen Störungen im Glukosestoffwechsel einer Vielzahl von Faktoren wie Insulinresistenz, verändertes Lipidprofil, Blutdruckanstieg, generalisierte Inflammation sowie hämorrheologische und hämostasiologische Störungen eine zentrale Rolle in der Krankheitsentwicklung zu.

Eine optimale Blutzuckereinstellung soll das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus so gering wie möglich halten. Dafür sind inzwischen eine Vielzahl antidiabetischer Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen

verfügbar. Seit 2008 fordern die Zulassungsbehörden einen Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit neuer Substanzen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Für Substanzen, die vor 2008 zugelassen wurden, besteht diese Anforderung nicht.

Mit Sulfonylharnstoffen (SH) oft nur temporäre Absenkung möglich

Seit Mitte der 50er Jahre sind Sulfonylharnstoffe (SH) als die ältesten oralen Substanzen zur Senkung des Glukosespiegels für Patienten mit

i Titelthema: Herz und Gefäße

15 Jahre ist es her, dass Stakeholder der Kardiologie bei der Stiftungstagung „Der herzkranken Diabetiker“ (DHD) die Diabeteswelt dafür kritisierten, aus einer Studie mit 342 Patienten die First-Line-Therapie abzuleiten. Umgekehrt wurde die Kardiologienwelt damit konfrontiert, dass ihnen bei Diabetespatienten internistischer Weitblick fehlt. Inzwischen wird die gegenseitige Expertise geschätzt, bei sich etablierenden Therapien voneinander gelernt.

Zum Benefit antidiabetischer Substanzen eröffnet Prof. Forst als Vorsitzender der AG „Diabetes und Herz“ in der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) den Schwerpunkt

des Hefts. In seinem Überblick beschreibt er die Kriterien, die Zulassungsbehörden zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mit neuen Medikamenten fordern.

Ein Kardiologenteam vom Herz- und Diabeteszentrum NRW, Bad Oeynhausen, widmet sich im nächsten Beitrag dem Risiko von Diabetes für Vorhofflimmern. Dr. Guckel, Prof. Sohns und Prof. Sommer befürworten eine interdisziplinäre und personalisierte Therapie, die medikamentöse und interventionelle Ansätze vereint.

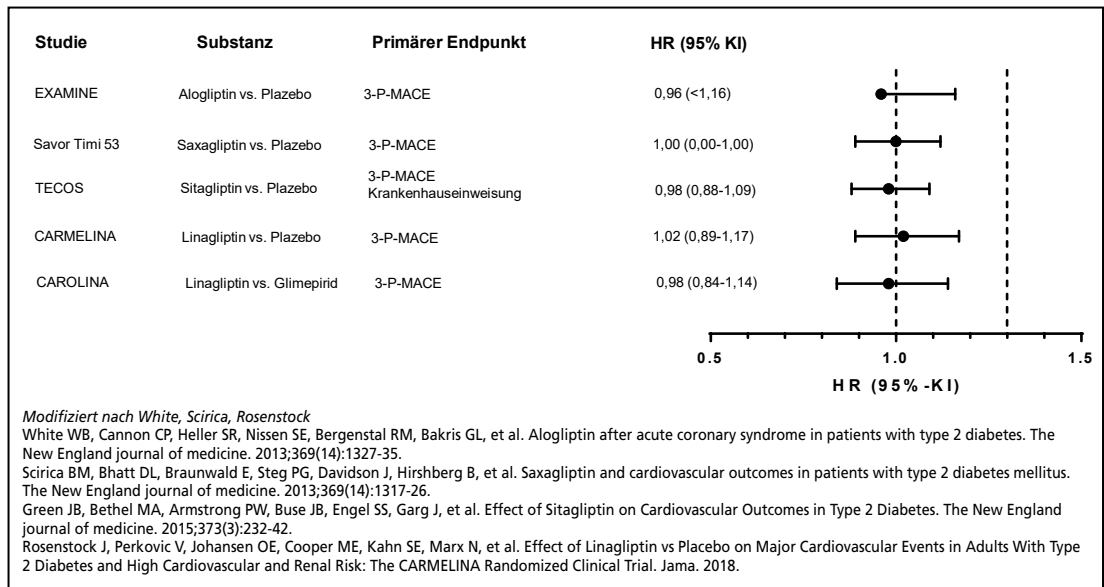
Als tödliche Trias bezeichnen PD Dr. Stirban und Dr. Kuhnert von der Asklepios Klinik Bir-

kenwerder den Zustand, wenn diabetisches Fußsyndrom, Neuropathie und periphere arterielle Verschlusskrankheit gemeinsam auftreten. Sie machen darauf aufmerksam, dass eine Mediasklerose die Diagnostik erschwert.

Das vom Innovationsfonds des GBA geförderte Projekt PräVaNet zur Optimierung der kardiovaskulären Prävention bei Typ-2-Diabetes stellt Konsortialführer Prof. Leistner von der Charité Berlin vor. Hier sind auch niedergelassene Diabetologen und Stiftungen Partner.

Kati Hertrampf

Abb. 1: Hazard Ratio (HR) und 95 % Konfidenzintervall (KI) der Dipeptidylpeptidase IV-Inhibitoren (DPPIV-Hemmer) im Vergleich zur Standardtherapie für den primär kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall.



Typ-2-Diabetes im Einsatz. Über verschiedene Generationen wurden diese Medikamente modifiziert, wobei sich die unterschiedlichen SH insbesondere in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheiden. Allen gemeinsam ist ihr Wirkmechanismus, der über einen Verschluss von K-ATP-Kanälen auf der Betazelle einen Ca-Einstrom bedingt, der wiederum die Exozytose des Insulins aus der Betazelle auslöst. In zahlreichen Studien konnte mit SH-Therapie eine effektive jedoch häufig nur temporäre Absenkung der Blutzuckerwerte gezeigt werden. In der Mehrzahl der Patienten kommt es in der Folge zu einem progredienten Wirkverlust, der auf einen fortschreitenden Funktionsverlust der Betazelle unter dieser Therapie hinweist. Als wesentliche Nebenwirkungen der SH sind Hypoglykämien und eine Gewichtszunahme zu berücksichtigen.

„Häufigste Nebenwirkungen von Metformin sind Magendarmbeschwerden und Diarrhoen.“

Kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, aber hohes Risiko für Hypoglykämien

Die Sicherheit der Sulfonylharnstoffe wurde lange kontrovers diskutiert. Verschiedenste retrograde

Analysen aus unterschiedlichen Datenbanken wiesen auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter einer Therapie mit SH hin. Es bestand der Verdacht, dass Sulfonylharnstoffe zwar den Blutzucker senken, das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen möglicherweise aber sogar erhöhen könnten. In einer 2019 publizierten randomisierten kontrollierten Studie (CAROLINA-Studie) wurde die Sicherheit des Sulfonylharnstoffs Glimperid mit

dem DPPIV-Hemmer Linagliptin verglichen. Dabei zeigte sich keine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen oder der Gesamtmortalität. Allerdings wurden unter

Glimperid im Vergleich zu Linagliptin vermehrt Hypoglykämien, Stürze, Frakturen und eine Gewichtszunahme beschrieben. Auch in einer jüngst auf dem Jahreskongress der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) vorgestellten randomisierten, kontrollierten Studie (GRADE-Studie) des National Institutes of Health (NIH) der USA konnte kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko oder eine Mortalitätszunahme unter SH im Vergleich zu DPPIV-Hemmern gefunden werden. Allerdings zeigte sich auch hier unter SH ein

erhöhtes Risiko für schwere Unterzuckerungen.

Metformin als sichere Substanz zur Blutzuckersenkung einzuordnen

Während Buformin und Phenformin als Vertreter der Biguanide aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht mehr zur Behandlung bei Typ-2-Diabetes eingesetzt werden, hat sich Metformin als letzter Vertreter dieser Substanzklasse als Standardtherapie etabliert. Den Durchbruch erlangte Metformin mit der Publikation der UKPD-Studie im Jahr 1998. Auch wenn die molekularen Wirkmechanismen von Metformin nach wie vor nicht völlig geklärt sind, dürfte die maßgebliche blutzuckersenkende Wirkung der Substanz auf eine Reduktion der endogenen, hepatischen Glukosefreisetzung zurückzuführen sein. Als häufigste Nebenwirkungen treten Magendarmbeschwerden und Diarrhoen unter einer Therapie mit Metformin auf. Inwieweit Metformin zu einer über die blutzuckersenkenden Effekte hinausgehenden Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen beitragen kann, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. In einer Subanalyse der UKPD-Studie bei 753 übergewichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigte sich im Vergleich zu einer Therapie

mit SH oder Insulin eine signifikante Reduktion von Myokardinfarkten sowie der Gesamtmortalität unter einer Therapie mit Metformin. Die Reduktion des kardiovaskulären Risikos unter Metformin war in dieser Studie unabhängig von der Blutzuckereinstellung über das gesamte HbA_{1c}-Spektrum darstellbar. Einschränkung muss angemerkt werden, dass diese Subanalyse zahlreiche methodische Schwachstellen aufweist.

„Die Therapie mit Acarbose ist gewichtsneutral, es besteht ein geringes Hypoglykämierisiko.“

Jüngere Studien zu kardiovaskulären Effekten einer Therapie mit Metformin ergeben ein unklares Bild und reichen von neutralen kardiovaskulären Effekten bis hin zu einem deutlichen kardiovaskulären Benefit. Auch wenn ein kardiovaskulärer Vorteil jenseits der Blutzuckereinstellung für Metformin nicht belegt ist, kann die Substanz aufgrund der vorliegenden Daten als sichere Substanz zur Blutzuckersenkung bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 eingeordnet werden.

Eher moderate Wirkung von Alpha-Glukosidaseinhibitoren (Acarbose)

Durch Hemmung der zuckerspaltenden Enzyme im Darm bewirkt Acarbose eine Verzögerung der Aufnahme des Zuckers aus dem Darm in die

Blutbahn. Hierdurch werden Blutzuckeranstiege nach einer Mahlzeit abgeschwächt. Insgesamt wird die blutzuckersenkende Wirkung dieser Substanz als eher moderat eingestuft. Die Therapie mit Acarbose ist gewichtsneutral, es besteht ein

geringes Hypoglykämierisiko. Als häufige Nebenwirkungen muss mit Magen-Darm-Beschwerden wie Blähungen, Durchfall, Übelkeit gerechnet werden. In einer Studie bei Patienten

mit einer eingeschränkten Glukosetoleranz (Prä-Diabetes) konnte unter Therapie mit Acarbose eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt werden. Vergleichbare Daten für Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 liegen nicht vor. Aufgrund der schwachen blutzuckersenkenden Wirkung und der gastrointestinalen Nebenwirkungen findet die Acarbose in Deutschland kaum Anwendung.

Pleiotrope Effekte mit Peroxisom-Proliferator-aktivierten-Rezeptoren-Agonisten (PPAR-gamma-Agonisten)

Bei wPPAR-gamma-Agonisten handelt es sich um Substanzen, die eine Verbesserung der Insulinsensitivität (Insulinsensitizer) bewirken. Anders als Metformin entfalten PPAR-gamma-Agonisten ihre Wirkung nicht

nur in der Leber, sondern insbesondere auch im Muskel und im viszeralen und subkutanen Fettgewebe. Hierbei kommt es zu einer Umverteilung aus viszeralen Fettdepots in subkutane Fettdepots. Neben einer effektiven Glukosesenkung konnten mit PPAR-gamma Agonisten zahlreiche pleiotrope Effekte nachgewiesen werden. In der PROactive-Studie wurde der Effekt eines PPAR-gamma-Agonisten (Pioglitazon) auf die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Auch wenn in dieser Studie der kombinierte primäre Endpunkt (Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, vaskuläre Intervention an Koronar- oder Beinarterien, Amputation oberhalb des Knöchels an der unteren Extremität) mit einer Hazard Ratio von 0,90 (95% KI: 0,80-1,02) unter einer Therapie mit Pioglitazon nur tendenziell reduziert werden konnte, wurde für einen zweiten kombinierten kardiovaskulären Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall eine signifikante Risikoreduktion von 16 % mit einer Hazard Ratio von 0,84 (95% KI: 0,72-0,98) unter Pioglitazon im Vergleich zur Standardtherapie erzielt. Demgegenüber stehen für die Substanz ein erhöhtes Risiko für eine Dekompensation einer Herzinsuffizienz aufgrund einer Wasserretention, sowie ein erhöhtes Frakturrisiko insbeson-

Abb. 2: Hazard Ratio (HR) und 95 % Konfidenzintervall (KI) der Hemmer der renalen Natrium Glukose Co-Transporter 2 (SGLT2-Hemmer) im Vergleich zur Standardtherapie für den primär kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall.

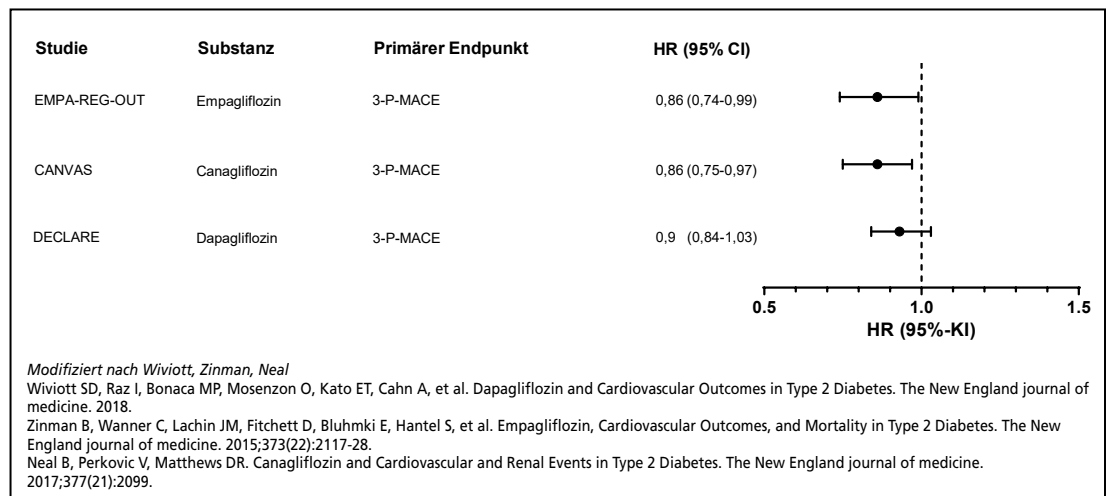
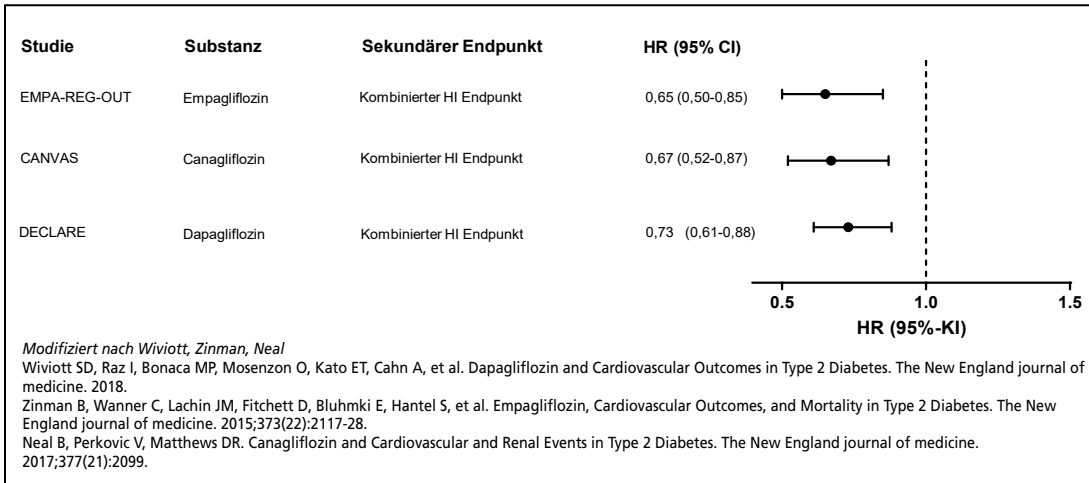


Abb.3: Hazard Ratio (HR) und 95 % Konfidenzintervall (KI) der Hemmer der renalen Natrium Glukose Co-Transporter 2 (SGLT2-Hemmer) im Vergleich zur Standardtherapie für den Krankenhausaufnahme aufgrund einer Herzinsuffizienz.



dere bei Frauen in der Menopause. Ein zunächst diskutierter Verdacht für die Entwicklung von Blasenkarzinomen konnte zwischenzeitlich entkräftet werden. In einer weiteren Studie mit dem PPAR-gamma-Agonisten Rosiglitazon konnte kein Effekt auf den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall im Vergleich zu einer Standardtherapie gefunden werden. Aufgrund der Daten aus einer Metanalyse verschiedener Studien ergab sich für Rosiglitazon der Verdacht einer erhöhten Inzidenz von Myokardinfarkten und einer erhöhten Mortalität.

Endpunktstudien zum Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit neuer Substanzen in der Zulassung

Aufgrund der besorgniserregenden Daten zu Rosiglitazon werden seit

2008 durch die europäische (EMA) und amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) spezielle Studien zum Beleg der kardiovaskulären Sicherheit für die Zulassung neuer Medikamente zur Behandlung des Typ-2-Diabetes gefordert. Als primärer Endpunkt wurde dabei von den Behörden eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und

heinz@kirchheim-verlag.de

nicht-tödlichem Schlaganfall (Major Adverse Cardiovascular Event; MACE) vorgegeben. Darüber hinaus können das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms, eine Krankenhausaufnahme aufgrund einer Herzinsuffizienz oder eine Revascularisations-Intervention fakultativ in einem erweiterten kombinierten Endpunkt erfasst werden. An dieser Stelle muss noch einmal darauf

aufmerksam gemacht werden, dass diese Studien darauf ausgerichtet wurden, die Sicherheit einer neuen Substanz, und damit die Nichtunterlegenheit der Prüfsubstanz verglichen mit der Standardtherapie zu belegen.

Sicherheit der Dipeptidylpeptidase IV-Hemmer (DPPIV-Hemmer) belegt

DPPIV-Hemmer bewirken durch Hemmung des Enzyms Dipeptidylpeptidase IV unter anderem ein Anstieg des körpereigenen Glukagon Like Peptide-1 (GLP-1). Dies wiederum bedingt eine glukoseabhängige Verbesserung der Insulinsekretion aus der Betazelle und die Hemmung der postprandialen Glukagonfreisetzung aus der Alphazelle der Langerhans'schen Inseln. Wie aus Abbildung 1 ersichtlich, konnten für die DPPIV-Hemmer Alogliptin,

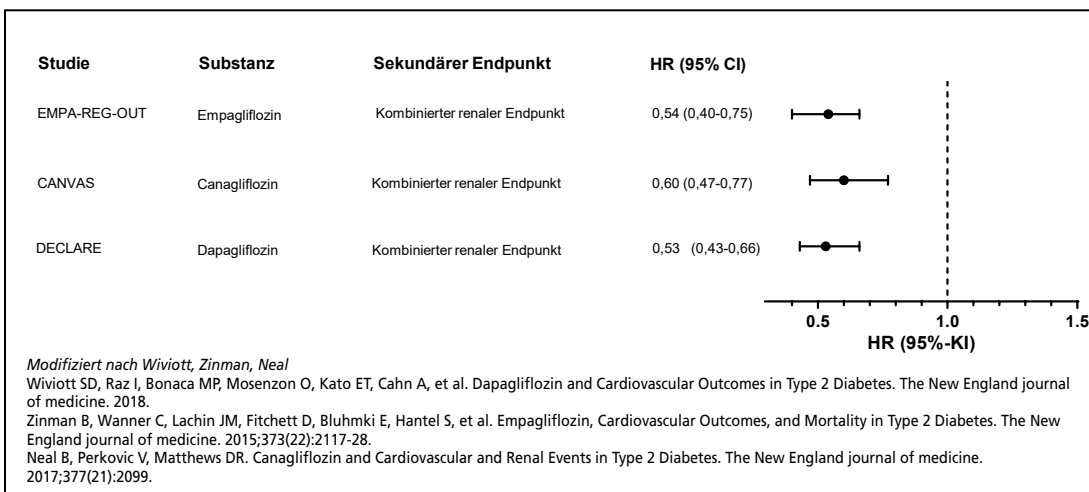


Abb. 4: Hazard Ratio (HR) und 95 % Konfidenzintervall (KI) der Hemmer der renalen Natrium Glukose Co-Transporter 2 (SGLT2-Hemmer) im Vergleich zur Standardtherapie für den sekundären kombinierten renalen Endpunkt.

Saxagliptin, Sitagliptin und Linagliptin entsprechende Sicherheitsbelege für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall hinreichend belegt werden. Eine sekundäre Prüfung auf einen kardiovaskulären Vorteil im Vergleich zur Standardtherapie konnte jedoch für keinen der aufgeführten DPPIV Hemmer dargestellt werden. Wie bereits erörtert, konnte dies aufgrund des Studiendesigns zum Nachweis einer Nichtunterlegenheit in diesen Studien auch nicht unbedingt erwartet werden und schließt einen Vorteil damit auch nicht zwingend aus. Unerwartet zeigte sich in der SAVOR-TIMI-53-Studie unter der Therapie mit Saxagliptin eine um 27% erhöhte Rate an Krankenhausaufnahmen aufgrund einer Herzinsuffizienz. Inwieweit es sich in der Studie mit Saxagliptin um einen Zufallsbefund oder eine substanzspezifische Nebenwirkung handelt, wurde bisher nicht abschließend geklärt. Zusammenfassend kann die Therapie mit DPPIV-Hemmern aber als sichere, nebenwirkungsarme Therapie zur Blutzuckersenkung mit geringem Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme eingestuft werden. Dies bestätigen auch die Daten aus der jüngst auf dem ADA vorgestellten GRADE-Studie des NIH der USA.

Positive Effekte unter Natrium-Glukose-Co-Transporter 2 (SGLT2-Hemmer)-Therapie

Eine Hemmung der Natrium-Glukose-Co-Transporter 2 (SGLT2-Hemmer) bedingt eine Hemmung der Glukoserückresorption im Tubulussystem der Niere. Die dadurch bedingte Glukosurie bewirkt eine Blutzuckerreduktion und stellt die anti-diabetische Wirkkomponente dieser Substanzklasse dar. Die Glukosurie unter SGLT2-Hemmern zieht einen Kalorienverlust von ca. 800 kcal /

Tag nach sich und kann damit eine Gewichtsreduktion unterstützen. Das Hypoglykämierisiko unter der Therapie mit SGLT2-Hemmern ist gering. Als häufigere Nebenwirkungen kann es zu meist mykotischen Genitalinfektionen vor allem bei Patientinnen kommen. Als seltene, aber ernste Nebenwirkung muss das Auftreten einer normoglykämischen Ketoazidose bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (insbesondere unter Insulintherapie) im Blick behalten werden.

Wie in Abbildung 2 dargestellt, belegen die entsprechenden Sicherheitsstudien für die SGLT2-Hemmer Empagliflozin und Canagliflozin einen positiven Effekt auf den primären MACE-Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder Schlag-

anfall. In der DECLARE-Studie wurde mit Dapagliflozin der primäre MACE-Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall mit einer HR von 0,93 (95% KI: 0,84-1,03) statistisch knapp verfehlt. Im Gegensatz zu den beiden oben genannten Sicherheitsstudien mit Empagliflozin und Canagliflozin wurden in der DECLARE-Studie mit Dapagliflozin zwei Drittel der Patienten mit einem niedrigeren kardiovaskulären Risikoprofil eingeschlossen. Demzufolge war auch die Ereignisrate in der Placebogruppe der Studie mit 2,4 % Ereignissen / Jahr deutlich niedriger als in der EMPA-REG Outcome-Studie mit 4,4 % Ereignissen / Jahr oder der CANVAS Studie mit 3,2 % Ereignissen / Jahr. Ein möglicher Erklärungsansatz für die divergierenden Ergebnisse im Hinblick auf den primären MACE-Endpunkt. Mit allen SGLT2-Hemmern wurde ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität, Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz oder Notfallversorgung aufgrund einer Herzinsuf-

fizienz signifikant verbessert (Abbildung 3). Auch weiterführende Studien bei Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz und einer eingeschränkten Auswurfraction (HFrEF) konnten unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus diese positiven kardialen Effekte für die SGLT2-Hemmer Dapagliflozin und Empagliflozin bestätigen. Dapagliflozin und Empagliflozin haben daher auch eine Zulassung zur Therapie der Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Auswurfraction (HFrEF) unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus erhalten.

Signifikante Reduktion renaler Endpunkte nachgewiesen

Konsistent konnte unter einer Therapie mit den SGLT2-Hemmern Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin eine klinisch signifikante Reduktion kombinierter renaler Endpunkte gezeigt werden (Abbildung 3). Es kann daher substanzübergreifend von einem renoprotektiven Effekt unter einer Therapie mit SGLT2-Hemmern ausgegangen werden. Dapagliflozin konnte in einer Studie mit Patienten, deren Nierenfunktion eingeschränkt war, renoprotektive Effekt unabhängig von einer diabetischen Grunderkrankung nachweisen und hat auf der Basis dieser Daten zwischenzeitlich auch die Zulassung zur Therapie einer Nephropathie unabhängig von einer diabetischen Begleiterkrankung erhalten.

Die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 mit SGLT2-Hemmern hat sich somit nicht nur als sicher, sondern auch darüber hinaus als organprotektiv für Herz und Nieren erwiesen. Die Therapie mit SGLT2-Hemmern wird daher von nationalen und internationalen diabetologischen, kardiologischen und nephrologischen Fachgesellschaften, insbesondere für Patienten mit erhöhten kardialen oder renalen Risikoprofil empfohlen.

(Eine ausführliche Literaturliste können Sie unter folgender E-Mail-Adresse anfordern: heinz@kirchheim-verlag.de)

„Das Hypoglykämierisiko unter der Therapie mit SGLT2-Hemmern ist gering.“



i Autor

Prof. Dr. med.
Thomas Forst
Clinical Research
Services
Grenadierstrasse 1
68167 Mannheim
Mail: thomas.forst@
crs-group.de

Personalisierte Therapiepfade dringend nötig

Vorhofflimmern (VHF) und Diabetes mellitus (DM) zeigen eine stetige Zunahme ihrer Häufigkeit. Das Lebenszeitrisko, an Vorhofflimmern zu erkranken, liegt mittlerweile bei einem von drei Patienten. Dieses Risiko hängt von zahlreichen beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Faktoren ab.

Bereits in der Framingham Heart Study und der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) konnte aufgezeigt werden, dass Patienten mit Diabetes mellitus ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen aufweisen. Heute wissen wir, dass Diabetes mellitus einen relevanten, nicht zu unterschätzenden, Risikofaktor für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern darstellt. Wenn Vorhofflimmern und Diabetes mellitus aufeinander-

treffen, ist dies in vielen Fällen mit einer deutlich ausgeprägteren klinischen Symptomatik, einer geringeren Lebensqualität, vermehrten Krankenhauseinweisungen und einer höheren Sterblichkeit vergesellschaftet.

Auch der Therapieerfolg der Behandlung von Vorhofflimmern wird durch Diabetes beeinflusst. Doch warum?

Pathophysiologische Zusammenhänge noch Gegenstand der Forschung

Studien konnten zeigen, dass im Rahmen des Diabetes mellitus auftretende Schwankungen des Blutzuckerspiegels, inflammatorische Prozesse und oxidativer Stress zu strukturellen, elek-

tromechanischen, elektrischen und autonomen Umbau-, d.h. Remodelling-Prozessen am Herzmuskel führen, welche Vorhofflimmern begünstigen. Die genauen Mecha-

nismen sind bis dato noch nicht hinreichend untersucht und verstanden und somit Gegenstand aktueller Forschung.

Der Grundstein einer erfolgreichen Therapie liegt sicherlich in einer interdisziplinären Patientenversorgung, welche die jeweils reziproke Expertise der Kardiologie und Diabetologie in den Behandlungsprozess integriert.

„Der Grundstein einer erfolgreichen Therapie liegt in einer interdisziplinären Patientenversorgung.“



© maglime - AdobeStock

Reziproke Expertise der Kardiologie und Diabetologie erforderlich

Zu den essentiellen Bestandteilen einer optimierten Diabetesbehandlung gehören die strikte Blutzuckereinstellung, die effektive Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren sowie die günstige Beeinflussung von Lebensstilfaktoren. Die Behandlung von Vorhofflimmern soll entsprechend der aktuellen VHF-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) erfolgen. Maßgeblich dafür ist der sogenannte „ABC-Pathway“:

- A: Antikoagulation nach Schlaganfall- (CHA₂DS₂-Vasc-Score) und Blutungsrisiko (z.B. HASBLED-Score)
- B: Bessere Symptomkontrolle durch frequenz- und rhythmuskontrol-

lierende Medikamente, elektrische Kardioversionen und Katheter-Ablationen

C: Behandlung von Komorbiditäten/Risikofaktoren

Darüber hinaus gewinnen präventive Maßnahmen mit dem Ziel, kardiovaskuläre Endpunkte zu reduzieren, zunehmend an Bedeutung. Allerdings stellt sich die Frage, ob es über die etablierten Behandlungsoptionen hinaus neue, gemeinsame Therapieansätze für Diabetes und Vorhofflimmern gibt.

mit Diabetes auch die Inzidenz von Vorhofflimmern reduziert. Konkret konnte gezeigt werden, dass Dapagliflozin das Rezidivrisiko im Vergleich zu einer Kontrollgruppe im Beobachtungszeitraum von vier Jahren um 19 % signifikant senkt. Werden nicht nur die Erst-Ereignisse, sondern auch die Rezidiv-Ereignisse gezählt, bewirkt Dapagliflozin sogar eine signifikante relative Risikoreduktion um 23 %. Ebenso konnte mit dem SGLT-2-Hemmer die absolute Zahl an Rezidiven bei Patienten

Mehrere Mechanismen werden diskutiert

Als mögliche Grundlage für die antiarrhythmische Wirkung von SGLT-2-Hemmern werden mehrere Mechanismen diskutiert. Durch die Förderung der Natriurese und Diurese könnten SGLT-2-Hemmer einer Dilatation der Vorhöfe entgegenwirken. Remodelling-Prozesse könnten günstig beeinflusst werden. SGLT-2-Hemmer scheinen zudem einen positiven Einfluss auf den Blutdruck, auf oxidativen Stress und das autonome Nervensystem zu haben, indem sie einer Sympathikus Überaktivierung entgegenwirken. Darüber hinaus konnte in Studien ein Zusammenhang zwischen SGLT-2-Hemmern und einer Reduktion des epikardialen Fettgewebes aufgezeigt werden. Hierbei handelt es sich allesamt um Prozesse und Strukturen, die auch für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern eine wichtige Rolle zu spielen scheinen.

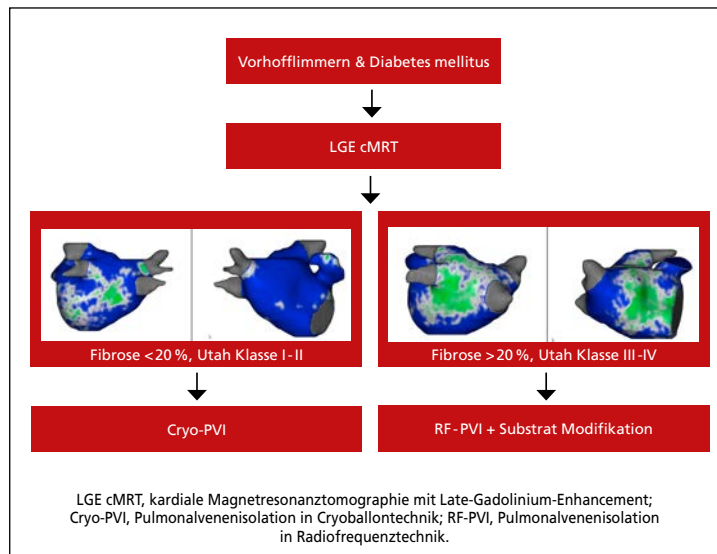
Was ist, wenn medikamentöse Maßnahmen nicht ausreichen?

In Bezug auf den Risikofaktor Diabetes haben zahlreiche VHF-Studien den Therapieerfolg einer interventionellen Behandlung von Vorhofflimmern in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Diabeteserkrankung untersucht. Das übereinstimmende Ergebnis der Studien war, dass Patienten mit DM von der „Standard-Prozedur“ weniger profitieren und deutlich häufiger ein Rezidiv entwickeln. Doch was sind die Gründe für das schlechte Abschneiden der Diabetiker?

Präinterventionelle Visualisierung fibrotischer Areale in Entscheidung einbeziehen

Es gibt Hinweise dafür, dass Patienten mit Diabetes und entsprechend veränderter Stoffwechsellage, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist, ausgeprägtere und individuelle Narben-areale, d.h. Ar-

Abbildung: Möglicher Entscheidungspfad für Patienten mit Vorhofflimmern und Diabetes, bei denen eine Ablationsbehandlung des Vorhofflimmerns geplant ist.



Kann ein Antidiabetikum Vorhofflimmern verhindern?

In der DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure)-Studie konnte nachgewiesen werden, dass der SGLT (Sodium dependent glucose transporter)-2-Hemmer Dapagliflozin eine mortalitätssenkende Wirkung bei Herzinsuffizienzpatienten

@ heinz@kirchheim-verlag.de

hat. Das primär für die Diabetesbehandlung bestimmte Medikament ist mittlerweile auch für die Therapie der Herzinsuffizienz zugelassen. Eine Post Hoc-Analyse der DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events)-Studie liefert Anhaltspunkte dafür, dass der SGLT-2-Hemmer Dapagliflozin bei kardiovaskulären Risikopatienten

ten mit DM signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe gesenkt werden. Subgruppenanalysen zeigten, dass der Einfluss von Dapagliflozin auf das VHF-freie Überleben unabhängig zu sein scheint von Faktoren wie Alter, Geschlecht, HbA_{1c}-Werten, BMI, systolischem Blutdruck, der glomerulären Filtrationsrate oder bekanntem Vorhofflimmern.

In einer Metaanalyse, in der die Ergebnisse der großen Outcome-Studien mit SGLT-2-Hemmern (EMPA-REG Outcome, CANVAS, CANVAS-R, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE, DAPA-HF, VERTIS-CV, DAPA-CKD) einfließen, konnte bestätigt werden, dass Patienten unabhängig von der Diagnose Diabetes mellitus unter SGLT-2-Hemmer-Therapie im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine signifikant geringere Inzidenz von Vorhofflimmern aufweisen.

rhythmiesubstrate im linken Atrium aufweisen. Diese fibrotischen Areale, als Ausdruck von strukturellen Remodelling-Prozessen, lassen sich z.B. mit Hilfe der kardialen Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) visualisieren. Wie in der CASTLE AF- als auch in der DECAAF-Studie gezeigt wurde, besteht der Verdacht auf eine enge Korrelation zwischen dem Ausmaß der atrialen Fibrose und dem Ablationserfolg bei VHF, denn die individuellen Arrhythmiesubstrate entziehen sich der „Standard-Prozedur“. Sie verlangen einen personalisierten Ansatz.

Patientenindividuell sollte deshalb bei anzustrebenden interventionellen Prozeduren nicht ausschließlich die Diagnose Vorhofflimmern, sondern insbesondere auch der Risikofaktor Diabetes mellitus durch eine präinterventionelle Visualisierung von fibrotischen Arealen in der kardialen MRT bereits in die initiale Entscheidungsfindung glei-

chermaßen miteinbezogen werden (Abbildung, Seite 20). Die Integration dieser wichtigen Informationen in die elektrophysiologische Untersuchung ist von essentieller Bedeutung für die Entwicklung von zielgerichteten und individualisierten Ablationsstrategien.

Fazit

Für die bestmögliche Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern und Diabetes bleibt ein holistischer, interdisziplinärer, multimodaler und personalisierter Therapieansatz zu fordern, der medikamentöse und interventionelle Behandlungsansätze vereint. Zur Verhinderung von atrialen Remodelling-Prozessen und zur Reduktion von kardiovaskulären Endpunkten kommt der frühen und konsequenten, euglykämien Blutzuckereinstellung eine eminente Bedeutung zu. Wenn medikamentöse Maßnahmen nicht ausreichen, be-

darf es individueller, personalisierter Ablationsstrategien, die gezielt das vorliegende, arrhythmogene Substrat adressieren.

(Eine Literaturliste bekommen Sie über: heinz@kirchheim-verlag.de)



i Autoren

Dr. med. Denise Guckel
Fachärztin für Innere Medizin und Kardiologie

Prof. Dr. med. Christian Sohns
Stellvertretender Klinikdirektor und leitender Oberarzt

Prof. Dr. med. Philipp Sommer
Klinikdirektor

Klinik für Elektrophysiologie/Rhythmologie
Herz- und Diabeteszentrum NRW, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
Georgstraße 11, 32545 Bad Oeynhausen
Mail: dguckel@hdz-nrw.de

Tödliche Trias: DFS, Neuropathie und pAVK

Folgeerkrankungen Nahezu jeder dritte Patient mit Diabetes mellitus (DM) wird im Laufe seines Lebens ein diabetisches Fußsyndrom (DFS) entwickeln. Die Ätiologie ist multifaktoriell, u. a. spielen das Vorhandensein einer diabetischen Neuropathie, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) sowie einer höheren Infektionsneigung eine bedeutende Rolle. Dem DFS liegt in mindestens 50 % der Fälle eine pAVK zugrunde, die diabetische Neuropathie gehört ebenfalls zu den bedeutendsten Risikofaktoren für die Entstehung eines DFS.



© kessivu - AdobeStock

mit DFS liegt mit ca. 70 % höher als bei vielen Krebserkrankungen, insbesondere wenn Komorbiditäten wie pAVK und Niereninsuffizienz vorliegen. Die zügige Diagnostik und Therapie des DFS sowie der Begleiterkrankungen hat deshalb oberste Priorität. Ziel ist es, Rezidive und Amputationen zu vermeiden sowie die Mortalität zu senken.

Besonderheiten bei Patienten mit Diabetes und pAVK

Bei vorhandenem DFS sind außerhalb der Wunddiagnostik (z.B. Ausdehnung, Infektion, Ischämie) die Diagnostik von Begleiterkrankungen, u.a. der pAVK und der diabetischen Neuropathie (DNP) unabdingbar. Die Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) geben einen umfassenden Überblick zur Diagnostik, Klassifikation und Therapie des DFS sowie dessen Begleiterkrankungen. Im vorliegenden Beitrag kann nur auf einige aus Sicht der Autoren wichtige Aspekte hingewiesen werden.

Im Vergleich zu pAVK-Patienten ohne Diabetes weisen Patienten mit DM und pAVK einige Besonderheiten auf, die in der Diagnostik der

peripheren arteriellen Verschlusskrankheit berücksichtigt werden müssen.

Fehlende Symptome und veränderter Hautstatus

Bei Diabetes-Patienten mit gleichzeitig bestehender sensomotorischer diabetischer Neuropathie (SDNP) fehlen häufig die typischen Symptome einer pAVK wie Ruhe-



Redaktion: 06131/9607035

schmerz oder Claudicatio intermittens. Das Vorhandensein einer SDNP und/oder einer diabetischen autonomen Neuropathie (DAN) führt u.a. durch Abnahme der Sekretion der Schweißdrüsen zu einer trockenen und rissigen Haut, was die klinische Interpretation des Hautstatus im Kontext pAVK erschwert und eine erhöhte Anfälligkeit für Läsionen begründet.

Dopplerverschlussdrücke und tastbare Fußpulse

Eine oft vorhandene Mediasklerose macht sowohl die Interpretation der Dopplerverschlussdrücke als

Bei etwa 20 % der Patienten mit DFS wird eine Amputation vorgenommen, ca. 60 % der Patienten werden innerhalb von fünf Jahren erneut amputiert. Es ist davon auszugehen, dass über die Hälfte aller Amputationen bei Menschen mit Diabetes mellitus durchgeführt werden. Das 10-Jahres-Mortalitätsrisiko eines Patienten

auch der tastbaren Pulse unzuverlässig. Tastbare Fußpulse schließen somit eine pAVK nicht aus! Auch wird die Messung des Zehendrucks statt einer Messung des Drucks am Knöchel (als Teil der „Ankle-brachial-index“ (ABI)-Messung) empfohlen, wenn der ABI >1,4 liegt. Diese Messung ist jedoch aus technischen Gründen nicht überall verfügbar. Eine relevante pAVK kann am zuverlässigsten durch die Kombination aus Zehen-Arm-Index $\geq 0,75$ und Nachweis von triphasischen Dopplerflusssignalen ausgeschlossen werden.

Massive Mikrozirkulationsstörungen bei DAN oder SDNP

Die Regulation der Mikrozirkulation wird maßgeblich neuronal gesteuert. Bei Vorliegen einer DAN oder SDNP kommt es zu massiven Mikrozirkulationsstörungen wie z. B. einer Öffnung von arteriovenösen Shunts, die den Eindruck einer warmen, gut durchbluteten Haut erwecken, während jedoch das Gegenteil davon der Fall ist, da die nutritive kapilläre Vaskularisation eingeschränkt ist. Auch die temperaturvermittelte Regulation der kutanen Mikrozirkulation (periphere Vasodilatation bei hohen Temperaturen, Vasokonstriktion bei niedrigen Temperaturen) ist im Rahmen

„Die Regulation der Mikrozirkulation wird maßgeblich neuronal gesteuert.“

einer DAN gestört, wodurch es zu einer unzureichenden oder exazerbierten Reaktion kommen kann. Aus diesem Grund wird Patienten mit diabetischer Neuropathie empfohlen, sich vor extremen Temperaturen gut zu schützen.

Das dichte Netzwerk aus Nervenfasern und die von ihnen sezernierten Neuromodulatoren spielen eine bedeutende Rolle in der bidirektionalen Kommunikation mit epidermalen Keratinozyten und dermalen Fibroblasten, die wiederum die Wundheilung maßgeblich beeinflusst. Das Vorhanden-

sein einer DAN und/oder SDNP stört diese Kommunikation und trägt zur Exazerbation der Wundheilungsstörung bei.

Ischämie kann trotz unauffälligem Angiogramm vorliegen

Die Mikrozirkulationsstörungen, die meistens nur durch komplexe Methoden nachzuweisen sind

@ heinz@kirchheim-verlag.de

(Messungen mittels Laser-Doppler oder transkutaner Sauerstoffpartialdruckmessung: tcpO₂), schmälern die Aussage einer unauffälligen oder wenig auffälligen bildgebenden Diagnostik der großen Gefäßen (farbkodierte Duplexsonographie, MR-Angiografie, CT-Angiografie, intra-arterielle digitale Subtraktionsangiographie). Zum Beispiel kann auch bei unauffälligem Angiogramm eine periphere Ischämie, bedingt durch Mikrozirkulationsstörungen, vorliegen. Dies sollte jedoch keinesfalls die Bedeutung und den Einsatz der o.g. Methoden verringern. Insbesondere bei symptomatischen Patienten und wenn therapeutische Konsequenzen daraus resultieren können, sind bildgebende Verfahren unverzichtbar. In unklaren Fällen ist als Ergänzung eine tcpO₂-, oder eine Laser-Doppler Messung sinnvoll.

Rechtzeitige Therapie und interdisziplinäre Behandlung

Die Therapie des DFS muss interdisziplinär erfolgen, und zwar durch kontinuierlichen Austausch zwischen allen an der Behandlung beteiligten Experten. Hausärzte, Diabetologen, Angiologen, Gefäßchirurgen, Orthopäden, orthopädische Schuhmacher und einige andere Bereiche gehören dazu. Der Behandlungserfolg setzt eine enge Kooperation aller Beteiligten voraus, auch zwischen ambulanten und stationären Einrichtungen. Die Schnelligkeit der interdisziplinären Betreuung spielt dabei eine große Rolle. Im stationären Versorgungs-

alltag sehen wir leider immer noch relativ oft Patienten, die spät -in weit fortgeschrittenen Stadien- in spezialisierte Wundzentren kommen und im Vorfeld ambulant über mehrere Wochen erfolglos therapiert wurden. Primär ist natürlich immer eine ambulante Versorgung anzustreben, eine Verzögerung der nächsten Behandlungsstufe kann aber für Patienten den Verlust der Extremität bedeuten.

Wird ein DFS diagnostiziert, ist die systemische und lokale Behandlung der Infektion notwendig. Das Wunddebridement und die lokale Wundbehandlung sind von zentraler Bedeutung. Eine herausragende Rolle spielt auch die ggf. erforderliche Revaskularisation sowie die Druckentlastung. Auf diese zwei Aspekte soll im Folgenden näher eingegangen werden.

Entscheidend für die Revaskularisation

Die amerikanische Fachgesellschaft (Society of Vascular Surgery, SVS) hat im Jahr 2016 eine Qualitätssicherungsstudie an 2566 Patienten durchgeführt, die gezeigt hat, dass hinsichtlich primärer Offenheitsrate, Majoramputation und Mortalität kein signifikanter Unterschied zwischen Diabetespatienten und Nicht-Diabetespatienten existiert, eine Aussage die gleichermaßen für die endovaskuläre Intervention als auch für die Bypasschirurgie gilt. Ob eine interventionelle Revaskularisation (z.B. Ballondilatation mit oder ohne Stentimplantation) oder ein Bypass stattfindet, ist vom angiologischen Befund aber teilweise auch von den lokalen Gegebenheiten und der Erfahrung vor Ort abhängig. In den Händen eines erfahrenen Gefäßchirurgen kann der Bypass die bessere Behandlung sein, insbesondere bei Patienten mit großen Weichteildefekten, da durch den Bypass ein höherer Gewebespensionsdruck erreicht und somit die Wundheilung sicherer wird. Die Indikation zur cruralen und pedalen Revaskularisation ist bei DFS gesichert, wobei neben der Entschei-

dung über die Technik der operativen oder interventionellen Revaskularisation besonders der richtige Zeitpunkt entscheidend ist. Die enge Zusammenarbeit zwischen dem Arzt, der den Patienten mit DFS behandelt, und dem Gefäßchirurgen ist unabdingbar.

Bypass bei Patienten in gutem körperlichen Zustand

Die Ergebnisse der randomisierten BASIL-1-Studie (1999-2004) konnten zeigen, dass die Bypass-Revaskularisation bei Patienten mit chronisch kritischer pAVK der endovaskulären Revaskularisation hinsichtlich langfristiger Amputationsfreiheit und Überlebensrate überlegen ist. Dies konnte 10 Jahre später von der gleichen Autorengruppe bestätigt werden. Auch eine Metaanalyse von 45 Kohortenstudien und einer randomisierten kontrollierten Studie (insgesamt 20903 Patienten) kommt zu der Schlussfolgerung, dass bei Patienten in gutem körper-

„Die adäquate Schuhversorgung ist zur Verhinderung von Rezidiven wichtig.“

lichem Zustand mit relativ langer Lebenserwartung die Bypassanlage die bessere Wahl im Vergleich zum endovaskulären Vorgehen ist, unter der Voraussetzung, dass eine Vene als Bypassmaterial zur Verfügung steht. Indikationen zur chirurgischen Revaskularisation können auch frustrane endovaskuläre Rekanalisationen und wiederholte Rezidivverschlüsse nach vorausgegangenem endovaskulären Interventionen sein.

Hohe Raten der Gefäß-offenheit und Beinerhaltung

Die Offenheitsraten nach femorocruraler Bypassanlage unter Verwendung autologer Venen werden mit 79% und Beinerhaltungsraten mit 87% nach zwei Jahren angegeben, wobei die Ergebnisse nach Anwendung eines künstlichen Bypasses deutlich schlechter ausfal-

len. Die Offenheitsrate von pedal angelegten Bypässen liegt in Zentren mit entsprechender Expertise bei bis zu 79% nach drei Jahren; die Beinerhaltungsrate bei bis 98% nach einem Jahr, 82% nach drei Jahren respektive 78 bis 82% nach fünf Jahren. In einigen Fällen kann auch eine Kombination zwischen endovaskulären und operativen Eingriffen (Hybridverfahren) sinnvoll sein (siehe Fallbeispiel rechts: Hier wurde eine endovaskuläre Revaskularisation der A. femoralis superficialis vorgenommen, um den Blutfluss in der A. poplitea zu verbessern, der Bypass wurde in die Peripherie gelegt).

Interims-Schuhversorgung

Die adäquate Schuhversorgung ist nicht nur während der Wundheilung (Interims-Schuhversorgung), sondern auch zur Verhinderung von Rezidiven wichtig. Dabei kann aus einer Fülle an Möglichkeiten geschöpft werden; für die meisten Optio-

nen liegen solide wissenschaftliche Daten vor. Grundsätzlich gilt:

- ◆ strenge Bettruhe (insbesondere zu Therapie-Beginn, bei ausgeprägter Infektion, große plantare Ulcera, begleitende Charcot-Arthropathie usw.)
- ◆ geschlossene „Verbandsschuhe“ mit oder ohne angepasste Sohle (vor allem für ältere Patienten: einfaches Handling und Schutz vor weiteren Verletzungen im Alltag)
- ◆ Vollkontaktgips: „Total Contact Cast“ (insbesondere bei Charcot-Arthropathie, bei nicht-infizierten Ulcera; meistens für die kurzfristige Entlastung geeignet)
- ◆ „Removable Cast Walker“ (für mittelfristige Entlastung, erlauben nur begrenzt individuelle Einstellung, können vom Patienten an- und ausgezogen werden, durch äußeres Anbringen eines versiegelten Bandes oder



© Asklepios Klinik Birkenerwerder

eines sich verhärtenden Verbandes kann der Manipulation durch Patienten entgegenwirken)

- ◆ Entlastungssorthesen maßgerecht angefertigt (für mittelfristige Entlastung, erlauben individuelle Entlastung, können auch bei Fehlstellungen vorteilhaft sein)

Die Interims-Schuhversorgung sollte in der Regel bis sechs Wochen nach Abheilung des Ulcus getragen werden, danach sind entweder diabetesgerechte Schuhe mit Weichbettelagen oder Maßschuhe notwendig.

Abbildungen Fallbeispiel: Oben: A. Mehrfache hochgradige Stenosen der A. femoralis superficialis (AFS) rechts. B. Verschluss der A. fibularis und A. tibialis posterior rechts proximal und C. Verschluss der A. tibialis anterior rechts distal mit unzureichender Kollateralbildung im Fußbereich. Unten: D. PTA der AFS rechts im mittleren Drittel und distal (nicht gezeigt), sowie Anlage eines nonreversed Venenbypass von der A. poplitea auf die A. dorsalis pedis rechts (E. und F.).

Weitere Therapien

Die Therapie des Diabetes mit möglichst normnahen Glukosewerten bei Patienten mit DFS und pAVK ist obligat. Ergänzend dazu sollte die zielwertgerechte Einstellung al-



© Asklepios Klinik Birkenerwerder

ler Risikofaktoren und ein gesunder Lebensstil mit Rauchverzicht und Vermeidung von Übergewicht angestrebt werden.

In der Primärprävention der gerinnungshemmenden Therapie besteht keine Indikation für Thrombozyten-Aggregations-Hemmer (TAH). Was die Sekundärprävention betrifft, gibt es für die asymptomatische pAVK keine klare Indikation für TAH. Bei der symptomatischen pAVK gilt, dass Clopidogrel 75 mg besser ist als Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg, bei hohem Risiko für ischämische Ereignisse wird Rivaroxaban 2 × 2,5 mg plus ASS 100 mg empfohlen.

Der systolische Blutdruck (RR) sollte zwischen 120 bis 160 mmHg liegen, Werte darunter oder darüber führen zu mehr Beinereignissen. Deshalb empfiehlt die DDG folgende Blutdruckziele bei pAVK-Patienten, wobei Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) in der Therapie das Mittel der Wahl darstellen:

- ◆ 18 bis 65 Jahre: RR systolisch < 130 mmHg
- ◆ über 65 Jahre: RR systolisch < 140 mmHg
- ◆ generell: RR systolisch > 120 mmHg

Beim Lipidmanagement gilt für das LDL-Cholesterin ein Wert < 70mg/dl bzw. 1,8 mmol/l als Ziel oder eine Absenkung um mehr als 50%, wenn der Ausgangs-LDL-Wert 70 bis 135 mg/dl bzw. 1,8 bis 3,5 mmol/l beträgt.

Erfahrung aus unserer Klinik

In der Diabetesambulanz der Asklepios Klinik Birkenwerder ist es unserem Team gelungen, in den letzten Jahren die Amputationsrate deutlich zu verringern. So konnte im Jahr 2019 im Vergleich zum Jahr 2007 die Major-Amputationsrate von über 6% auf 1,8% und die Minor-Amputationsrate von über 20% auf 9,2% reduziert werden. Im Jahr 2019 wurden insgesamt 760 Patienten mit DFS in der Asklepios Klinik Birkenwerder stationär behandelt. Im Jahr davor wurden etwa 400 Re-

vaskularisierungen vorgenommen, davon ca. 100 als Bypassanlage.

Erreicht werden konnte dies durch

- ◆ enge Kooperation mit unseren ärztlichen Partnern/Zuweisern, was u.a. zu einer rechtzeitigen Vorstellung der Patienten bei uns führte.
- ◆ Einführen einer Therapiestrategie zur minimal-invasiven Behandlung bei DFS, ein Konzept, das über die letzten Jahre federführend von Herrn Dr. Raabe sowie von Frau Dr. Schoof, Herrn Dr. Gutt und das gesamte Team perfektioniert wurde.
- ◆ hohe Expertise in der interventionellen und chirurgischen Angiologie mit Möglichkeit der cruralen und pedalen Revaskularisation sowie der chirurgischen Orthopädie im Haus.
- ◆ rege Zusammenarbeit mit orthopädischen Schuhmachern.

Zu der Behandlung von Patienten mit DFS in der Asklepios Klinik Birkenwerder gehört:

Systemische Behandlung einer Infektion: Wund-Abstriche und ggf. Knochenmaterial werden ans Labor geschickt. Meistens wird mit einer kalkulierten Antibiotikatherapie begonnen, die bei Vorliegen des Mikrobiologie- und Resistogrammbe-fundes ggf. umgestellt wird. Bei Hinweisen auf Osteomyelitis wird die Antibiotikatherapie für sechs Wochen oral oder für zwei Wochen intravenös durchgeführt. **Lokale Behandlung einer Infektion:** Im Fall einer ausgeprägten Infektion werden zusätzlich zur systemischen Antibiotikatherapie bis zu mehrfach täglich antiseptische Wundspülung und Wundversorgung durchgeführt.

Vorhandensein einer Osteomyelitis: Von einer solchen gehen wir aus, wenn Knochenkontakt besteht und insbesondere Knochenmaterial gewonnen werden kann. Röntgen-Aufnahmen (immer) und selte-

ner CT- oder MRT-Untersuchungen komplettieren die Untersuchungs-palette.

Einschätzung der Durchblutungssituation: Bei gut tastbaren Fußpulsen, fehlenden Ischämiezeichen und einer unauffälligen Dopplerdruck-Messung gehen wir

von einer für die Wundheilung ausreichender Durchblutung aus. Ansonsten wird entweder eine farbkodierte Duplexuntersuchung oder -häufiger- eine Feinnadelangiographie durchgeführt. Im Anschluss findet ggf. die Revaskularisation statt.

Lokale Wundbehandlung: Ausgiebiges Wunddebridement inklusive Knochenbehandlung findet in der Regel nur nach Abklärung der Durchblutungssituation statt. Ausnahmen stellen kritische Situationen von Infektionen dar, in denen die Entleerung des eitrigen Sekrets im Vordergrund steht. Bei Verdacht auf Osteomyelitis wird in der Regel über den Ulcus-Zugang versucht, mit bis zu täglichem Knochendebridement (z.B. mit scharfem Löffel) den befallenen Knochenanteil zu entfernen. Das Prinzip ist, dass nur befallener Knochen so entfernt werden kann, denn der gesunde Knochen weist eine deutlich größere Härte auf. Dieser minimal-invasive Ansatz vermeidet die Entstehung einer zusätzlichen Wunde. Zusammen mit der verlängerten Antibiotikatherapie erzielen wir gute Abheilungsraten und vermeiden Amputationen oder Teilamputationen. Dies ist leider nicht immer möglich; Minor- und Majoramputationen werden in unserer Klinik von der Abteilung für Gefäßchirurgie oder für Orthopädie durchgeführt.

Fazit: Die Behandlung des DFS ist eine interdisziplinäre Angelegenheit und kann bei entsprechender Infrastruktur deutlich zur Reduktion von Amputationen beitragen. Der minimal-invasive Ansatz hat sich in unserer Klinik bewährt.

„Der minimal-invasive Ansatz hat sich in unserer Klinik bewährt.“



Autoren

PD Dr. med. Ovidiu Alin Stirban

Chefarzt Diabetesambulanz Asklepios Klinik Birkenwerder

Dr. med. Mario Kuhnert

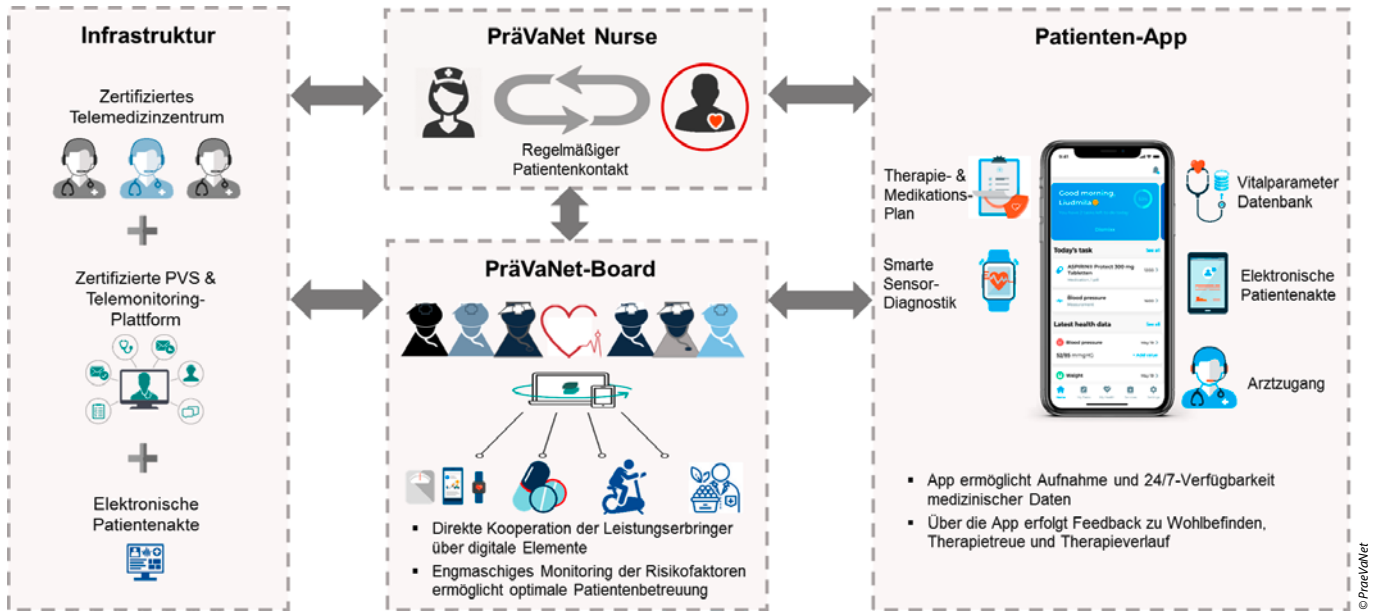
Chefarzt Klinik für Gefäßchirurgie und Endovaskuläre Chirurgie Asklepios Klinik Birkenwerder

Asklepios Klinik Birkenwerder

Hubertusstr. 12-22

16547 Birkenwerder

Mail: a.stirban@asklepios.com



Risikomanagement: „ePrevention“

Digitale „ePrevention-Infrastruktur“ im Innovationsfondsprojekt PräVaNet.

Der Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) fördert seit Juli 2021 das Projekt PräVaNet: Strukturiertes, intersektoral vernetztes, multiprofessionelles, digitalisiertes Programm zur Optimierung der kardiovaskulären Prävention. Ziel des Projektes ist, kardiovaskuläre Hochrisikopatienten mit Typ-2-Diabetes durch eine digitale Vernetzung vor kardiovaskulären Komplikationen besser zu schützen.

Die Digitalisierung des Gesundheitswesens ist in den letzten Jahren deutlich vorangeschritten. Dennoch werden deren Potenziale nicht ausreichend ausgeschöpft, um chronisch kranke Menschen effektiver und mit höherer Behandlungsqualität zu versorgen. Hier setzt das neue Innovationsfondsprojekt PräVaNet an, welches in Berlin und Brandenburg, unter der Konsortialführung

von Prof. Leistner und Prof. Landmesser von der Charité Universitätsmedizin Berlin, umgesetzt wird. Das Projekt wird seit 01.07.2021 bis zum 30.06.2025 gefördert und ist die erste randomisierte Studie, die eHealth-Komponenten zum kardiovaskulären Risikofaktorenmanagement in einem neuartigen interdisziplinären Versorgungskonzept (ePrevention) einsetzt. Als Konsortialpartner unterstützen die AOK

Redaktion: 06131/9607035

einer hohen Sterblichkeit und dem diabetischen Fußsyndrom (jährlich ca. 50 000 Amputationen) vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen. Der einzige evidenzbasierte präventive Ansatz dabei ist – bis dato – eine konsequente (leitliniengerechte) medikamentöse Einstellung aller kardiovaskulären Risikofaktoren, die bei Typ-2-Diabetikern häufig kumuliert auftreten und dadurch das

Risiko potenzieren. Trotz oder gerade wegen einer hohen Subspezialisierung in der vaskulären Medizin im deutschen Gesundheitssystem, werden Präventionsziele und eine optimale Risikofaktoreneinstellung im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern leider nur unzureichend erreicht. Ein Großteil dieser Hochrisikopatienten entwickelt in der Folge kardiovaskuläre Ereignisse, die Krankenhausaufenthalte und schwerwiegende Folgeerkrankungen verursachen (z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall), die häufig einen frühen Tod bedingen. Eine leitlinien- und bedarfsgerechte Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren ist daher für Typ-2-Diabetiker unerlässlich.

So ist inzidentes Vorhofflimmern die häufigste Arrhythmie bei älteren herzkranken Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2; das Schlaganfallrisiko dieser Patienten ist fünffach und die Mortalität durch plötzlichen Herztod dreifach erhöht. Diese Entwicklungen sind neben einer unzureichenden kardiovaskulären Risikofaktoreneinstellung auf fehlende Präventionsangebote im mittleren Alter und eine mangelnde frühzeitige Erkennung von Vorboten kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. eine darauf aufbauende Patientenbehandlung zurückzuführen. Zudem sind sich Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im mittleren und höheren Alter der Auswirkungen ihres Lebensstils häufig unbewusst und schlecht geschult. Die bisherige Versorgungsstruktur bildet den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Folgeerkrankungen nur unzureichend ab. Dadurch entstehen Versorgungsdefizite, die spätestens im höheren Alter zu Zustandsverschlechterungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und hohen systemischen Kosten führen.

Zwei Drittel der Kosten für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

entfallen auf die Behandlung diabetischer Folgeerkrankungen, darunter Nephropathie, chronische Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder ischämische Herzerkrankung. Kardiale Komplikationen führen bei den Patienten häufig zu einem schwerwiegenden Krankheitsverlauf mit langfristigen Folgen (z. B. Arbeitsunfähigkeit, Pflegebedürftigkeit).

Personalisierte Prävention und Früherkennung

PräVaNet verfolgt das Ziel, die Zustandsverschlechterungen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu verhindern und, im Besonderen, eine Früherkennung und Vermeidung kardiovaskulärer Folgeerkrankungen sicherzustellen. Dies erfolgt durch eine leitlinien- und bedarfsgerechte Patientenbehandlung sowie durch die Anwendung digitaler Technologien.

PräVaNet verbindet dabei erstmals Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unterschiedlichen ambulanten Facharzt Disziplinen (Diabetologie, Kardiologie, Nephrologie und Lipidologie) über ein digitales Ärzte-Cockpit, das PräVaNet-Board und eine Patienten-App. Daneben werden Patienten durch „ePrevention“, einem auf digital-kompatiblen Messgeräten und Telemedizin basierenden Konzept zur effektiven, kontinuierlichen und individuell angepassten kardiovaskulären Risikofaktoreneinstellung, personalisiert behandelt. Unterstützt wird der Patient dabei durch eine speziell geschulte PräVaNet-Nurse, welche den Patienten durch regelmäßige Kontaktaufnahme bei allen Fragen unterstützt und das Bindeglied zwischen Arzt und Patient darstellt. Dadurch soll die Gesundheit und die Zufriedenheit der Patienten verbessert und die Kosten für das Gesundheitssystem gesenkt werden.

Das Ärzte-Cockpit ermöglicht den Ärzten die aktive Therapiesteuerung und Patientenbehandlung.

Über eine Patienten-App werden verschiedene medizinische Parameter erhoben und gespeichert. Die App dient der Kommunikation zwischen PräVaNet-Praxis sowie dem Patienten und enthält einen individuellen Therapie- und Medikationsplan, die Vitalparameter-Datenbank, die Kommunikation mit der digitalen Sensordiagnostik (EKG-fähige Pulsuhr, digitales Blutzucker- und -druckmessgerät) und die elektronische Patientenakte (ePA). Die regelmäßige Dateneingabe in die App erfolgt automatisch über die digitale Sensordiagnostik. Über die App kann der Patient Feedback zum Therapieverlauf und Wohlbefinden geben. Ein Telemedizinzentrum übernimmt die Patientenbetreuung außerhalb der Praxisöffnungszeiten und stellt einen Rufbereitschaftsdienst durch Fachärzte bereit (Alarmreaktion). Ein AI (Artifizielle Intelligenz)-basiertes Decision-Support-System gleicht Patientendaten und Therapieempfehlungen des Boards mit den gültigen Leitlinien ab und unterstützt die Ärzte so bei einer leitliniengerechten Therapie-

„Ein Großteil dieser Hochrisikopatienten entwickelt in der Folge kardiovaskuläre Ereignisse.“



© Alexander Limbach - AdobeStock

i Ziele von PräVaNet

- ◆ Festlegung einer interdisziplinären Präventionsstrategie/gefäßmedizinischen Therapiestrategie durch ein ambulantes, digitales ärztliches PräVaNet-Board (Diabetologe, Kardiologe, Nephrologe, Angiologe, Hausarzt, Lipidologe)
- ◆ „ePrevention“ – ein auf engmaschiger Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren mit Hilfe von Sensoren, Wearables und Telemedizin basierendes digitales Präventionskonzept zur intensivierten, personalisierten kardiovaskulären Risikofaktorkontrolle
- ◆ Strukturierter Einsatz weiterer digitaler Technologien unter Nutzung „artifizieller Intelligenz“ (AI) und digitaler psychologischer Motivation zur personalisierten Kontrolle individueller Risikoprofile
- ◆ Engmaschige Patientenführung durch medizinische Fachangestellte in ambulanter Schwerpunktpraxis („PräVaNet-MFA/Nurse“, Schulungscurriculum Charité), regelmäßigem Patientenkontakt/-beratung zu Lebensstil, Selbstmanagement, Therapieadhärenz

i Studiendesign und Methodik

Studiendesign: Zweiarmlige, parallelgruppengeführte, randomisierte Studie; zu randomisierende Einheit ist der Patient in der Praxis

Stichprobengröße: 1.275 Patienten Interventionsgruppe, 1.275 Patienten Kontrollgruppe, ca. 50 teilnehmende Schwerpunktpraxen (für Diabetologie 70%, für Kardiologie 30%)

Methodik: Primär- und Routinedatenanalysen, Patientenbefragung, Interviews

Interventionsgruppe: DMP Diabetes Typ 2 + PräVaNet

Kontrollgruppe: DMP Diabetes Typ 2 + Digitalisierte DMP-Krankheitsinformation

Primärer Endpunkt: MACCE „Plus“: Tod jeder Ge-

nese, akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall/TIA, Hospitalisierung für folgende Entlassdiagnosen: Diabetes-Komplikationen (Hyperglykämie, Hypoglykämie, Amputation ischämische Gangrän); akute Niereninsuffizienz mit/ohne Dialysepflicht; Herzinsuffizienzdekompensation; ungeplante koronare Revaskularisation bei instabiler Angina pectoris.

Sekundäre Endpunkte: Erreichen des leitlinienbasierten individualisierten HbA_{1c}-Zielkorridors von 6,5 - 7,5 % (48-58 mmol/mol Hb); bei älteren Menschen (≥ 75 Jahre) HbA_{1c} < 8,0 % (< 64 mmol/mol Hb); diverse weitere Endpunkte zu Lebensqualität, Güte der Risikofaktorenkontrolle, Adhärenz und Wirtschaftlichkeit des PräVaNet-Programms.

entscheidung. Gleichzeitig können so individualisiert Wechselwirkungen und Interaktionen zwischen kardiovaskulärer Therapie und anderen Komorbiditäten erkannt und vermieden werden, was gerade bei älteren Patienten von entscheidender Bedeutung ist. Die digitale Versorgungsstruktur verbessert die patienten-individuelle Krankheitseinsicht, verstärkt das Selbstmanagement und führt zur besseren Therapieempfehlung.

Neue Versorgungsform

Zielgruppe der neuen Versorgungsform sind kardiovaskuläre Hochrisikopatienten mit Typ-2-Diabetes. Es sind Patienten, die bereits im DMP Diabetes Typ 2 behandelt oder zu Beginn der neuen Versorgungsform hierfür eingeschrieben werden. Die Patienten befinden sich bereits unter einer medikamentösen Diabetestherapie und leiden zudem entweder unter einem metabolischen Syndrom oder einer mikro-/makrovaskulären Diabetes-Manifestation.

Kern der neuen Versorgungsform ist das PräVaNet-Board, in dem für die Versorgung von Typ-2-Diabetes relevante niedergelassene Fachärzte gemeinsam einen Therapieplan für die Risikofaktorenkontrolle abstimmen. Die interdisziplinäre Fallbesprechung erfolgt per Videokonferenz bei Patienteneinschluss und nach der Hälfte der Interventionszeit, um etwaige Therapieanpassungen vorzunehmen. Die ärztli-

che Zusammensetzung des Boards ist abhängig vom Risikoprofil des Patienten. Eine digitale Versorgungsstruktur mit Telemonitoring und Patienten-App fördert die Umsetzung der neuen Versorgungsform und ermöglicht über ein engmaschiges Monitoring der Risikofaktoren eine optimale Patientenbetreuung. Eine beim PräVaNet-Primärarzt angestellte und speziell geschulte PräVaNet-Nurse betreut die Patienten während der Interventionszeit (u. a. regelmäßiger telefonischer Routinekontakt). Insbesondere ältere Patienten dürften von der intensiven Begleitung profitieren, da sie mit den verschiedenen Risikofaktoren und sonstigen Schulungsinhalten in der Regel wenig vertraut sind.

PräVaNet wird medizinisch, gesundheitsökonomisch und prozessual evaluiert. Die Hypothesen werden in einer zweiarmligen, parallelgruppengeführten, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie untersucht. Die Prozessevaluation analysiert als prospektive Beobachtungsstudie die Abläufe in der Interventionsgruppe. Patienten werden zufällig entweder der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugeordnet (jeweils 1275 Patienten). Durch die Randomisierung auf Patientenebene versorgen circa 50 beteiligte

„PräVaNet wird medizinisch, gesundheitsökonomisch und prozessual evaluiert.“

diabetologische und kardiologische Praxen in Berlin und Brandenburg sowohl Patienten der Kontroll- als auch der Interventionsgruppe. Die Güte der Risikofaktoreneinstellung wird zu Beginn der Intervention, sowie nach 10 und 20 Monaten erfasst.

Bessere Versorgungsqualität und Verhinderung von kardiovaskulären Folgen

Das Projekt soll zu einer verbesserten Versorgungsqualität bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beitragen. Zusätzlich soll gezeigt werden, dass es so zu einer Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse und diabetessozioziierter Folgeerkrankungen kommt. PräVaNet soll Versorgungsdefizite beheben, insbesondere die mangelnde Interaktion zwischen verschiedenen (Fach-)Arztgruppen sowie die reduzierte Behandlungssicherheit und -adhärenz der Patienten. Durch eine leitliniengerechte Therapie werden weitere positive Effekte auf die Versorgung und Lebensqualität erwartet.

Relevante Weiterentwicklung

Die neue Versorgungsform hat hohes Potenzial, nach der Projektklaufzeit in die Regelversorgung überführt zu werden. Sie stellt eine relevante Weiterentwicklung der sektorenübergreifenden und interdisziplinären Versorgung dar, indem sie bestehende Versor-

gungsdefizite systematisch behebt. Ein breit aufgestellter Wissenschaftlicher Beirat und Fachbeirat mit einer Vielzahl von Projektpartnern aus verschiedenen Versorgungsbereichen unterstützen die Umsetzung der neuen Versorgungsform und beraten die Konsortialführung.

(Eine Literaturliste können Sie hier anfordern: heinz@kirchheim-verlag.de)



i Autor

Prof. Dr. med. David M. Leistner

Leitender Arzt Interventionelle Kardiologie, Geschäftsführender Oberarzt, Leiter klinisches Studienzentrum, Leiter TAVI Programm

Konsortialführer PräVaNet

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin (CBF)

Medizinische Klinik für Kardiologie

Hindenburgdamm 30

12203 Berlin

Mail: praevanet@charite.de