



Der herzkranke Diabetiker
Stiftung in der Deutschen Diabetes-Stiftung

Diabetes und Gefäße: Wie lauten die Standpunkte von Diabetologen, Neurologen und Kardiologen?

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?

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 Kardiologie und Kardiologie 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. Besondere Aufmerksamkeit gilt den Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. 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

IM INTERVIEW



**Prof. Dr. med.
Dr. h. c. Diethelm
Tschöpe**, Bad
Oeynhausien;
Kuratorium Stif-
tung „Der herz-
kranke 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; Kura-
torium Stiftung
„Der herzkranke
Diabetiker“ (DHD),

ehemaliger Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster



**Prof. Dr. med.
Wolfgang Motz**,
Karlsburg; Kurato-
rium Stiftung „Der
herzkranke Diabe-
tiker“ (DHD), Ärzt-
licher Direktor Kli-
nikum Karlsburg, Herz- und Diabetes-

zentrum Mecklenburg-Vorpommern

den Patienten umzusetzen. Insofern ist der herzkranke Diabetiker geradezu das klassische Beispiel für die Notwendigkeit, 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?

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 (3) aufgedeckt worden, hat aber verbreitet keine oder nur geringe Beachtung gefunden. Dabei kann gesagt werden, dass neben Übergewicht und Bluthochdruck auch der Diabetes, insbesondere wenn er nicht optimal korrigiert ist, einen unabhängigen Risikofaktor für VHF darstellt, was vor allem für die Behandlungsszenarien der Komplikation wie Kardio-konversion oder Katheterablation und ihre Rückfallquoten gilt.

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 euglykämisch zu regulieren, ohne therapieimmanente Nebenwirkungen, wie 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 Antikoagulantien 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?

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 Nichtdiabetiker. Allein die Senkung des mittleren Blutdrucks um 10 mmHg 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 nächstgelegenen Stroke Unit (Schlaganfall-Spezialstation) zu informieren. Diese Stroke Unit sollte von der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) zertifiziert sein, das sollten Patienten vorab erfragen. Dort würde dann die Behandlung im Fall 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 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?

Ringelstein: Die in multiplen Gefäßprovinzen des Körpers beschleunigte und verstärkte Atherosklerose der großen Arterien ist als typische Diabetesfolge bestens bekannt, etwa an den Beinarterien, Herzkranzarterien oder den hirnversorgenden 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 Thromboseneigung der durch den erhöhten Blutzucker

glykosylierten Blutzellen. All das lässt sich sehr genau an einem vorgeschobenen Gehirnteil beobachten, nämlich der Retina (diabetische Retinopathie). Diese mikroangiopathische Verschlusskrankheit läuft ebenso im übrigen Gehirn ab und führt zu „kleinen“ Schlaganfällen in Form lakunärer Infarkte und 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, 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.

Die Koronarangiographie ist Goldstandard in der Diagnostik der sta-

bilen 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?

Motz: Standarddiagnostik ist die Koronarangiographie. Die Katheter werden heute in der Regel über die Arteria radialis am Handgelenk 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 Meinung 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-Ebenen-Anlagen durchgeführt werden, um Kontrastmittel zu sparen. Eine zu hohe Menge an Kontrastmittel schädigt vor allem bei Diabetikern die Nieren.

Einige Studien (4, 5) liefern Hinweise, dass bei herzkranken Diabetikern die Koronararterien-Bypassoperation (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 Mehrgefäßkrankung?

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 2 187 der 4 623 gescreenten Patienten in die Studie aufgenommen und randomisiert wurden, spricht dafür, dass es sich hier um ein spezielles Studienkollektiv mit exzellent eingestellten Blutzuckerwerten (HbA_{1c} : 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 32 966 gescreenten Patienten eigneten sich aber nur 3 309 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 Operation bei Diabetikern nachzuweisen. Die Stent-Behandlung bei Verengung der Herzkranzgefäße ist mittlerweile Standard. In über 90 % der Fälle werden Medikamente-freisetzen 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 Risikokollektiv für interventionelle und operative Maßnahmen. Sowohl der behandelnde Kardiologe als auch der Kardiochirurg sollten technische Möglichkeiten und fachliches Können kritisch hinterfragen. Im Idealfall arbeiten die Disziplinen in einem Zentrum als „Heart Team“ zusammen. Generell sollten nicht Gruppen, also nicht „die Diabetiker“ und „die Nichtdiabetiker“ behandelt werden, sondern Patienten unter Berücksichtigung des individuellen Koronarstatus und ihrer Komorbiditäten.

Das Interview führte Katrin Hertrampf.

1. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskiran MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, De Backer G, Sirnes PA, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schächinger V, Scheen A, Schirmer H, Strömberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG: 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, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators: 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. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE: 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, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V; FREEDOM Trial Investigators: Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2375-2384