

Pathophysiologische Konzepte und therapeutische Optionen

Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern gehören zu den häufigsten Erkrankungen in der klinischen Praxis. Beide Erkrankungen führen zu erhöhter Mortalität, reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit sowie reduzierter Lebensqualität. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung sowie der zunehmenden Häufigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen wird die Prävalenz beider Erkrankungen in den nächsten Jahren deutlich steigen.

Neben der Tatsache, dass beide Erkrankungen viele gemeinsame Risikofaktoren haben, stehen sie auch in einem direkten Verhältnis zueinander (Abb. 1). Eine Herzinsuffizienz erhöht das Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern etwa um den Faktor 5. Die Prävalenz steigt dabei in Abhängigkeit vom klinischen Stadium der Herzinsuffizienz linear an [32]. Die Assoziation zwischen Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern gilt nicht nur für Patienten mit reduzierter systolischer Funktion, sondern auch für Patienten mit einer diastolischen Funktionsstörung.

schen 60–80/min in Ruhe bzw. 90–115/min unter Belastung erreicht werden [17]. Diese Empfehlungen sind nicht durch Studien belegt und hängen auch vom Alter des Patienten ab. In Einzelfällen erholt sich die systolische Funktion trotz erfolgreicher Reduktion der Kammerfrequenz erst nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Diese Beobachtung zeigt, dass nicht nur die Tachykardie, sondern auch die arrhythmische Überleitung in der Genese der „Tachykardiomyopathie“ eine Rolle spielt. Da es sich um eine kausal therapierbare Ursache einer Herzinsuffizienz han-

kulären Füllung in der Diastole. Insbesondere bei Patienten mit gestörter diastolischer Relaxation, die besonders auf den atrialen Anteil der diastolischen Füllung angewiesen sind, kann Vorhofflimmern somit zu einer deutlichen Zunahme der Herzinsuffizienzsymptomatik führen. Ob Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz als unabhängiger Faktor die Mortalität erhöht, ist umstritten. Die meisten Publikationen zu diesem Thema sprechen allerdings dafür [13, 15, 33, 45]. Vorhofflimmern ist dabei nicht nur für eine erhöhte Zahl von Todesfällen durch kardiale Embolien oder Pumpversagen verantwortlich, auch die Zahl von plötzlichen Herztodesfällen aufgrund ventrikulärer Rhythmusstörungen ist erhöht. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit ischämischer Genese der Herzinsuffizienz zu [36, 38, 40, 42]. Neben der tachykardiebedingten Myokardischämie spielt hierbei der unregelmäßige Herzschlag selbst eine Rolle: aufgrund der arrhythmischen Überleitung auf die Ventrikel können durch Kurz-lang-kurz-Sequenzen ventrikuläre Tachykardien induziert werden [22]. Ein weiterer Aspekt, der zu einem erhöhten Auftreten ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit Vorhofflimmern führen kann, sind Medikamente, die zur Rhythmus- oder Frequenzkontrolle eingesetzt werden. Patienten mit Herzinsuffizienz sind aufgrund der erhöhten ventrikulären Vulnerabilität sowie der Neigung zu Elektrolyt-imbilanzen besonders durch proarrhythmische Effekte gefährdet. Neben den klassischen membranwirksamen Antiarrhythmika kann auch Digitalis arrhythmogene Effekte aufweisen. Post-hoc-Analysen der DIG(The Digitalis Investigation Group)- und AFFIRM(Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management)-Studie haben eine erhöhte Mortalität unter Digitalistherapie postuliert [11, 39]. Dieser Effekt scheint allerdings abhängig von der Serumkonzentration zu sein, und erst ab Digoxin-Serumkonzentrationen über 1,0 ng/ml aufzutreten [39].

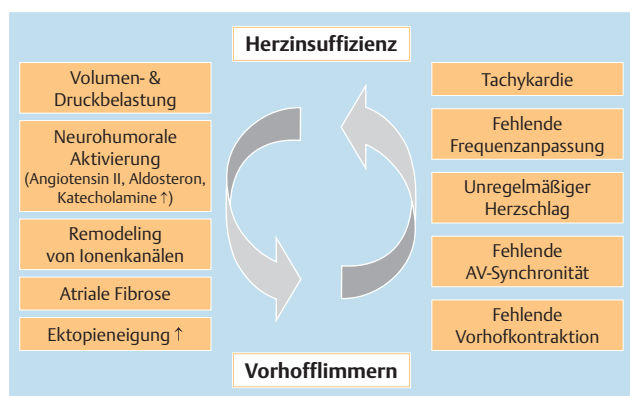


Abb. 1 Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern.

kurzgefasst

Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz haben viele gemeinsame Risikofaktoren, bedingen sich aber auch direkt gegenseitig. Die Prävalenz beider Erkrankungen wird in den nächsten Jahren deutlich zunehmen.

● **Bedeutung von Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz**
Vorhofflimmern kann durch eine chronische tachykarde Überleitung zur Dysfunktion eines ansonsten gesunden Herzens führen. Diese „Tachykardiomyopathie“ ist dadurch definiert, dass sie nach erfolgreicher Rhythmus- oder Frequenzkontrolle reversibel ist. Für die Frequenzkontrolle sollten Herzfrequenzen zwi-

delt, sollte diese Möglichkeit immer in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Vorhofflimmern kann aber auch eine bis dahin klinisch nicht manifeste systolische oder diastolische Dysfunktion demaskieren oder zu einer akuten Dekompensation einer bekannten Herzinsuffizienz führen. Hierfür sind neben der Tachykardie die fehlende physiologische Frequenzanpassung, die fehlende Vorhofkontraktion und der unregelmäßige Herzschlag selbst verantwortlich. Ein unregelmäßig schlagendes Herz erreicht bei gleicher mittlerer Herzfrequenz ein niedrigeres Herzminutenvolumen als ein regelmäßig schlagendes Herz [9]. Die bei Vorhofflimmern fehlende Vorhofkontraktion führt zu einer Abnahme der ventri-

kurzgefasst

Vorhofflimmern führt bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität sowie zu häufigeren Hospitalisationen. Vorhofflimmern ist wahrscheinlich auch ein unabhängiger Faktor, der die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz verschlechtert.

● **Bedeutung einer Herzinsuffizienz als Ursache von Vorhofflimmern**
Eine chronische Herzinsuffizienz führt in experimentellen Herzinsuffizienzmodellen (z. B. beim Hund) zu einer atrialen interstitiellen Fibrosierung und erhöhten Anfälligkeit für Vorhofflimmern [29]. Fibrotisch veränderte Gebiete fallen durch langsame Erregungsleitung auf und fördern somit die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern. Die molekularen Mechanismen des fibrotischen Umbaus sind vielfältig und noch nicht vollständig verstanden. Interes-

Patienten mit Herzinsuffizienz. Die vorlastabhängige Vorhofdehnung führt über dehnungsabhängige Ionenkanäle zu elektrophysiologischen Veränderungen wie Leitungsverzögerungen und erhöhter Dispersion der Refraktärzeiten, was ebenfalls die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern begünstigt. Dieses Phänomen wird als mechanoelektrisches Feedback bezeichnet [26].

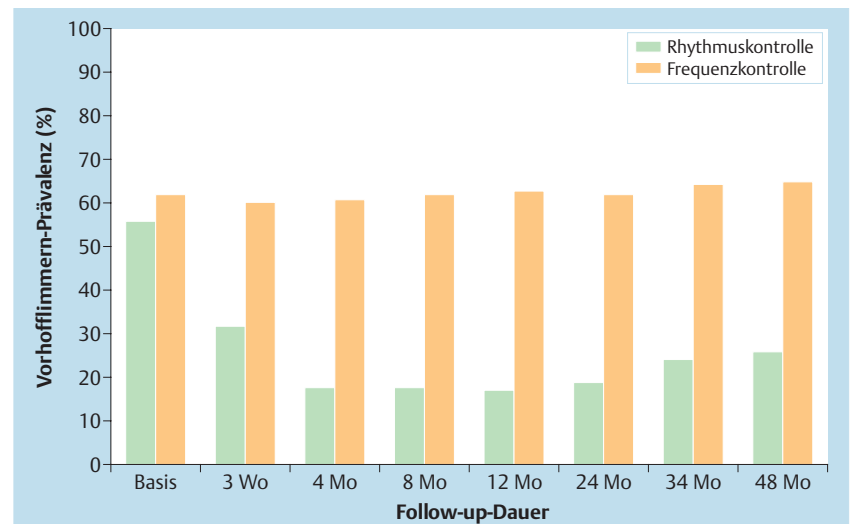


Abb. 2 Prävalenz von Vorhofflimmern über den Untersuchungszeitraum der AF-CHF-Studie.

santerweise neigen die Vorhöfe stärker zu einer Fibrosierung als die Ventrikel [23]. Über eine erhöhte myokardiale Wandspannung kommt es zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Aktivierung von mitogen-aktivierten Proteinkinasen [21]. Über Stimulation von Fibroblasten sind sie an der interstitiellen Kollagensynthese beteiligt, führen aber auch zu zellulärer Hypertrophie und wahrscheinlich Apoptose. Im Tiermodell konnte die durch eine Herzinsuffizienz induzierte atriale Fibrosebildung durch eine Vorbehandlung mit einem ACE-Hemmer reduziert werden [43]. Auch beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Patienten, die mit einem ACE-Hemmer vorbehandelt waren, ein geringeres Ausmaß an atrialer interstitieller Fibrose aufweisen [2]. Obwohl die mit einer Herzinsuffizienz verbundenen fibrotischen Umbauvorgänge in den Vorhöfen im Wesentlichen durch Angiotensin-II-abhängige Signalwege induziert werden, sind auch Angiotensin-II-unabhängige Signalwege von Bedeutung [6]. Der Transforming-growth-factor- β (TGF- β)-Signalweg sowie oxidativer Stress und Inflammation spielen hierbei eine wichtige Rolle. Die linksatrialen Fibrosegebiete sind bei Herzinsuffizienz nicht homogen verteilt. Insbesondere der Übergang von den Pulmonalvenen zum linken Vorhof und die posteriore Wand des linken Vorhofs sind hierfür Prädilektionsstellen [12]. Neben den strukturellen Veränderungen der Vorhöfe erhöht die bei Herzinsuffizienz vorhandene Vorhofdehnung auch die Ektopienergieung in den Pulmonalvenen [7]. Dies unterstreicht die besondere Bedeutung der Pulmonalvenen in der Initiierung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern auch bei

kurzgefasst

Eine Herzinsuffizienz führt über die neuroendokrine Aktivierung zu einer Fibrosierung der Vorhöfe. Dies begünstigt Auftreten und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern.

Therapie

● **Bedeutung der neuroendokrinen Blockade in der Prävention und Therapie von Vorhofflimmern**
Eine entscheidende Rolle bei der Prävention und Therapie von Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz kommt der Blockade der neuroendokrinen Aktivierung zu. Post-hoc-Analysen von großen Herzinsuffizienzstudien konnten zeigen, dass sich bei Patienten mit reduzierter systolischer Pumpfunktion die Häufigkeit des Neuauftritts von Vorhofflimmern durch ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten reduzieren lässt [1, 16, 31, 37, 49]. Auch durch Behandlung mit einem Betablocker lässt sich die Häufigkeit von Vorhofflimmern, das neu auftritt, reduzieren [34]. Der Stellenwert der neuroendokrinen Blockade in der Therapie von Vorhofflimmern ist prospektiv beim Menschen bisher nur in kleinen Studien an nicht herzinsuffizienten Patienten untersucht. Nach Kardioversion konnte durch eine Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems eine längere Zeit ein Sinusrhythmus erhalten werden [30, 47]. Aktuell läuft die im Rahmen des Kompetenznetzes Vorhofflimmern initiierte ANTIPAF(Angiotensin II Receptor Blocker in Paroxysmal Atrial Fibrillation)-Studie, in der geprüft wird, ob durch den AT $_1$ -Rezeptorblocker Olmesartan die Häufigkeit von paroxysmale Vorhofflimmern reduziert werden kann [20].

Tab. 1 CHADS $_2$ -Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern sowie empfohlene Therapie zur Schlaganfallprävention in Abhängigkeit vom Risikoprofil.

Chronische Herzinsuffizienz	1 Punkt
Hypertonie	1 Punkt
Alter > 75 Jahre	1 Punkt
Diabetes mellitus	1 Punkt
S $_2$ Schlaganfall oder TIA	2 Punkte
0 CHADS $_2$ Punkte	ASS ¹
1 CHADS $_2$ Punkt	ASS ¹ oder orale Antikoagulation ²
> 1 CHADS $_2$ Punkt	orale Antikoagulation ²
	¹ 81–325 mg/Tag; ² INR 2–3, Ziel 2,5
TIA = transitorische ischämische Attacke; ASS = Acetylsalicylsäure, INR = international normalized ratio.	

kurzgefasst

Der Blockade der neuroendokrinen Aktivierung kommt sowohl in der Prävention als auch in der Therapie von Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine entscheidende Bedeutung zu.

● **Orale Antikoagulation**

Die Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen muss auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung entschieden werden. Hierbei helfen Risikomodelle, mit denen sich die Wahrscheinlichkeit für thromboembolische Ereignisse berechnen lässt. Die Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie abhängig vom individuellen Risikoprofil entsprechend den Empfehlungen der internationalen kardiologischen Fachgesellschaften [17] sind in Tab. 1 dargestellt.

kurzgefasst

Zur Vermeidung von thromboembolischen Komplikationen sollte eine orale Antikoagulation auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

● **Rhythmus- oder Frequenzkontrolle**

Bei der Behandlung von Vorhofflimmern kann einerseits versucht werden, den Sinusrhythmus wiederherzustellen und zu erhalten (Rhythmuskontrolle). Hierfür stehen Kardioversion, membranwirksame Antiarrhythmika und die kathetergestützte oder operative Ablation von Vorhofflimmern zur Verfügung. Andererseits kann das Vorhofflimmern auch bestehen gelassen und die ventrikuläre Antwort kontrolliert werden (Frequenzkontrolle). Hierfür werden Betablocker, Digitalispräparate, Kalziumantagonisten und die AV-Knotenablation eingesetzt. Für die Mortalität konnte in mehreren randomisierten Studien keine Überlegenheit einer medikamentösen Rhythmuskontrolle gegenüber einer Frequenzkontrolle nachgewiesen werden (AFFIRM, RACE) [48, 50]. In diesen Studien waren Patienten mit Herzinsuffizienz allerdings unterrepräsentiert. In der AF-CHF-Studie (atrial fibrillation and congestive heart failure trial) wurden beide Therapiestrategien bei etwa 1400 Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht [41]. Bei der einen Hälfte wurde eine Rhythmuskontrolle, überwiegend mit Amiodaron, durchgeführt, bei der anderen Hälfte eine Frequenzkontrolle. Über 2/3 der eingeschlossenen Patienten hatten ein persistierendes Vorhofflimmern und über die Hälfte war vor Randomisierung bereits wegen Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz hospitalisiert. Obwohl die Prävalenz von Vorhofflimmern von 65 % im Frequenzkontrollarm auf 20 % im Rhythmuskontrollarm gesenkt werden konnte (Abb. 2), ergab sich weder im primären Studienendpunkt, der kardiovaskulären Mortalität, noch in den prädefinierten sekundären Endpunkten Gesamtmortalität, Verschlechterung der

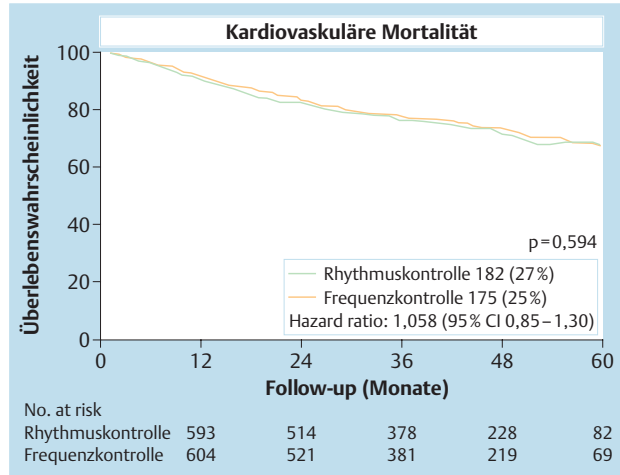


Abb. 3 Kardiovaskuläre Mortalität in der AF-CHF-Studie.

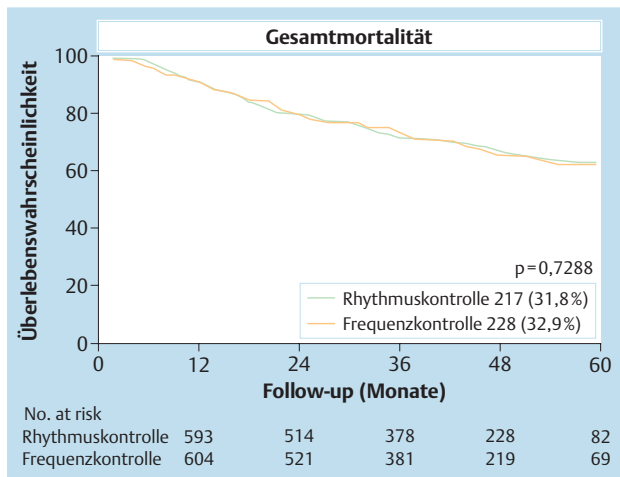


Abb. 4 Gesamtmortalität in der AF-CHF-Studie.

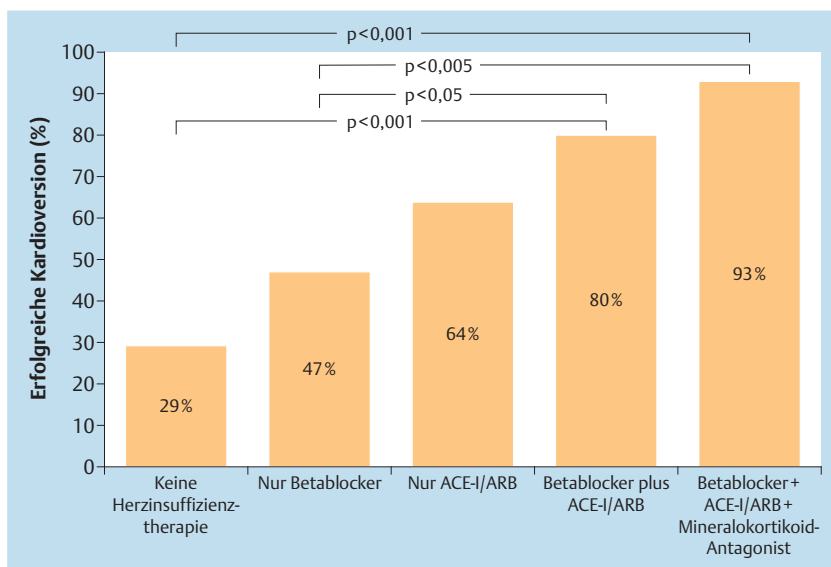


Abb. 5 Erfolgsraten einer elektrischen Kardioversion von Vorhofflimmern in Abhängigkeit von der Herzinsuffizienztherapie vor Kardioversion; ACE-I = ACE-Hemmer; ARB = Angiotensin-Rezeptor Blocker.

Herzinsuffizienz, Schlaganfälle und Hospitalisierungen über den Beobachtungszeitraum von im Mittel 37 Monaten ein signifikanter Unterschied (Abb. 3 und 4). Die Entscheidung, welche Therapieerfolg verfolgt werden soll, hängt somit entscheidend von der Symptomatik des Patienten ab. Bei Patienten, die trotz ausreichender Frequenzkontrolle symptomatisch bleiben, sollte eine Rhythmisierung erfolgen. Idealerweise sollte eine optimierte Herzinsuffizienzmedikation mit einem Betablocker, einem ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptor-Blocker sowie einem Aldosteronantagonisten bestehen [3] (Abb. 5). Neben der neuroendokrinen Blockade kommen zur Rhythmuskontrolle membranwirksame Antiarrhythmika zum Einsatz. Deren Einsatz insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz genau bedacht werden muss. Natriumkanal-Blocker wie Flecainid sind bei systolischer Dysfunktion, relevanter linksventrikulärer Hypertrophie sowie Myokardischämie kontraindiziert. Sotalol sollte aufgrund seiner proarrhythmischen Wirkung nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden [24]. Somit kommt, wie auch

von den internationalen kardiologischen Fachgesellschaften empfohlen [17], für Patienten mit Herzinsuffizienz nur Amiodaron in Frage. Dieses ist wiederum durch seine extrakardialen Wirkungen limitiert. Welche Rolle neu entwickelte Antiarrhythmika in der Behandlung von Vorhofflimmern in Zukunft spielen werden, bleibt abzuwarten.

kurzgefasst

Die medikamentöse Rhythmuskontrolle mit Amiodaron unterscheidet sich hinsichtlich der Prognose nicht von der Frequenzkontrolle. Die gewählte Therapiestrategie sollte sich primär nach der Symptomatik des Patienten richten.

● **Interventionelle Verfahren**

Die Katheterablation von Vorhofflimmern ist ein zunehmend eingesetztes und evaluiertes Verfahren [5]. In mehreren Fallserien konnte nachgewiesen werden, dass sich die Katheterablation auch bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion ohne relevant erhöhtes Risiko durchführen lässt. Die Erfolgsraten der Katheterablation sind dabei eher von der Dauer des

Vorhofflimmerns und dem Ausmaß der strukturellen und elektrophysiologischen Veränderungen der Vorhöfe abhängig als vom Vorliegen einer Herzinsuffizienz an sich [8, 19]. In einer Studie aus der Arbeitsgruppe von Haissaguerre [25] konnte durch eine Ablation bei 78 % der Patienten mit Herzinsuffizienz und 84 % der Patienten ohne Herzinsuffizienz über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten ein Sinusrhythmus erreicht werden. Sowohl in der Gruppe mit Herzinsuffizienz als auch in der Gruppe ohne Herzinsuffizienz waren zum Erreichen dieses Erfolges bei etwa der Hälfte der Patienten 2 Ablationsprozeduren notwendig. Durch die Ablation konnte eine deutliche Zunahme der Leistungsfähigkeit und der linksventrikulären Ejektionsfraktion erreicht werden. Zunehmende Bedeutung bekommt auch die operative Ablation von Vorhofflimmern. Besonders wenn sie zusätzlich zu anderen herzchirurgischen Eingriffen durchgeführt wird, lässt sie sich ohne relevante Verlängerung der Operationszeiten mit guten Ergebnissen durchführen [35, 44].

kurzgefasst

Bei Patienten, die trotz ausreichender Frequenzkontrolle symptomatisch bleiben und eine medikamentös antiarrhythmische Therapie nicht erfolgreich war, sollte eine Katheterablation von Vorhofflimmern erwogen werden.

Als Ultima ratio kommt bei Patienten, die weder rhythmuskontrollierbar noch medikamentös frequenzkontrollierbar sind, eine Ablation des AV-Knotens mit ventrikulärer Schrittmacherstimulation („ablate and pace“) in Frage. Zur Vermeidung einer weiteren Verschlechterung der Herzinsuffizienz aufgrund der nach AV-Knotenablation notwendigen chronischen rechtsventrikulären Stimulation [46], sollte bei diesen Patienten die Implantation eines biventrikulären Schrittmachersystems erwogen werden [4, 14, 17, 27, 28], sollte dafür nicht bereits primär eine Indikation bestehen [10]. Wichtig in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass Patienten mit Vorhofflimmern in den meisten Studien zur kardialen Resynchronisationstherapie entweder primär ausgeschlossen oder deutlich unterrepräsentiert waren. Um auch bei diesen Patienten eine erfolgreiche Resynchronisation durchführen zu können, ist unbedingt auf einen möglichst 100 %igen Stimulati-

onsanteil zu achten. Trotz moderner Stimulationsalgorithmen wird hierfür bei vielen Patienten mit Vorhofflimmern eine Ablation des AV-Knotens notwendig sein [18].

kurzgefasst

Eine AV-Knotenablation und Schrittmacherimplantation kommt bei nicht rhythmisierbaren und nicht frequenzkontrollierbaren Patienten als Ultima ratio in Frage. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz sollte die Implantation eines biventrikulären Schrittmachersystems erwogen werden.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkte in dem Beitrag erwähnt werden.

L.-H. Boldt, S. Rolf, R. Dietz, W. Haverkamp

Korrespondenz
Dr. med. Leif-Hendrik Boldt
Medizinische Klinik mit
Schwerpunkt Kardiologie
Charité
Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
eMail leif-hendrik.boldt@charite.de

Die Literatur zum Beitrag finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von BDIaktuell. Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 2349–2354). Alle Rechte vorbehalten.

● **Konsequenz für Klinik und Praxis**

- ▶ Herzinsuffizienz ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für Vorhofflimmern.
- ▶ Der neurohumoralen Blockade kommt eine entscheidende Bedeutung in der Prävention, aber auch in der Therapie von Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienz zu.
- ▶ Bezüglich Hospitalisationen und Mortalität unterscheiden sich eine Rhythmuskontrolle mit Amiodaron und eine Frequenzkontrolle nicht.
- ▶ Die Entscheidung zur Rhythmus- oder Frequenzkontrolle sollte sich nach der Symptomatik des Patienten richten. In der medikamentösen Rhythmuskontrolle kommt zurzeit überwiegend Amiodaron in Frage.
- ▶ Die Katheterablation wird auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz einen zunehmenden Stellenwert bekommen.

Diabetes mellitus

Orale Antidiabetika oder Insulin bei Typ-2-Diabetes – Welche Therapieoption eignet sich für welchen Patienten?

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronisch progrediente Erkrankung, der pathogenetisch Insulinresistenz und zunehmendes Betazellversagen zugrunde liegen. Während das Ausmaß der Insulinresistenz in der Regel nur mäßigen Schwankungen unterliegt, bedingt primär das progrediente Betazellversagen die Notwendigkeit der Therapieeskalation im Verlauf des Diabetes mellitus – in der Regel zunächst mit oralen Antidiabetika. Die Indikation zur Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes besteht dann, wenn die orale Therapie versagt, kann unter bestimmten Gegebenheiten aber auch Primärtherapie sein bzw. findet sich in den aktuellen Leitlinien bei Versagen unter Metformintherapie gleichberechtigt mit Sulfonylharnstoffen und Glitazonen auf der 2. Therapiestufe. Eine Behandlung mit Basalinsulin kombiniert mit oralen Antidiabetika ist eine mögliche Therapieoption für Patienten mit einer noch suffizienten Betazellrestfunktion. Geht die Betazellfunktion später weiter zurück, besteht die Möglichkeit zu einem Therapieregime aus Basalinsulin plus Bolusinjektion. Die Wahl des Regimes, des Insulintyps und des Therapieziels muss nach individuellen Kriterien, das heißt anhand des Blutzuckertagesprofils, des Alters, der Diabetesdauer, der Begleiterkrankungen, der persönlichen Fähigkeiten, der Lebensumstände, der Therapietreue und des individuellen Therapieziels getroffen werden.

Im Mittelpunkt der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 stehen ein Sekretionsdefizit für Insulin und die Insulinresistenz. Bereits vor der Manifestation des Vollbildes des Typ-2-Diabetes steigt das Risiko vor allem für makrovaskuläre und mikrovaskuläre Folgeschäden signifikant an [1], sodass das Behandlungskonzept abhängig vom Krankheitsstadium und von individuellen Gesichtspunkten optimiert werden muss [Abb. 1]. Neben kontinu-

ierlicher Antidiabetika mit Insulin bedeutet. Aber auch die frühe Umstellung auf eine intensiviertere Insulinmonotherapie kann im Rahmen des Therapiestufenschemas indiziert sein.

● **Individuelle Behandlungsführung, um die Zielwerte zu erreichen**
Die jeweilige Auswahl der Medikamente muss immer individuelle Gesichtspunkte berücksichtigen, sollte aber im Hinblick auf eine optimale

dere die Umstellung auf Insulin wird häufig zu lange herausgezögert: In Deutschland beträgt die durchschnittliche Diabeteslaufzeit bis zum Beginn einer Insulintherapie über 9 Jahre.

● **Alt bewährte und neue, innovative Strategien klug kombinieren**

Um die ehrgeizigen Therapieziele zu erreichen, ist es notwendig, bewährte effektive Behandlungsmaßnahmen mit den neuen Therapiemöglichkeiten in einer abgestuften Vorgehensweise klug zu kombinieren. Am Anfang stehen kontinuierliche Schulungsmaßnahmen, die eine Umstellung der Lebensführung hinsichtlich des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens des Patienten zum Ziel haben. Sollten sich damit die angestrebten Zielwerte innerhalb von 3 Monaten nicht erreichen lassen, ist es sinnvoll, einen Stufenplan der medikamentösen Therapieschritte zu entwickeln und die Dosierungsstrategien der Mono- und Kombinationstherapie zu verbessern.

● **Pathogenetisch orientierte Therapie**

Die Insulinresistenz und die Insulinsekretionsstörung sind die wesentlichen Elemente der Pathogenese des Typ-2-Diabetes. Dazu kommt eine gesteigerte hepatische Glukoseproduktion als Folge eines basalen Insulindefizits. Verschiedene orale Antidiabetika greifen an unterschiedlichen Stellen dieses pathogenetischen Geschehens ein. Während Metformin die Glukoseproduktion in der Leber hemmt und die Insulinsensitivität verbessert, stimulieren Sulfonylharnstoffe und Glinide die Insulinsekretion in der Bauchspeicheldrüse. Acarbose hemmt die α -Glukosidase und die Glukoseresorption im Darm. Die Insulinsensitivität wiederum lässt sich mithilfe von Glitazonen, sogenannten Insulinsensitizern, verbessern.

● **Metformin ist das Medikament der ersten Wahl**

Als erstes orales Antidiabetikum empfiehlt sich Metformin – insbesondere bei adipösen, nach neueren Ergebnissen auch bei normalgewichtigen Typ-2-Diabetikern, vor allem, wenn eine

Tab. 1 Therapieziele bei Diabetes mellitus.

nach (5)

Surrogatparameter	Zielwert
HbA _{1c}	< 6,5%
Nüchternblutglukose (präprandial)	80–120 mg/dl (4,4–6,7 mmol/l)
postprandiale Glukose	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)
LDL-Cholesterin	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
HDL-Cholesterin	> 45 mg/dl (> 1,2 mmol/l)
Triglyzeride	< 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l)
Blutdruck	< 130/80 mmHg
Albuminurie	< 20 mg/l

ausgeprägte Nüchternhyperglykämie besteht. Die aktuellen Leitlinien der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften [6] stellen Metformin bereits bei Diagnosestellung neben die übliche Lebensstilintervention auf die erste Behandlungsebene.

● **Einstieg in die Kombinationstherapie**

Ist die Blutzuckereinstellung unter einer Monotherapie trotz Dosisoptimierung suboptimal, empfiehlt sich eine Kombination von Metformin mit einem anderen oralen Antidiabetikum (z. B. Glinid, Glitazon), wodurch eine zusätzliche Reduktion des HbA_{1c}-Werts von circa 1-(2) % erreicht werden kann. Basalinsulin steht – gleichberechtigt neben Sulfonylharnstoffen und Glitazonen – auf derselben Therapiestufe und ist aufgrund der besseren Effektivität bei höheren HbA_{1c}-Ausgangswerten (> 8,5 %) zu bevorzugen.

● **Neue Behandlungsoptionen:**

Inkretinmimetika und -verstärker
Zwei neue innovative Substanzgruppen als Kombinationspartner von Metformin oder Glitazonen sind Inkretinmimetika bzw. Inkretinverstärker, welche die Insulinsekretion über die „intestinale Schiene“ fördern. Inkretinmimetika entfalten ähnliche Wirkungen wie das Inkretinhormon „Glucagon-like-peptid-1“ (GLP-1). Diese Substanzen steigern zum einen die Insulinsekretion, hemmen jedoch gleichzeitig die Sekretion von Glucagon, verlangsamen die Magenentleerung und zügeln den Appetit und damit die Kalorienaufnahme. Als Peptide müssen Inkretinmimetika 1-2-mal täglich subkutan injiziert werden (eine Dosisstufung ist nicht notwendig).

Exenatid (Byetta®) wurde als erstes Inkretinmimetikum im April 2007 zugelassen. Die Substanz verbessert die metabolische Kontrolle (HbA_{1c}-Reduktion) und vermindert gleichzeitig das Körpergewicht. Wichtig ist, dass unter der Therapie mit Exenatid keine Hypoglykämien auftreten können, da die Wirkung der Substanz auf die Insulinsekretion streng glukoseabhängig ist. Unerwünschte Effekte sind Übelkeit, Völlegefühl, gelegentlich auch Erbrechen und Diarrhöen. Das GLP-1-Analogon Liraglutid, wird derzeit in Phase-III-Studien (Zulassungsstudien) untersucht und wird voraussichtlich im nächsten Jahr für die klinische Anwendung zur Verfügung stehen. Dieses Inkretinmimetikum ist der Muttersubstanz GLP-1 noch ähnlicher als Exenatid, scheint seltener Übelkeit und Diarrhöen auszulösen und führt aufgrund des erwähnten Wirkmecha-

nismus ebenfalls nicht zu Hypoglykämien [7]. Ebenfalls über die Inkretine wirken die Hemmstoffe der Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Sie verhindern die rasche Inaktivierung unter anderem von GLP-1. Sitagliptin (Januvia®) wurde im April 2007 zugelassen, wird als Tablette 1-mal täglich verabreicht, verbessert die metabolische Kontrolle (Glukosekonzentration, HbA_{1c}-Wert) und erscheint aufgrund klinischer Studiendaten „gewichtsneutral“, ohne wesentliche Nebenwirkungen aufzuweisen. Seit Mai dieses Jahres steht mit Vildagliptin (Galvus®) ein weiterer DPP-4-Hemmer zur Verfügung, der 2-mal täglich eingenommen werden muss [8].

● **Inkretine: sinnvolles, pathophysiologisch orientiertes Behandlungskonzept**

Das bisherige Behandlungskonzept ist sinnvoll durch den Einsatz von Inkretinmimetika bzw. DPP-4-Inhibitoren zu ergänzen, wenn die Therapieziele mit einer Monotherapie mit Metformin bzw. einer Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika nicht erreicht werden können [5, 9, 10]. Insbesondere der Einsatz von Inkretinmimetika ist in dieser Situation vorteilhaft: Zum einen ist keine Dosisstufung notwendig, sodass sich der Behandlungsbeginn erheblich vereinfacht. Zudem ergibt auch eine Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Medikamenten keine Gefahr für Hypoglykämien, und eine Gewichtsreduktion – und damit eine Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils – ist ebenfalls möglich.

Auch Substanzen aus der Klasse der DPP-4-Inhibitoren eignen sich besonders als Ergänzung der Therapie mit Metformin oder Glitazonen. Sie heben sich von anderen insulinotropen Substanzen wie Sulfonylharnstoffen bzw. Gliniden zum einen dadurch ab, dass keine Hypoglykämiegefahr besteht (außer in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Gliniden). Zum anderen sind diese Wirkstoffe zumindest „gewichtsneutral“.

Der frühzeitige Beginn einer, wenn möglich mit oralen Antidiabetika kombinierten Insulintherapie – noch bevor sich eine ausgeprägte Dekompensation des Glukosestoffwechsels entwickelt –, hat den Vorteil, dass meist noch ein relativ geringer Bedarf an Insulin besteht. Dementsprechend muss die Insulindosis langsam angehoben werden bis die Zielwerte erreicht sind, um eine Überinsulinisierung und Gewichtszunahmen zu vermeiden.

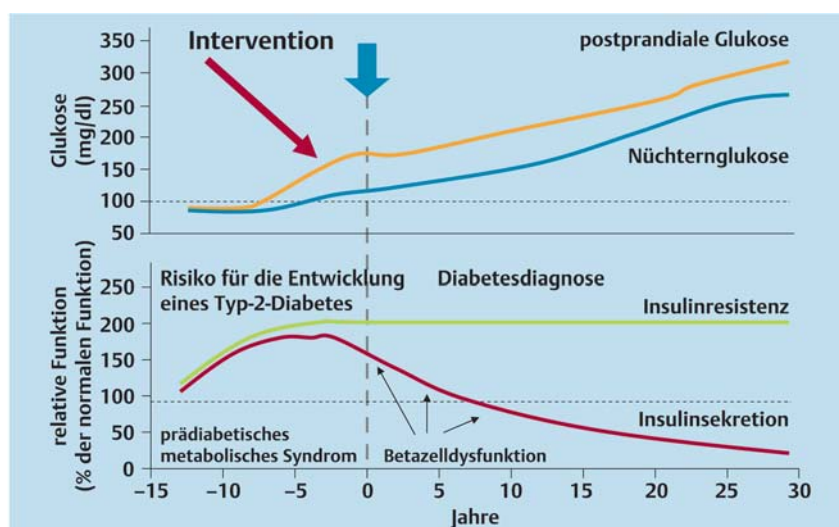


Abb. 1 Wann muss die Intervention beginnen? modifiziert nach Kendall DM, Bergenstal RM. International Diabetes Center, Minneapolis (Minnesota, USA).

ierlichen Schulungsmaßnahmen mit einer Umstellung der Lebensführung (Ernährungs- und Bewegungsverhalten) ist es sinnvoll, einen Stufenplan für die Therapie mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin zu entwickeln und die Dosierungsstrategien einzelner Substanzgruppen in der Mono- und Kombinationstherapie zu verbessern. Parallel zur Lebensstilintervention und einer Stabilisierung der Glukosestoffwechsellage sind eine normnahe Einstellung von Fettstoffwechsel und Blutdruck notwendig, um das Risiko dieser Patienten wirklich zu mindern. Insgesamt ist ein Paradigmenwechsel in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zwingend erforderlich: Neben der Implementation von Präventionsmaßnahmen ist eine frühe Diagnose und ein früher Therapiebeginn [Abb. 2] des Typ-2-Diabetes anzustreben. Die Behandlung muss aggressiver vorangetrieben werden, was eine frühe Kombination oraler Antidiabetika oder auch eine frühe Kombination

Gestaltung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eine effektive Stabilisierung der Stoffwechsellage mit einem HbA_{1c}-Zielwert von 6,5 % anstreben und im Rahmen einer multimodalen Behandlung alle Risikofaktoren berücksichtigen [2]. Im Gegensatz zu den aktuellen Ergebnissen einer kanadischen Studie zur Therapie des Typ-2-Diabetes [3], ist bei einer vorsichtigen, an Alter und Multimorbidität der Patienten orientierten Behandlungsführung mit einer individuellen Definition der Blutzuckerzielwerte eine effektive und sichere Therapie des Typ-2-Diabetes zu gewährleisten.

In Deutschland werden 27 % aller Diabetiker mit Insulin behandelt, dabei erhalten 16 % eine Insulinmonotherapie, 11 % nehmen zusätzlich orale Antidiabetika ein [4]. Dennoch sind die Blutzuckerwerte vieler dieser Patienten nur unzureichend eingestellt und erreichen nur selten die von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft empfohlenen Therapieziele [Tab. 1][5]. Insbeson-

● Zunehmendes Insulinsekretionsdefizit erfordert Insulinsubstitution

Mit zunehmendem Insulinsekretionsdefizit und zumeist fortbestehender Insulinresistenz ist eine Insulinsubstitution – abhängig von den individuellen Bedürfnissen – in Kombination mit oralen Antidiabetika durchzuführen. Eine konventionelle oder intensiviertere Insulintherapie ist auch indiziert, wenn die angestrebten Therapieziele mithilfe oraler Kombinationstherapien nicht erreicht werden können. Ist die Entscheidung für eine Insulintherapie gefallen, bestimmen die Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerte den Einsatz des Insulins.

- ▶ Erhöhte Nüchternblutzucker sind Folge eines basalen Insulindefizits und einer hierdurch gesteigerten hepatischen Glukoseproduktion. In dieser Situation ist der erste Ansatz der Insulintherapie die Gabe eines lang wirksamen Insulins mit ausreichender Insulinwirkung am Morgen (Bed-time-Insulin und basal unterstützte orale Therapie = BOT).
- ▶ Bei guten Nüchternblutzuckerwerten, jedoch erhöhten postprandialen Werten besteht ein Mangel an schnell sezernierbarem Insulin. In diesem Fall ist Gabe eines kurz wirksamen Insulins zum Frühstück und gegebenenfalls zu den anderen Mahlzeiten Mittel der Wahl (prandiale bzw. supplementäre Insulintherapie = SIT).

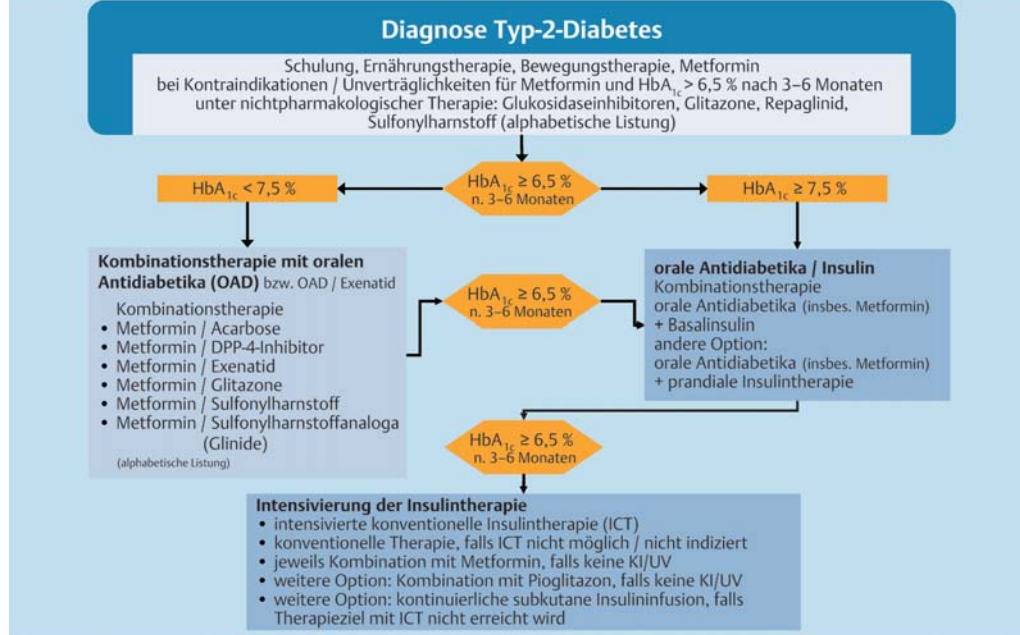


Abb. 2 Leitlinien zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes. KI = Kontraindikationen; UV = Unverträglichkeitsreaktionen modifiziert nach www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de

Um eine Überinsulinisierung durch die Insulinbehandlung zu vermeiden, die oftmals mit einer Gewichtszunahme einhergeht, muss die Insulindosis langsam angehoben werden. Andererseits jedoch ist es notwendig, die Dosierung konsequent (zumindest wöchentlich) so lange zu erhöhen, bis die Zielwerte erreicht sind.

● Vorteile einer Kombinationstherapie aus Insulin und oralen Antidiabetika

Die meisten Typ-2-Diabetiker profitieren von einer additiven Gabe des Insulins zur vorbestehenden oralen Therapie. Bei der Gabe eines lang wirksamen Insulins sollten bisher verabreichte orale Antidiabetika weit-

er gegeben werden. Besonders günstig ist dabei – unabhängig davon, ob eine basale, prandiale, intensiviertere oder auch konventionelle (2-mal Mischinsulin) Insulintherapie initiiert wird (siehe Kasten) – die Gabe von Metformin. Dieser Nutzen ist umso stärker ausgeprägt, je höher der Body-mass-Index des Patienten ist.

Die Vorteile der Kombination von oralen Antidiabetika mit Insulin sind eine meist bessere Stoffwechseleinstellung, eine geringere Gewichtszunahme, weniger Hypoglykämien, eine Einsparung an Insulin und häufig auch ein für den Patienten verständlicheres Therapiekonzept. Darüber hinaus sind die benötigten Insulinmengen häufig gering, wenn die Insulintherapie frühzeitig initiiert wird – also nicht dann, wenn bereits eine ausgeprägte Dekompensation des Glukosestoffwechsels mit deutlich erhöhten HbA_{1c}-Werten besteht. Mit den neuen kurz sowie lang wirksamen Insulinanaloga lassen sich bei signifikant besserer Stoffwechselkontrolle mit normnaher Einstellung der Blutzuckerwerte vermehrte Hypoglykämien oder eine ungünstige Gewichtsentwicklung signifikant vermindern: Dies gilt insbesondere für die basalunterstützte orale Therapie sowie die intensiviertere konventionelle Insulintherapie mit Insulinanaloga [13, 14, 15, 16].

● Individuelle Behandlungsstrategie ist erfolgreich

All diese Studiendaten weisen nicht darauf hin, dass eine nach den individuellen Bedürfnissen des Menschen mit Diabetes mellitus dosierte Insulinbehandlung nachteilige Effekte haben kann, insbesondere ließen sich in keiner Studie mögliche gefäßschädigende Wirkungen bestätigen. Auch die kritische Diskussion aller verfügbaren Untersuchungsergebnisse zum Einfluss der relativ neu verfügbaren Insulinanaloga hat bis heute keinen Hinweis auf schädigende Effekte (z. B. Entwicklung einer Retinopathie) ergeben. Somit ist der eindeutige Vorteil der Insulinbehandlung darin zu sehen, dass eine möglichst normnahe Blutzuckereinstellung vor allem die schwerwiegenden mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus reduziert bzw. sogar vermeidet – sowohl bei Menschen mit Typ-1- als auch im Beson-

deren bei Menschen mit Typ-2-Diabetes.

Neben der indirekten Wirkung des Insulins auf die Vermeidung kardiovaskulärer Folgeschäden, vermittelt durch die Reduktion der zu hohen Blutzuckerwerte und der Besserung des Lipidstatus, hat exogen zugeführtes Insulin auch direkte positive Auswirkungen auf die Gefäßwände. So wirkt Insulin anitnflammatorisch und antithrombotisch. Darüber hinaus stimuliert Insulin, wie auch Insulin glargin, die endothelabhängige Vasodilatation und fördert gleichzeitig die Ausreifung endothelialer Vorläuferzellen, die eine wichtige Rolle für die Gefäßregeneration bei koronarer Herzkrankheit spielen. Insulin glargin hat zudem einen Langzeiteffekt auf die Endothelfunktion von Diabetikern. Ob eine frühzeitige Gabe von Insulin glargin bei kardiovaskulären Risikopersonen (Alter > 50 Jahre) die Rate an kardiovaskulären Endpunkten senken kann, prüft derzeit eine Langzeitstudie mit über 12 000 Patienten. Erste Ergebnisse dieser Studie werden im nächsten Jahr erwartet.

● Fazit

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in der Behandlung des Typ-2-Diabetes ein Paradigmenwechsel stattgefunden hat. Unter Berücksichtigung einer optimalen Nutzen-Risiko-Analyse im Hinblick auf mikro- und vor allem makrovaskuläre Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 müssen Behandlungsmaßnahmen früher und aggressiver etabliert werden und der Einsatz einer Insulintherapie, additiv zu oralen Antidiabetika, bis hin zur intensivierten Insulintherapie möglichst frühzeitig geplant werden.

● Literatur

- 1 Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-2572
- 2 Gaede P, Lund-Anderson H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 580-591
- 3 Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545-2559
- 4 Hauner H. The costs of diabetes mellitus and its complications in Germany. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131:

- 5 Matthaer S, Haering HU. Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie 2008; 3:
- 6 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2008; 31: 173-175
- 7 Nauck MA. Inkretinmimetika und Insulinverstärker. Neue Diabetesmedikamente auf der Basis physiologischer insulinsekretionssteigernder Darmhormone. Der Diabetologe 2007; 3: 387-397
- 8 Nauck MA, Gallwitz B. DPP-4-Inhibitoren – ein neuer Ansatz in der Typ-2-Diabetes Therapie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag 2008
- 9 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2007. Diabetes Care 2007; 30:
- 10 Home P. Safety of very tight blood glucose control in typ 2 diabetes. BMJ 2008; 336: 458-459
- 11 Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 1269-1274
- 12 Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003; 26: 3080-3086
- 13 Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 1073-1084
- 14 Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 950-955
- 15 Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2007; 357: 1716-1737
- 16 Siegmund T, Weber S, Blankenfeld H, et al. Comparison of insulin glargine versus NPH insulin in people with type 2 diabetes mellitus under outpatient-clinic conditions for 18 months using a basal-bolus regimen with a rapid-acting insulin analogue as mealtime insulin. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007; 115: 349-353

Petra-Maria Schumm-Draeger, Thorsten Siegmund

Korrespondenz
Prof. Dr. Petra-Maria Schumm-Draeger
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie Klinikum Bogenhausen
Städtisches Klinikum München GmbH
Englschalkinger Straße 77
81925 München
e-Mail: petra-maria.schumm-draeger@kh-bogenhausen.de

Unterschiedliche „Insulinstrategien“

Bed-time-Insulin bzw. basal unterstützte orale Therapie

Eine Bed-time-Insulintherapie oder eine basal unterstützte orale Therapie (BOT) sollte mit einer Insulindosis von 8–10 Einheiten beginnen, wobei die Dosis alle 3–8 Tage gesteigert werden sollte. Der zu erwartende Gesamtinsulinbedarf liegt – abhängig vom Körpergewicht – in der Regel zwischen 0,2–0,4 E/kgKG. Bei der Gabe von NPH-Insulin (NPH = neutrales Protamin Hagedorn) ist im Gegensatz zu Basalinsulinanaloga (Insulin glargin, Insulin detemir) das erhöhte Risiko von nächtlichen Hypoglykämien zu beachten [11, 12]. Diese Therapieform ist jedoch nur erfolgreich, wenn die Nüchternzuckerwerte den Zielbereich erreichen. Bestehen erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte, muss prandial ein kurz wirksames Insulin hinzugefügt werden.

Prandiale supplementäre Insulintherapie

Eine prandiale supplementäre Insulintherapie (SIT) kann bei früher Insulinisierung mit einer Insulingabe zum Frühstück und/oder zur Hauptmahlzeit die Stoffwechsellage ausgleichen. Bei weiter fortgeschrittener Erkrankung oder schlechterer Stoffwechselsituation wird das kurz wirksame Insulin zu allen Mahlzeiten gegeben. Dabei empfehlen sich Insulindosen von 4–8 Einheiten pro Mahlzeit, wobei die Insulindosis zum Frühstück in der Regel 2–3-fach höher zu wählen ist.

Konventionelle Insulintherapie

Die konventionelle Insulintherapie ist charakterisiert durch die 1- oder 2-mal tägliche Gabe eines Mischinsulins. Allerdings ist sie häufig eine nicht ausreichend effektive Therapieform. Daher sollte sie nur bei Patienten mit einem weniger strengen Therapieziel (HbA_{1c} < 8 %) Einsatz finden. Bei diesem konventionellen Therapieansatz sind häufig Zwischenmahlzeiten notwendig, um die Gefahr von Hypoglykämien zu reduzieren.

Basis-Bolus-Therapie bzw. intensiviertere Insulintherapie

Die Zeitspanne, in der die isolierte Gabe eines lang wirksamen oder ausschließlich prandialen Insulins alleine ausreicht, ist begrenzt. Häufig ist bei der prandialen Insulintherapie zusätzlich ein Basalinsulin notwendig, um die Nüchternblutzuckerwerte in den Zielbereich zu bringen und dort zu halten. Andererseits benötigt man bei der Insulintherapie mit lang wirksamen Insulinen oft zusätzliche prandiale Gaben eines kurz wirksamen Insulins.

Aufgabe des lang wirksamen Basalinsulins in diesem Konzept der intensivierten Insulintherapie ist es, die gesteigerte hepatische Glukoneogenese zu hemmen und den mittleren Blutzuckerwert zu senken. Das kurz wirksame Insulin wiederum kann die gestörte erste Insulinsekretionsphase physiologisch ersetzen und die hepatische Produktion von Glukose bei den Mahlzeiten hemmen.

Schreitet die Abnahme der Betazellfunktion weiter fort, entsteht nicht nur ein früherer Bedarf an Basalinsulin, sondern auch an kurz wirksamem Insulin. Die intensiviertere Insulintherapie hat im Vergleich zur konventionellen Insulintherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes somit eindeutige Vorteile und lässt die Therapieziele bei hoher Flexibilität der Behandlung zuverlässig erreichen.

Der Artikel ist erstmals erschienen im Klinikarzt (Klinikarzt 2008; 37: 594–598). Alle Rechte vorbehalten.

Kasistik

Erfolgreiche Thrombolyse nach Schlaganfall bei einer 92-jährigen Patientin

Der Schlaganfall ist weltweit eine der führenden Ursachen für Mortalität und Behinderung. Die Richtlinien der Europäischen Schlaganfallorganisation (ESO) empfehlen die rasche Bildgebung mittels Computer- oder Magnetresonanztomographie und die Thrombolyse bei einzelnen Patienten über 80 Jahren; auch wenn letzteres außerhalb der europäischen Zulassung erfolgt (www.eso-stroke.org).

● Anamnese

Eine 92-jährige Frau wurde gegen 8 Uhr morgens von ihrer Haushaltshilfe im gewohnten guten Allgemeinzustand zu Hause angetroffen. Eine halbe Stunde später wurde eine halbseitige Lähmung links bemerkt. Die alarmierten Rettungssanitäter transportieren die Patientin unverzüglich in die Klinik.

● Klinische Befunde

In der Rettungsstelle wurde die Patientin vom dort tätigen Neurologen um 9:23 Uhr in Empfang genommen (stroke-to-door: 53 Minuten). Er bestätigte klinisch den Verdacht auf einen Schlaganfall woraufhin die Schlaganfall-Spezialstation (Stroke Unit) verständigt wurde. Die Patientin wies eine ausgeprägte Hemiparese links, einen Neglect für die linke Seite, eine Aphasie und Dysarthrie, eine Hemihypästhesie links und ein positives Zeichen nach Babinski links auf. Der „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS) der Patientin betrug zu diesem Zeitpunkt 10 Punkte. Bei der weiteren Untersuchung wurden postoperative Narben entdeckt, die auf eine mehr als 4 Wochen zurückliegende Hüftgelenk-Operation und eine weitaus ältere Knie-OP hinwiesen. Unauffälliges EKG (Puls 72 Schläge/Minute); Blutdruck 120/70 mm Hg; 61,5 Kg KG, Größe 1,60 cm, Gerinnungsparameter und Temperatur unauffällig.

Die Patientin wurde unverzüglich auf die Stroke Unit übernommen und mittels des auf Station vorhandenen 3 Tesla-MR-Tomographen von 10:02 Uhr bis 10:14 Uhr untersucht (door-to-MRI: 39 Minuten). Es bestand ein Verschluss der Arteria cerebri media (MCA) rechts. Die Diffusion war periventriculär rechts sowie im Kortex des rechten basalen Temporallappens eingeschränkt. Der in der Notfallsituation gelegte venöse Zugang erwies sich als inadäquat für eine MR-Perfusionsmessung. Es wurde die Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls im Versorgungsgebiet der MCA rechts gestellt.

● Therapie und Verlauf

Die Indikation zur systemischen Lyse wurde unter Abwägung eines 7 %-igen Risikos einer symptomatischen Blutung (sICH) versus einer zu erwartenden spontanen Verschlechterung bei MCA-Verschluss und ausgeprägtem neurologischen Defizit gestellt. Das kalendarische Alter spielte in Anbetracht des guten prämorbid

Gesundheitszustands der Patientin eine untergeordnete Rolle, zumal der MRT-Befund auch mit einem geringeren Alter vereinbar gewesen wäre. Es gab große Schwierigkeiten beim Legen zweier suffizienter venöser Zugänge, was dazu führte, dass eine sonst übliche sog. door-to-needle-Zeit von im Durchschnitt 60 Minuten (IQR 52,75 – 78,25 Min.; n = 24; Beobachtungszeitraum 4 Monate) überschritten wurde. Die systemische Fibrinolyse wurde nach Protokoll um 11:10 Uhr bei einem NIHSS von 18 Punkten mit 0,9 mg/kg Körpergewicht gewichtsadaptiert mit einem 5 ml-Bolus des rekombinanten Plasminogen Aktivators (rt-PA) begonnen. Danach folgte eine 1-stündige Infusion (stroke-to-needle: 160 Minuten; door-to-needle: 107 Minuten; MR-to-needle: 56 Minuten). In der ersten Stunde nach Beginn der i. v. Therapie kam es zu einer deutlichen klinischen Besserung. Die Patientin klatschte nun auf Aufforderung in die Hände, zeigte keine Absinktendenz im Arm- oder Beinvorhalteversuch und die Kommunikation war erheblich erleichtert. Um 17 Uhr lag der NIHSS bei 6 Punkten. Am 6. Tag nach Fibrinolyse konnte kein im NIHSS erfassbares Defizit mehr festgestellt werden.

Diskussion

● Magnetresonanztomographie (MRT) bei Schlaganfall

Bei unserer Patientin bot sich magnetresonanztomographisch das Bild eines kaum atrophierten Gehirns mit einer geringen Mikroangiopathie. Hinweise auf intrazerebrale Blutungen oder in der Vergangenheit abgelaufene Territorialinfarkte fanden sich nicht. Die time-of-flight-Sequenz zeigte einen Verschluss der MCA rechts. Auf Diffusions-gewichteten Aufnahmen war zentral im Versorgungsbereich der MCA ein periventriculär gelegener Infarkt kontrastreich abgrenzbar (siehe Abb. 1 a–c). Bei der Verlaufskontrolle zeigte sich 24 h nach Fibrinolyse eine Ausweitung des Infarktes, der auch kortikale Areale miteinbezog. Eine geringgradige hämorrhagische Transformation (Typ HI 1) war nachweisbar. Eine Rekanalisierung war eingetreten (siehe Abb. 1 d–f). Die abschließende MRT-Untersuchung vom 6. Tag nach Symptombeginn zeigte einen vollständigen Infarkt des Linsenkerns sowie die vorbekannten kortikalen Infarkte im frontalen Operculum und im lateralen Temporallappen.

Der Einsatz der MRT anstelle der vielerorts üblichen Computer-Tomographie (CT) führt bei einer Messzeit von 8–15 Min. zu einer geringen Zeitverzögerung. Diese kann aber in schwierigen Fällen aufgrund eines Zugewinns an wichtigen Informationen in Kauf genommen werden. In der Akutsituation beschränkt sich der Nutzen der CT auf den Ausschluss einer Blutung. Eine Infarktdarstellung gelingt häufig erst zu späteren Zeitpunkten. Im Gegensatz dazu hat die MRT eine Sensitivität von über 90 % [6]. Dies ist klinisch relevant, da eine hohe Dunkelziffer irrtümlich der Fibrinolyse zugeführter Patienten mit anderen Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden kann. Die Sensitivität und Spezifität für Blutungen ist mit der MRT im Vergleich zur CT mindestens gleichwertig, wenn nicht sogar überlegen [8, 5]. Ferner wird vermutet, dass mittels MRT das Risiko einer hämorrhagischen Transformation bei älteren Menschen abgeschätzt werden kann [12]. Bei unserer Patientin ergaben sich keine magnetresonanztomographischen Hinweise auf eine erhöhte Blutungsgefahr. Studien, die untersuchten, ob das bisher enge Zeitfenster mithilfe des magnetresonanztomographischen ‚Mismatch‘ (einem im Verhältnis zur Diffusionsstörung größeren Perfusionsdefizit, PDM) weiter ausgedehnt werden kann [9, 1, 3], lieferten ermutigende Ergebnisse. Alternativ zum Konzept des Missverhältnisses zwischen Diffusion und Perfusion wird derzeit das so genannte Clinical-Diffusion-Mismatch (CDM) diskutiert. Bei unserer Patientin gelang die Perfusionsmessung in der MRT nicht. Solche Patienten kommen laut der CDM-Hypothese für eine Lyse in Frage, wenn ihr NIHSS ≥ 8 und ihre Diffusions-Läsion ein Volumen von ≤ 25 mL beträgt [2]. Bei unserer Patientin lag ein solches Missverhältnis zwischen klinischem und MRT-Befund vor. Bisher wurde weder der Nutzen eines PDM noch eines CDM in randomisierten kontrollierten Studien bewiesen. Das etablierte 3-stündige [11] (jetzt durch die ECASS-3 Studie auf 4,5 h [7] erweiterte) Zeitfenster kann nicht durch die pathophysiologischen MR-Kriterien ersetzt werden. Vielmehr stützt die MRT in klinischen Grenzfällen Therapieentscheidungen, da mit ihr der Infarkt nachgewiesen und gefährdetes Gewebe identifiziert werden kann. Bei der 92-jährigen Patientin zeigte sich keine nennenswerte Atrophie, eine

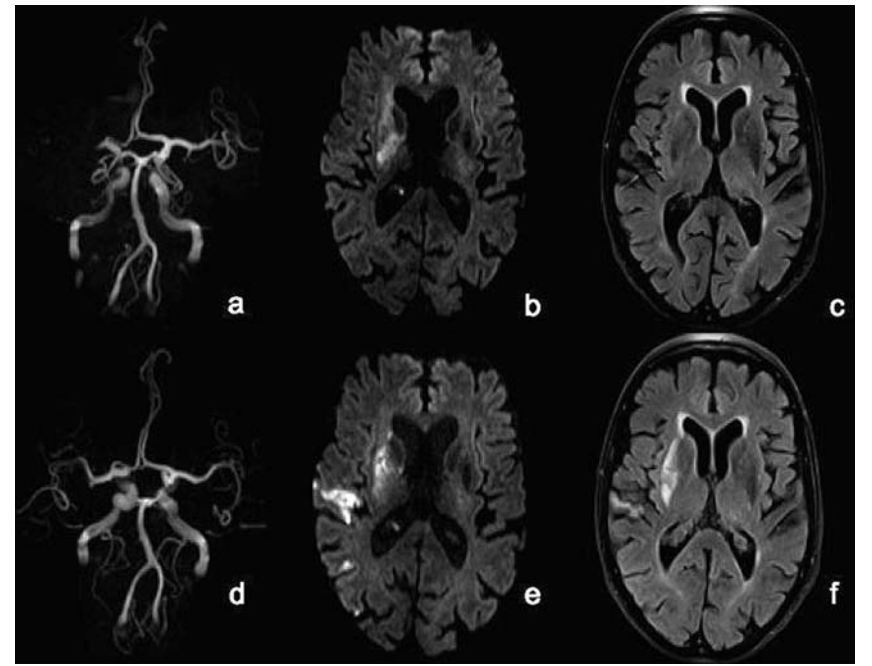


Abb. 1 MRT vor und nach Fibrinolyse. 2 h nach Beginn einer hochgradigen Hemiparese links wird ein Mediahauptstammverschluss rechts in der MRA nachgewiesen (a). Der rechte Linsenkern weist eine eingeschränkte Diffusion auf (b). Die FLAIR zeigt minimal ausgeprägte Zeichen einer Mikroangiopathie (c). 24 h nach Fibrinolyse ist die rechte MCA rekanalisiert (d). Ein Infarkt des rechten Linsenkerns und des parietalen Kortex ist auf Diffusions-gewichteten Aufnahmen (e) und in der FLAIR (f) gut abgrenzbar.

geringe Mikroangiopathie, ein ansonsten strukturell gesundes Hirn und keine Hinweise auf ein besonderes Blutungsrisiko.

● Fibrinolyse bei über 80-jährigen

Bei der beschriebenen 92-jährigen Patientin diskutierten wir kritisch, ob eine Behandlung mit rt-PA gerechtfertigt sei. Der Schlaganfall ist die häufigste Ursache bleibender Behinderung und derzeit ist rt-PA bis zu 3 h nach Symptombeginn das einzige zur systemischen Fibrinolyse zugelassene Medikament [11]. Aufgrund der neuen Datenlage wird die Erweiterung der Zulassung auf 4,5 Stunden erwartet [7]. Die Indikation wird wegen eines erhöhten Risikos für das Auftreten von symptomatischen Blutungen (sICH) strikt gehandhabt. In vielen Zentren gilt ein Alter des Patienten von unter 80 Jahren als Behandlungsvoraussetzung und älteren Patienten wird die Lysetherapie vorenthalten. Bei unserer 92-jährigen Patientin teilten wir jedoch die Auffassung der Autoren einer kanadischen Studie, die gezeigt hatte, dass das Risiko einer sICH bei über 80-jährigen im Vergleich zu unter 80-jährigen nicht erhöht ist [13]. Höheres Alter ist zwar ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes funktionelles Endergebnis mit [13, 4] und ohne Fibrinolyse. Dabei bleibt aber offen, ob eine Fibrinolyse mit altersspezifischen Vor- oder Nachteilen für über 80-jährige Patienten verbunden ist oder nicht [10].

In dem vorliegenden Fall erholte sich die Patientin innerhalb einer Woche nahezu vollständig. Sie feierte wenige

Monate nach Entlassung ihren 93. Geburtstag und wohnt wieder zuhause.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

M. Ebinger, G. J. Jungehülsing, M. Endres, J. B. Fiebach

Korrespondenz

Dr. med. Dr. phil. Martin Ebinger
Center for Stroke Research
Berlin (CSB)
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Neurologische Klinik
Campus Benjamin-Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel. 030/8445-2409
Fax 030/8445-3144
eMail martin.ebinger@charite.de

Die Literatur zum Beitrag finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von BDI aktuell. Der Beitrag ist (leicht verändert) erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 2559–2561). Alle Rechte vorbehalten.

● Konsequenz für Klinik und Praxis

- Die vorliegende Kasistik macht deutlich, dass in Einzelfällen die systemische Fibrinolyse auch bei weit über 80-jährigen Patienten mit Schlaganfall indiziert sein kann.
- Zum anderen erweist sich der Einsatz des MRT bei schwierigen Therapieentscheidungen als besonders hilfreich. Angesichts der Komplexität der Behandlung von Schlaganfällen sollte die Indikation von Neurologen mit entsprechender Erfahrung gestellt werden.

Neuropathologie

Beeinflussen B-Vitamine den Verlauf von Alzheimer?

In der Alzheimer Disease Cooperative Study (ADCS) untersuchte ein Konsortium amerikanischer Fachzentren die Effektivität der umstrittenen Vitamintherapie, die über eine Senkung des Homocysteinspiegels eine Krankheitsmodulation bewirken soll. *JAMA 2008; 300: 1819–1821*

Die Beobachtung erhöhter Homocysteinspiegel bei Patienten mit dementiellen Erkrankungen und ihre Bedeutung für neuropathologische Prozesse führten zu der Hoffnung, mit Reduktionstherapien eine positive Beeinflussung von Alzheimerverläufen zu erreichen. Eine Verminderung der Homocysteinspiegel gelingt einfach über die Gabe von Folsäure, Vitamin B6 und B12. Zahlreiche Voruntersuchungen bei Erkrankungen mit eingeschränkter kognitiver Funktion kamen zu uneinheitlichen Ergebnissen. Die ADCS untersuchte nun als multizentrische, randomisierte Placebostudie den Effekt der Nahrungsergänzung über 18 Monate. 409 Patienten nahmen an der Studie teil, die alle >50 Jahre alt waren, normale Vitaminspiegel hatten und beim Mini-Mental-State-Test Punktwerte zwischen 14 und 26 erreichten. Sie erhielten täglich 5 mg Folsäure, 1 mg Vitamin B12 und 25 mg Vitamin B6. Primärer Bewertungsmaßstab für einen Therapieerfolg waren

die Resultate im kognitiven Teil der Alzheimer-Disease-Assessment-Skala (ADAS-cog), mit der Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, Orientierung und praktische Fähigkeiten geprüft wurden. Ein positiver Effekt war definiert als Verlangsamung des dementiellen Abbaus im Vergleich zur Placebogruppe um mindestens 25 %.

85 % der Verum- und 82 % der Placebogruppe beendeten die Untersuchung. Die Gruppen waren hinsichtlich klinisch-demografischer Daten, Ausfallrate und vorbestehender Medikation vergleichbar. Erwartungsgemäß stiegen die Vitaminspiegel während der Therapie in der Verumgruppe an. Die Homocysteinspiegel sanken um 31 % (Placebogruppe 7–9 %). In der ADAS-cog und bei verschiedenen anderen kognitiven Tests hatte die Vitaminbehandlung nach 18 Monaten keinen Effekt ($p = 0,56$). Dieses Ergebnis bestätigte sich auch nach statistischer Berücksichtigung zahlreicher anderer Einflussfaktoren

(Alter, Genotyp u.s.w.). Insbesondere die Einbeziehung einer Vor- oder gleichzeitigen Behandlung mit Multivitaminpräparaten änderte die Resultate in beiden Gruppen nicht. Schwere Komplikationen, Todesfälle und Krankenhausaufenthalte traten in vergleichbarer Häufigkeit auf. Die Subanalyse der Nebenwirkungen ergab, dass Depressionen in der Verumgruppe häufiger vorkamen.

● **Fazit**

Die hochdosierte Vitaminsubstitution senkte den Homocysteinspiegel der Alzheimerpatienten effektiv. Der kognitive Abbau wurde dadurch aber nicht verlangsamt. Eine standardisierte Vitaminbehandlung kann für Alzheimer-Patienten deshalb nicht empfohlen werden, so die Autoren.

● **Kommentar zur Studie**

R. J. Clarke weist darauf hin, dass Patienten mit erhöhtem Homocysteinspiegel in der Framingham-Studie ein um den Faktor 2 erhöhtes Risiko für eine Demenz und M. Alzheimer hatten. Auch pathophysiologisch seien die zugrundeliegenden Mechanismen mit vermehrter Amyloidablagerung und Akkumulation von Tau-Protein gut erklärt. Eine den



In Deutschland leiden etwa eine Million Menschen an Alzheimer. Bei den 80–84-jährigen ist jeder Siebte und bei den über 90-jährigen jeder Dritte an Alzheimer erkrankt. (Foto: MEV).

Homocysteinspiegel reduzierende Behandlung mit Folsäure, Vitamin B6 und B12 sei dennoch nach den jetzt vorliegenden Daten, die die Resultate

kleinerer und kürzerer Untersuchungen bestätigten, nicht vertretbar. *JAMA 2008; 300: 1774–1183*

Dr. Susanne Krome

Impressum

BDI aktuell wird vom Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. herausgegeben und erscheint im Georg Thieme Verlag KG. Die Zeitung erscheint monatlich mit Doppelnummer im August/September. BDI-Mitglieder erhalten BDI aktuell im Rahmen ihres BDI-Mitgliedsbeitrags.

Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. • www.BDI.de • Schöne Aussicht 5, 65193 Wiesbaden • Tel.: 0611/181 33-0 • Fax: 0611/181 33-50 • E-Mail: info@BDI.de • Präsident: Dr. med. Wolfgang Wesiack • Geschäftsführer: RA Helge Rühl

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York • www.thieme.de • Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart • Tel.: 0711/8931-0, Fax: 0711/8931-235 • E-Mail: BDI-aktuell@thieme.de

Redaktion:

Chefredakteur: Dr. med. Hans-Friedrich Spies (HFS), V.i.S.d.P. • Redaktion (Mantelteil): Dr. med. Stefanie Conrads (SC) • Layout-Entwurf (Mantelteil): Michael Zimmermann • Herstellung, Layout und Layoutentwurf (Kongresse & Services): Andrea Hartmann • Redaktion und Layout (Kongresse & Services): Sabine Kloos • Druck: L.N. Schaffrath, Marktweg 42–50, 47608 Geldern

Weitere Mitarbeiter und Autoren dieser Ausgabe: Klaus Schmidt (KS) sowie die namentlich unter den Artikeln genannten Autorinnen und Autoren

Anzeigenverwaltung/-leitung: Manfred Marggraf, pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Tel.: 0711/8931-464, Fax: 0711/8931-470, E-Mail: manfred.marggraf@pharmedia.de • Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 6.

Kleinanzeigen schicken Sie bitte an die BDI-Geschäftsstelle (Adresse s.o.) oder an rbornemann@bdi.de

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass die Autoren und der Verlag große Sorgfalt daran verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitung entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitung abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen. Geschützte Warennamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Copyright: Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

LA-MED Mitglied der Arbeitsgemeinschaft
geprüft 2008 LA-MED Kommunikationsforschung
im Gesundheitswesen e. V.

Mitglied der Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e. V.

Pneumologie – Infektionsepidemiologie

Neuer Pneumonieerreger von klinischer Relevanz

Das humane Metapneumovirus (HMPV), erstmals 2001 beschrieben, weist eine ähnlich hohe jährliche Prävalenz auf wie das respiratorische Synzytial-Virus (RSV) und eine etwa doppelt so hohe wie das Influenza-A-Virus. Das konnten nun Walsh et al. anhand einer prospektiven Kohortenstudie zeigen. *Arch Intern Med. 2008; 168: 2489–2496*

In 4 aufeinanderfolgenden Wintern (1999–2003) wurden 1439 Personen in 3 Kohorten untersucht: junge Erwachsene (19–40 Jahre), gesunde ältere Menschen (> 65 Jahre) und Menschen über 65 Jahren mit Risikofaktoren wie chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) oder dekompensierter Herzinsuffizienz. Jeweils zwischen dem 15. November und dem 15. April wurden Blut- und Sputumproben gewonnen. Am Anfang standen eine Anamnese und eine Untersuchung der Atemwege, während der Saison wurde jede Veränderung des klinischen Status registriert. Im Falle positiver Labortests oder Symptomatik wurden eine serologische Verlaufskontrolle 4–6 Wochen später gewonnen, zusätzlich bei allen Stu-

dienteilnehmern 6 Wochen nach Ende der Studienperiode. Diesen 3 Kohorten von ambulanten Freiwilligen wurde im gleichen Zeitraum eine Kohorte von 1386 wegen Atemwegssymptomatik in ein Krankenhaus eingewiesenen Patienten gegenübergestellt. In allen Kohorten wurden auch Infektionen mit Influenza A und RSV untersucht. Bei den jungen Patienten schwankte die HMPV-Infektionsrate über die Jahre zwischen 4,3 % und 10,6 %, bei den gesunden Älteren zwischen 2,2 % und 6,4 %, bei den älteren Menschen mit Risikofaktoren 2,9 % und 8,6 %, bei den wegen respiratorischer Symptomatik Hospitalisierten zwischen 4,4 % und 13,2 %. Bei den Freiwilligen waren mit 38,8 % klinisch asymptomatische Infektio-

nen häufig. Von den Hospitalisierten mit HMPV-Nachweis waren 12 % intensivpflichtig, 11 % benötigten mechanische Beatmung.

● **Fazit**

Das HMPV hat in allen Altersgruppen ähnlich hohe klinische Relevanz, auch hinsichtlich stationärer Therapiebedürftigkeit, wie das Influenza-A-Virus und RSV, die Symptomatik unterscheidet sich dabei kaum. Beim HMPV kommen jedoch deutlich mehr klinisch stumm verlaufende Infektionen vor. Die Autoren regen Anstrengungen an, einen Impfstoff für Hochrisikopatienten zu entwickeln.

Dr. Peter Pommer

Die Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 2309, sowie Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 62). Alle Rechte vorbehalten.

– Anzeige –

Notfall-Defibrillator
AED + Monitoring Kombisystem
statt 4460 € nur **1499 € + MWSt.**
Tel. 0800-111 0 511 tägl. 8-22h
www.herzmedica.de

Onkologie – Pneumologie

Pulmonale Vernarbung: Lungenkrebsrisiko erhöht

Lungenkarzinome treten häufig in unmittelbarer Nähe pulmonaler Narben auf. Dies lässt die Spekulation zu, derartige Vernarbungen induzierten die Karzinomentstehung. Jedoch ist auch der Umkehrschluss möglich – die bisherige Datenlage legte die Kausalität nicht eindeutig fest. Yu et al. beleuchteten die Zusammenhänge in einer großen Kohortenanalyse.

Arch Intern Med 2008; 168: 2326–2332

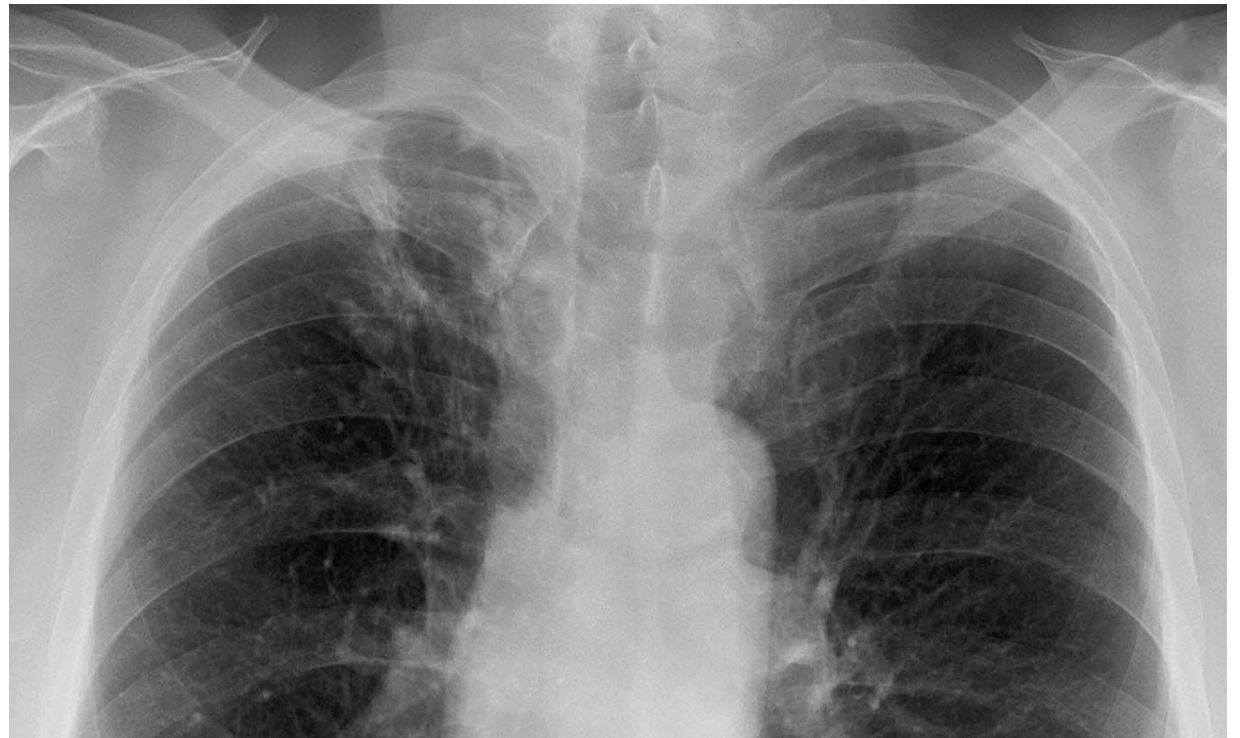
Am „Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial“ beteiligten sich 154 942 gesunde Teilnehmer im Alter zwischen 55 und 74 Jahren. Randomisiert wurden sie entweder regelgerecht betreut oder unterzogen sich einmal jährlich einer umfassenden Krebsvorsorgeuntersuchung. Die Analyse der Autoren berücksichtigte Daten von 66 863 nicht krebserkrankten Teilnehmern, von denen eine Röntgenaufnahme der Brust zu Studienbeginn vorlag und die über 12 Jahre beobachtet worden waren. Als klinisches Ergebnis betrachteten die Forscher das Auftreten eines Lungenkarzinoms nach Feststellung einer pulmonalen Vernarbung.

Bei 5041 Teilnehmern (7,5 %) wurden zu Studienbeginn röntgenologisch pulmonale Vernarbungen nachgewie-

sen, 809 erkrankten an einem Lungenkarzinom. 15 % der Karzinompatienten hatten in der Basisuntersuchung pulmonale Narben. Nach Korrektur um Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft und Tabakkonsum ergab sich kein Anstieg des kontralateralen Erkrankungsrisikos (Hazard Ratio [HR] 0,9), jedoch eine Hazard Ratio von 1,8 für die Ausbildung eines ipsilateralen Karzinoms. Dieses Risiko blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum hoch mit intervallspezifischen HR von 1,6, 2,0, 2,1 und 1,7 für die Jahre 0,01–2,0, 2,01–4,00, 4,01–6,00 und 6,01–12,00.

● **Fazit**

Patienten mit pulmonalen Vernarbungen haben ein signifikant erhöhtes Risiko, ipsilateral, nicht kontralateral, ein Lungenkarzinom zu erlei-



Bei pulmonaler Vernarbung ist das Risiko, dass im gleichen Lungenflügel ein Tumor entsteht, signifikant erhöht. Die Abbildung zeigt den Röntgen-Thoraxbefund eines älteren Patienten, bei dem eine schwere Pneumonie abgelaufen sein muss und ein großes Narbenfeld hinterlassen hat. (Bild: Radiologie – Vom Fall zur Diagnose. J. Oestmann, Georg Thieme Verlag 2005)

den, und zwar über einen Zeitraum von mindestens 12 Jahren. Diese Beobachtungen unterstützten die Annahme, dass pulmonale Narben und örtlich begrenzte Entzündungen der Entstehung des Lungenkarzinoms Vorschub leisten, so die Autoren. Künftige Untersuchungen müssten zeigen, ob Patienten mit pulmonalen Vernarbungen von einer klinischen Überwachung profitieren, die auf die

Früherkennung eines entstehenden Lungenkarzinoms zielt.

● **Kommentar zur Studie**

Auch der Kommentator S. Weitzmann fragt nach Präventionsmöglichkeiten. Er führt mit Verweis auf die Literatur aus, dass bisher keine quasi nebenwirkungsfreien Chemotherapeutika verfügbar seien, die von Gesunden prophylaktisch langfristig

genutzt werden könnten. Allerdings seien kürzlich erschienene Screening-Studien an Patienten mit erhöhtem Lungenkrebsrisiko durchaus ermutigend. Seiner Ansicht nach könnten unter Umständen auch Patienten mit pulmonalen Vernarbungen hiervon profitieren.

Arch Intern Med 2008; 168: 2332

Ines Schulz-Hanke

Gastroenterologie

H.-pylori-Eradikation verhindert Karzinomneubildung

Der Zusammenhang zwischen einer Helicobacter-pylori-Infektion und der Entstehung eines Magenkarzinoms ist in epidemiologischen Studien und Tierversuchen zwar belegt, wird in anderen Studien jedoch kontrovers diskutiert. K. Fukase et al. untersuchten nun den prophylaktischen Effekt einer H.-pylori-Eradikation auf die Entstehung eines metachronen Magenkarzinoms nach endoskopischer Resektion eines Magenfrühkarzinoms.

Lancet 2008; 372: 392–397

An der multizentrischen, offenen Studie nahmen 544 Patienten mit Magenfrühkarzinom teil. Bei ihnen wurde entweder die Erstdiagnose mit bevorstehender endoskopischer Resektion gestellt, oder sie befanden

sich in der Verlaufskontrolle nach endoskopischer Resektion. Sie wurden randomisiert einer Verumgruppe mit H.-pylori-Eradikation (n = 272) oder einer Kontrollgruppe (n = 272) zuge-

teilt. Die antibiotisch behandelte H.-pylori-Gruppe erhielt eine Woche 2-mal täglich 30 mg Lansoprazol, 750 mg Amoxicillin und 200 mg Clarithromycin; die Kontrollgruppe erhielt die Standardbehandlung, jedoch keine antibiotische Therapie. Die Patienten wurden 6, 12, 24 und 36 Monate nach Einschluss endoskopisch untersucht, um festzustellen, ob sich ein metachrones Magenkarzinom entwickelt hatte (primärer Endpunkt). Hierbei handelt es sich um einen an anderer Stelle des Magens neu entstandenen Krebs nach vorausgegangener endoskopischer Resektion des ursprünglichen Karzinoms.

Nach 3 Jahren stellte sich heraus, dass sich bei 9 Patienten der H.-pylori-Gruppe und bei 24 Patienten der Kontrollgruppe ein metachrones Magenkarzinom entwickelt hatte. Insgesamt verringerte sich das Risiko in der Verumgruppe um etwa zwei Drittel (Odds Ratio 0,353; 95%-KI 0,161–0,775; p=0,009) gegenüber der Kontrollgruppe. In der Eradikationsgruppe hatten 19 Patienten (7%) eine Diarrhoe und 32 (12%) weichen Stuhl.



Endoskopischer Befund eines Magenkarzinoms. Eine Eradikation von Helicobacter pylori scheint bei vorbelasteten Patienten einen prophylaktischen Effekt für die Entwicklung eines Magenkarzinoms zu haben. (Bild: Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose, Band 2. K. Seitz et al. Georg Thieme Verlag KG 2008).

● **Fazit**

Die prophylaktische H.-pylori-Eradikation nach endoskopischer Resektion eines Magenfrühkarzinoms und somit bei vorbelasteten Patienten trägt dazu bei, die Entwicklung eines metachronen Magenkarzinoms zu verhindern, so die Autoren.

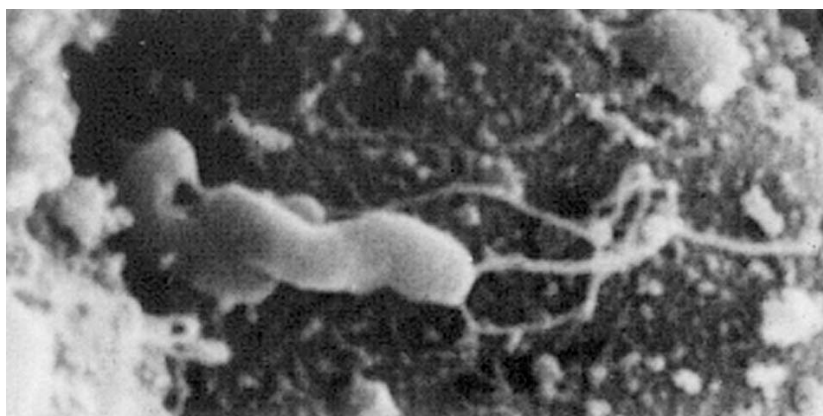
● **Kommentar zur Studie**

Diese Studie belegt die kausale Rolle von H. pylori bei der Entstehung des Magenkarzinoms. Daher sollte in allen

Ländern mit hohem Vorkommen von Magenkrebs eine H.-pylori-Eradikation empfohlen werden, so der Kommentar von N. Talley von der Mayo Clinic in Jacksonville/Florida. Lancet 2008; 372:350–351

Dr. med. Nasser Semmo

Die Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 61 sowie Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 1877). Alle Rechte vorbehalten.



Elektronenmikroskopische Aufnahme von Helicobacter pylori (Bild: Gastroenterologie. JF Riemann et al. Georg Thieme Verlag KG 2008).