

Klinischer Fortschritt

Kardiologie 2009

- Was ist neu?**
- ▶ **Vorhofflimmern:** Neue medikamentöse Therapiealternativen?
 - ▶ **Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion:** Behandlung bleibt empirisch.
 - ▶ **Chronische systolische Herzinsuffizienz:** Bewegung ist gut.
 - ▶ **Kardiovaskuläre Ereignisse unter Clopidogrel:** Genpolymorphismus identifiziert.
 - ▶ **Statin-Therapie zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse:** Muss die Indikation geändert werden?

Vorhofflimmern: Neue medikamentöse Therapiealternativen?

Bei der Therapie von Vorhofflimmern bestehen grundsätzlich 2 Strategien: Entweder Vorhofflimmern akzeptieren und die Herzfrequenz kontrollieren (Frequenzkontrolle) oder die Arrhythmie in den Sinusrhythmus konvertieren und diesen stabilisieren (Rhythmuskontrolle). Während bei Patienten ohne Herzinsuffizienz seit mehreren Jahren belegt ist, dass zwischen der Rhythmus- und Frequenzkontrolle kein prognostischer Unterschied besteht, wurde aufgrund hämodynamischer Überlegungen spekuliert, dass Patienten mit Herzinsuffizienz von der Erhaltung eines Sinusrhythmus profitieren könnten. In der AF-CHF-Studie fand sich jedoch bei 1376 Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter Pumpfunktion (EF < 35 %) ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der kardiovaskulären Todesrate, Schlaganfällen oder einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz im randomisierten Vergleich zwischen beiden Therapieoptionen (Abb. 1; [11]). Trotzdem ist es gerade bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern häufig sinnvoll und erforderlich, einen Sinusrhythmus wieder herzustellen und zu erhalten. Das bisher effektivste Medikament zur Erhaltung des Sinusrhythmus ist Amiodaron. Der Einsatz von Amiodaron ist jedoch häufig aufgrund von Nebenwirkungen eingeschränkt. Als potenzielle Alternative verminderte Dronedaron im Vergleich zu Placebo in 2 Studien signifikant Rezidive von Vorhofflimmern. Bei Patienten mit schwerer symptomatischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III und IV führte Dronedaron jedoch zu einer Übersterblichkeit. Jetzt liegt mit ATHENA eine neue randomisierte Untersuchung bei 4628 Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern und -flattern vor, in der Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium IV oder vorausgegangener Dekompensation in den letzten 4 Wochen ausgeschlossen wurden [5]. Der primäre kombinierte Endpunkt aus erster Hospitalisation wegen eines kardiovaskulären Ereignisses oder Tod trat in der Dronedarongruppe (2x 400 mg pro Tag) im Verlauf von 21 ± 5 Monaten signifikant seltener als in der Placebogruppe auf (relative Risikoreduktion 24 %, absolute Risikoreduktion 7,5 %). Dronedaron wurde wegen Bradykardien,

einer QT-Verlängerung, einem Anstieg der Retentionswerte oder gastrointestinaler Nebenwirkungen häufiger als Placebo abgesetzt. Schilddrüsenveränderungen und pulmonale Symptome, unerwünschte Wirkungen, die den Einsatz von Amiodaron limitieren, waren unter Dronedaron im Vergleich zu Placebo nicht signifikant unterschiedlich. Hiermit liegt somit erstmalig eine Studie zu Antiarrhythmika vor, die kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich kardiovaskulärer Todesfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern mindert. Die Hoffnung, dass die Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) durch eine günstige Beeinflussung des atrialen Remodeling Rezidive von Vorhofflimmern vermindern kann, wurde hingegen in der GISSI-AF-Studie enttäuscht [3]. In dieser randomisierten prospektiven Analyse konnte der AT1-Antagonist Valsartan bei 1442 Patienten im Vergleich zu Placebo die Häufigkeit von Vorhofflimmern nicht senken. Bei Patienten ohne Myokardhypertrophie und ohne Herzinsuffizienz scheint somit die RAS-Blockade nicht effektiv zur Therapie bzw. Prävention von Vorhofflimmern. Eine wesentliche klinische Relevanz bei Patienten mit Vorhofflimmern hat zudem die Verhinderung thromboembolischer Ereignisse. Bei erhöhtem Risiko für einen Schlaganfall ist die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten indiziert. Einige Patienten weisen jedoch Kontraindikationen für eine systemische Antikoagulation auf. Bei einem entsprechenden Patientenkollektiv wurde in der ACTIVE-Studie analysiert, ob die Kombination aus Clopidogrel (75 mg) zusätzlich zu Aspirin das Risiko für einen Schlaganfall, Myokardinfarkt und vaskulären Tod mindern kann [2]. Innerhalb von 3,6 Jahren fand sich zwar eine Abnahme dieses primären Endpunktes um absolut 0,8 % pro Jahr, besonders durch eine Reduktion der Schlaganfälle. Dies trat jedoch auf Kosten einer signifikant erhöhten Häufigkeit schwerer Blutungen von 0,7 % pro Jahr auf.

Klinische Relevanz

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und systolischer Herzinsuffizienz kann eine Rhythmuskontrolle die Rate kardiovaskulärer Todesfälle nicht mindern und ist somit nicht routinemäßig indiziert. Dronedaron (400 mg 2x pro Tag) scheint bei

Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern ohne dekompensierte bzw. schwere systolische Herzinsuffizienz eine sichere Alternative zu Amiodaron darzustellen. Die Blockade des RAS zur Therapie oder Prävention von Vorhofflimmern ist bei Patienten ohne Myokardhypertrophie oder Herzinsuffizienz nicht indiziert. Unter Abwägung des Blutungs- und Thromboembolie-Risikos hat die zusätzliche Gabe von Clopidogrel im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Aspirin bei Patienten mit Vorhofflimmern, die nicht systemisch antikoaguliert werden können, keinen Vorteil.

Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion: Behandlung bleibt empirisch

Fast 50 % aller Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz haben eine erhaltene systolische Ejektionsfraktion von mindestens 45 %. Da ein Großteil dieser Patienten eine arterielle Hypertonie haben und eine Myokardhypertrophie aufweisen, wurde viel Hoffnung in die Therapie mit Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) gesetzt, da diese Substanzen zu einer Regression der Myokardhypertrophie führen. Bisherige Studien (CHARM-Preserved, PEP-CHF) konnten jedoch keine Effektivität einer Therapie mit ACE-Hemmer oder AT1-Antagonist belegen. Mit I-PRESERVE liegt nun die 3. Studie zur Blockade des RAS in diesem Patientenkollektiv vor [6]. Bei 4128 Patienten über 60 Jahren im NYHA-Stadium II bis IV bei einer Ejektionsfraktion > 45 % wurde randomisiert Irbesartan 300 mg mit Placebo verglichen. Auch in dieser Studie konnte nach einem mittleren Beobachtungsintervall von 49,5 Monaten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Todesrate, Myokardinfarkthäufig-

keit, Schlaganfälle sowie Hospitalisationen wegen einer Herzinsuffizienz dokumentiert werden.

Klinische Relevanz

Es liegen weiterhin keine Studien vor, die eine Prognoseverbesserung bei herzinsuffizienten Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion belegen. Die Therapie dieser Patienten bleibt empirisch (Info 1).

Chronische systolische Herzinsuffizienz: Bewegung ist gut

Entsprechend kleiner Studien wurde in Therapieleitlinien zur Behandlung von Patienten mit chronischer stabiler Herzinsuffizienz ein moderates Belastungstraining empfohlen. In der HF-ACTION-Studie wurde nun erstmals randomisiert bei 2331 medikamentös optimal therapierten herzinsuffizienten Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion der Effekt eines aeroben Trainings auf die Gesamtsterblichkeit und Hospitalisationsrate analysiert [8]. Die Patienten erhielten 36 betreute Übungseinheiten gefolgt von einem häuslichen Training (5x pro Woche 40 Min. bei einer Herzfrequenz von 60 – 70 % der Herzfrequenzreserve). Der primäre Endpunkt wurde in der Interventionsgruppe nur tendenziell, nicht signifikant reduziert. Das Belastungstraining war aber sicher und führte zu einer Steigerung der Belastungskapazität.

Klinische Relevanz

Ein aerobes Belastungstraining sollte Patienten mit stabiler systolischer Herzinsuffizienz empfohlen werden, da es sicher ist und zu einer Besserung der Belastungskapazität und damit häufig auch der Lebensqualität führt, ohne jedoch die Prognose zu beeinflussen.

Info 1

Empirische Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz bei erhaltener LVEF

- Diuretika bei Symptomen und Zeichen einer Flüssigkeitsretention
- Adäquate Behandlung einer arteriellen Hypertonie und Myokardischämie
- Als Antihypertensiva der ersten Wahl sollten ACE-Hemmer und/oder AT1-Rezeptorantagonisten erwogen werden
- Herzfrequenzkontrolle bei tachysystolischem Vorhofflimmern mit Beta-Blockern, Verapamil und/oder Herzglykosiden

Kardiovaskuläre Ereignisse unter Clopidogrel: Genpolymorphismus identifiziert

Clopidogrel und niedrig dosierte Acetylsalicylsäure werden häufig als Kombinationstherapie zur Vermeidung kardiovaskulärer Komplikationen eingesetzt. Trotzdem treten bei Patienten unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung thrombotische Ereignisse auf. Dieses Behandlungsversagen, häufig als Resistenz bezeichnet, basiert unter anderem auf Einnahmefehlern, unzureichender Medikamentendosierung oder Medikamenteninteraktionen. Seit längerem wird zudem ein genetisch variables Ansprechen auf Clopidogrel diskutiert. In 3 unabhängigen Studien bei unterschiedlichen Patientenkollektiven wurde jetzt belegt, dass diese genetische Varianz in einem Enzym zu finden ist, das für die Metabolisierung des Medikaments verantwortlich ist [1, 7, 12]. Clopidogrel ist ein „Prodrug“, das hepatisch durch Cytochrom P450 aktiviert werden muss. Übereinstimmend zeigte sich bei mehr als 2200 Patienten nach akutem Myokardinfarkt, etwa 1500 Patienten mit akutem Koronarsyndrom sowie einer besonders jungen Population (< 45 Jahre) nach Myokardinfarkt, dass eine genetische Variante mit einer Funktionsminderung des CYP2C19 mit niedrigeren Spiegeln aktiver Clopidogrelmetaboliten, einer verminderten Plättchenaggregationshemmung und ganz entscheidend einer erhöhten Rate von Tod, Myokardinfarkt und koronaren Revaskularisationen assoziiert ist. Bei Trägern einer besonderen genetischen Variante (CYP2C19*2) fand sich zudem eine erhöhte Rate von Stentthrombosen. Bisher liegen noch keine prospektiven Studien vor, die untersuchen haben, ob die Prognose entsprechender Genträger durch eine erhöhte Dosis von Clopidogrel oder andere Plättchenaggregationshemmer wie beispielsweise Prasugrel verbessert werden kann.

Klinische Relevanz

Ein Funktionsverlust des CYP2C19-Enzyms ist mit einem gestörten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Ansprechen auf Clopidogrel und einer erhöhten Rate kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert. Bis zum Vorliegen pro-

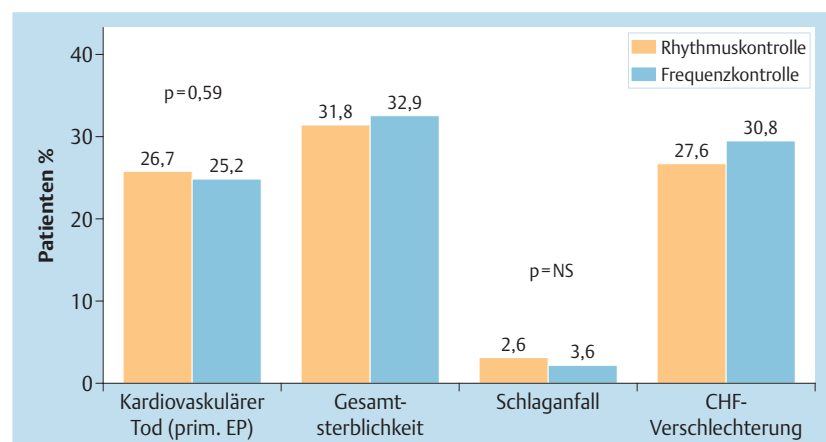


Abb. 1 Prognose bei systolischer Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern ist unter Rhythmus- und Frequenzkontrolle vergleichbar (AF-CHF-Studie) [11]. NS=nicht signifikant CHF=chronische Herzinsuffizienz EP=Endpunkt

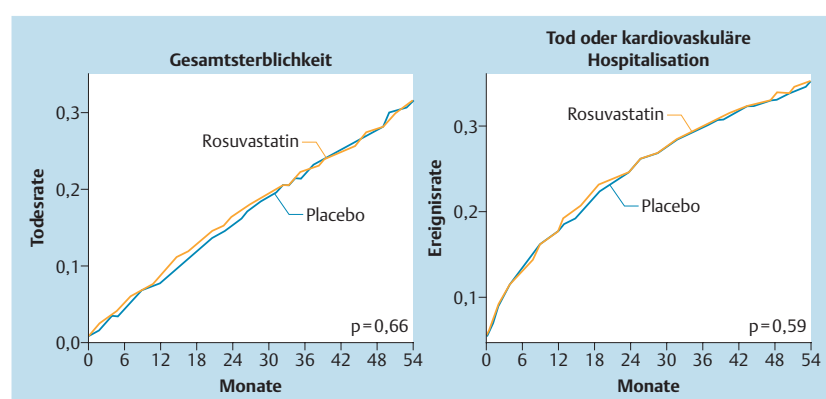


Abb. 2 Rosuvastatin hat keinen Effekt auf die Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz (GISSI-HF-Studie) [13].

spektiver Studien, aus denen sich eine therapeutische Konsequenz für Träger dieser genetischen Variation ableiten lässt, ist eine Gentestung noch nicht indiziert.

Statintherapie zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse: Muss die Indikation geändert werden?

Statine sind zur Minderung kardiovaskulärer Ereignisse bei Risikopatienten etabliert. Bei besonderen Patientenkollektiven wurden 3 randomisierte Studien zur Behandlung mit Rosuvastatin publiziert. In der JUPITER-Studie wurde bei 17 802 gesunden Männern und Frauen mit erhöhten Werten des inflammatorischen Markers hsCRP ($\geq 2,0$ mg/l) aber ohne Hyperlipidämie (LDL-Cholesterin < 130 mg/dl) der Effekt von Rosuvastatin (20 mg) auf die Häufigkeit eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls, einer arteriellen Revaskularisation, Hospitalisation wegen Angina pectoris oder Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse analysiert [9]. Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 1,9 Jahren reduzierte Rosuvastatin das LDL-Cholesterin um 50 % und die hsCRP-Spiegel um 37 %. Dies war mit einer signifikanten Abnahme des primären kombinierten Endpunktes um absolut 0,56 % assoziiert. Dabei fand sich eine besonders ausgeprägte Risikoreduktion bei Personen, die unter Therapie eine Abnahme des LDL-Cholesterins auf < 70 mg/dl und des hsCRP auf < 2 mg/l erreichten [10]. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Inflammation für die Pathophysiologie kardiovaskulärer Ereignisse. Vor einer generellen Empfehlung, bei allen Gesunden hsCRP zu bestimmen und bei erhöhten Werten eine Statintherapie einzuleiten, bedarf es jedoch weiterer Analysen, beispielsweise eines Vergleichs einer Statinbehandlung mit einer Lebensstiländerung/sportlicher Betätigung sowie Daten über die langfristige Sicherheit von Statinen bei gesunden Menschen. Zudem wurden Statine bei Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II-IV unabhängig von der Ejektionsfraktion untersucht (GISSI-HF, siehe Abb. 2; [13]). Ähnlich wie in der schon früher publizierten CORONA-Studie hatte Rosuvastatin (10 mg) in diesem Patientenkollektiv keinen Effekt auf die Sterblichkeit und Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen, obwohl 40 % der Population eine ischämische Herzinsuffizienz hatten. In der AURORA-Studie führte Rosuvastatin (10 mg) bei 2776 dialysepflichtigen Patienten, die bekanntermaßen ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, ebenfalls zu keiner Senkung der kardiovaskulären Todesrate, Myokardinfarkte oder Schlaganfälle [4]. Die Ergebnisse von AURORA bestätigen eine frühere Analyse (4 D-Studie), die keine Prognoseverbesserung durch Statine bei dialysepflichtigen Diabetikern nachweisen konnte. Es bleibt spekulativ, ob bei dialysepflichtigen Patienten und Herzinsuffizienz die kardiovaskuläre Schädigung schon so weit fortgeschritten ist, dass präventive Maßnahmen nicht mehr greifen.

Klinische Relevanz

Statine verbessern bei systolischer Herzinsuffizienz und bei dialysepflichtigen Patienten nicht die Prognose. Ein generelles Screening gesunder Menschen hinsichtlich ihrer hsCRP-Werte ist derzeit nicht angezeigt.

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

Literatur

- Collet JP, Hulot JS, Pena A et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309–317
- Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–2078
- Disertori M, Latini R, Barlera S et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606–1617
- Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–1407
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668–678
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456–2467
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354–362
- O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1439–1450
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373: 1175–1182
- Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667–2677
- Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363–375
- Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231–1239

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Uta C. Hoppe
Klinik III für Innere Medizin,
Universität zu Köln
Kerpener Straße 62
50937 Köln
Tel. 0221/47832396
Fax 0221/47832397
eMail Uta.Hoppe@uni-koeln.de

Klinischer Fortschritt

Gastroenterologie 2009

- Was ist neu?**
- ▶ **Endoskopie:** Neue Verfahren zur Dünndarmenteroskopie und Radiofrequenzablation bei Barrett-Ösophagus.
 - ▶ **Ösophaguserkrankungen:** Prävalenz der eosinophilen Ösophagitis steigt.
 - ▶ **Reizdarmsyndrom:** Neue Therapieansätze.
 - ▶ **Chronisch entzündliche Darmerkrankungen:** Langzeittherapie und postoperative Rezidivprophylaxe mit Azathioprin, Karzinomrisiko bei Morbus Crohn.
 - ▶ **Gastrointestinale Onkologie:** Therapie des Pankreaskarzinoms bleibt Herausforderung; Rauchen als Risikofaktor für viele gastrointestinale Karzinome, Kolonademenome und Pankreatitis.

Endoskopie

Neue Verfahren zur Dünndarmendoskopie

Zur Diagnostik von pathologischen Veränderungen im Dünndarm und zur Abklärung okkulten Blutungen sind die Videokapselendoskopie sowie die Ballonenteroskopie etablierte Verfahren. Hierbei ist die Sicherheit und Effektivität des Doppelballonenteroskopie-Systems durch zahlreiche nationale und internationale Studien gut belegt. Von einem weiteren Anbieter wird ein leicht modifiziertes System mit lediglich einem Ballon am Übertubus angeboten. Hierzu liegen auch Erfahrungen aus unserer Abteilung [14], sowie eine aktuelle Publikation aus Japan [32] vor, die eine vergleichbare Effektivität beschreiben. Ein direkte Vergleichsstudie muss diese präliminären Ergebnisse allerdings noch bestätigen. Weitere Bewegung in dieses Feld dürfte ein neu entwickeltes Spiraleroskopiesystem (Abb. 1) bringen. Hierbei ermöglicht ein speziell entwickelter Übertubus eine raschere Intubation des Dünndarmes. Bei rascher Einarbeitung können mit diesem Verfahren insbesondere die Untersuchungszeiten deutlich verkürzt werden. Zudem besteht eine Kompatibilität zu gegenwärtig benutzten Endoskopiesystemen. Allerdings liegen hierzu bisher im wesentlichen nur monozentrische Fallberichte vor [1, 7].

Klinische Relevanz

Die Enteroskopie des Dünndarms wird durch neu entwickelte Systeme weiter bereichert und möglicherweise auch vereinfacht.

Radiofrequenzablation beim Barrett-Ösophagus

Der Barrett-Ösophagus ist eine Präkanzerose. Die Karzinomentstehung verläuft über Vorstufen (Dysplasien) bis zur Karzinomentwicklung. Durch verschiedene Arbeitsgruppen konnte die Effektivität der endoskopischen



Abb. 1 Spiraleroskopie: Spezialübertubus mit eingeführtem Standardenteroskop.

Mukosaresektion bei Frühkarzinomen eindrucksvoll gezeigt werden. Eine komplette Eradikation des Barrett-Epithels ist insbesondere beim Long-Segment-Barrett (> 3 cm) schwierig. Verschiedene endoskopische Ablationstechniken und die photodynamische Therapie haben ein hohes Komplikationsrisiko (Stenosen, Perforation) und bergen das Risiko eines so genannten „buried Barrett“ nach Regeneration des Plattenepithels der Ösophagusschleimhaut. Die Radiofrequenzablation mit dem HALO-System stellt eine neue Therapieform dar (Abb. 2). Hierbei wird ein speziell angepasster Ballonkatheter unter endoskopischer Sicht in den Ösophagus eingebracht. Durch Applikation einer Hochfrequenzenergie erfolgt eine thermische Destruktion des Gewebes. Hierbei ist die Gewebepenetration auf 1000 mm beschränkt, so dass mehrere Applikationen durchgeführt werden müssen. Die bisher vorliegenden Daten bei allerdings gut selektionierten Patienten zeigen eine sehr gute Effektivität bei ausgesprochen niedriger Komplikationsrate bei Barrett-Ösophagus auch mit dysplastischen Veränderungen [11, 27].

Klinische Relevanz

Die Radiofrequenzablation des Barrett-Ösophagus ist eine neue Therapieoption zur kompletten Eradikation des Barrett-Epithels. Frühkarzinome sollten vorher endoskopisch abgetragen werden.

Eosinophile Ösophagitis

Die eosinophile Ösophagitis ist, obwohl bereits seit mehreren Jahren bekannt, erneut in den Fokus des Interesses getreten. Die Prävalenz scheint nach Analyse einer großen pathologischen Datenbank mit über 74 000 Präparaten aus den USA zuzunehmen. Hierbei waren vor allem Männer prädominant, wobei die Erkrankung alle Altersgruppen einschließlich Kinder erfasst [19]. Erwogen werden muss diese Krankheitsentität bei dysphagischen Beschwerden, unklaren Bolusobstruktionen und PPI-refraktären GERD-Fällen (PPI = Protonenpumpenblocker; GERD = Refluxerkrankung der Speiseröhre). Die endoskopischen Befunde können unter Umständen nur diskret ausgeprägt sein mit samtartiger Rötung, Kontraktionsstörungen bis zur Ausbildung von Pseudomembra-

nen (Abb. 3). Die Diagnose wird anhand des bioptischen Nachweises einer Eosinophileninfiltration (mehr als 15 Eosinophile im High-Power-Feld) gestellt. Die Therapie ist nicht standardisiert, es sollten insbesondere topische Steroide als Medikamente der ersten Wahl eingesetzt werden [13].

Klinische Relevanz

Die eosinophile Ösophagitis sollte bei allen Patienten sowie bei Kindern mit dysphagischen Beschwerden und PPI-refraktären Refluxbeschwerden in Erwägung gezogen werden.

Reizdarm – aktuelle Therapiesituation

Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist eine der häufigsten gastrointestinalen Erkrankungen in der westlichen Welt. Aufgrund der unterschiedlichen Symptomkonstellation ist ein medikamentöser Ansatz jedoch schwierig. Verschiedene bereits eingeführte und wirksame Medikamente mussten aufgrund schwerer Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen werden bzw. ihre Zulassung wurde stark eingeschränkt. Einen möglichen Therapieansatz stellen Probiotika dar. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse fasst die Ergebnisse kritisch zusammen. Aufgrund der Heterogenität verschiedener Studien und des mangelhaften Studiendesigns sind nur wenige Studien akzeptabel, obwohl in der Mehrzahl positive Effekte beschrieben wurden. Bifidobakterium infantis zeigt hierbei eine signifikante Besserung RDS-assoziiierter Beschwerden. Hervorzuheben ist vor allem das günstige Nebenwirkungsprofil [34]. Hier sollten weitere Studien mit gut definierten Endpunkten folgen. Bei Reizdarmpatienten mit obstipationsdominantem Typ konnte durch Lubi-proston, welches lokal die Chloridssekretion verstärkt, eine deutliche Besserung der Symptom scores gezeigt werden [18]. Die bisher in Phase-II-Studien publizierten Daten müssen noch in Hinblick auf langfristige Effektivität und Sicherheit überprüft werden. Ob psychotherapeutische Therapieansätze erfolgreich sind, wurde in einer Cochrane-Analyse kritisch überprüft. Hierbei fand sich bei einem sehr heterogenen Datenpool kein überzeugender Hinweis für einen langfristigen Therapieeffekt [35].

Klinische Relevanz

Die Therapie des Reizdarmsyndroms bleibt in hohem Maße individuell, wobei zunächst Lebensstilinterventionen und diätetische Maßnahmen stehen sollten. Aufgrund des sehr günstigen Nebenwirkungsprofils sind Probiotika eine interessante Therapiealternative, die jedoch wissenschaftlich fundierter belegt werden muss. Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil des neu eingeführten Lubiprostons sind noch in weiteren Studien zu überprüfen.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen**Therapie der ersten Wahl**

Trotz der neu eingeführten Medikamente [29] bleibt Azathioprin das Immunsuppressivum der ersten Wahl bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Wenn hierdurch eine Remission induziert werden konnte, ist eine Dauertherapie erforderlich. Wie lange diese durchgeführt werden sollte und wann ein Auslassversuch erfolgen kann, ist offen. Eine kürzlich veröffentlichte Studie ergab jedoch Relapsraten bei M. Crohn von 14 % nach einem Jahr, 52,8 % nach 3 Jahren und 62,7 % nach 5 Jahren. Insgesamt ergibt sich somit ein hohes Rezidivrisiko nach Absetzen der Azathioprin-Medikation, so dass die Autoren eine Langzeittherapie ohne zeitliche Begrenzung vorschlagen [31]. In der postoperativen Situation kann Azathioprin frühe postoperative Rezidive verzögern, jedoch nicht verhindern, wie in einer prospektiven Studie aus Spanien gezeigt werden konnte [10]. Hierbei könnte eine zeitlich limitierte Kombinationstherapie mit Metronidazol effektiver sein, was allerdings durch weitere Untersuchungen noch bestätigt werden muss [8].

Überwachungskoloskopien

Die Überwachungskoloskopie ist bei C. ulcerosa entsprechend nationaler und internationaler Leitlinien zur Karzinomprophylaxe obligat. Bei Morbus Crohn ist die Datenlage weniger deutlich, obwohl bei ausgehnter Crohn Colitis eine Strategie vergleichbar zur C. ulcerosa sinnvoll erscheint. Dass dies gerechtfertigt ist, bestätigt eine neue Publikation mit einer Laufzeit über 25 Jahre aus Amerika. In 7 % der Fälle wurde eine Dysplasie oder ein Karzinom entdeckt. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich nach 10 Jahren eine Dysplasie oder ein Karzinom entwickelt lag bei 25 % [12]. In diesem Zusammenhang sollte erneut auf das seltene, jedoch ebenfalls deutlich erhöhte Risiko für Dünndarmkarzinome bei Morbus Crohn hingewiesen werden.

Klinische Relevanz

Azathioprin ist weiterhin Immunsuppressivum der ersten Wahl bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Wegen der hohen Rezidivrate nach Absetzen dieser Medikation bei Morbus Crohn ist eine zeitlich nicht limitierte Gabe zu diskutieren. Auch in der Verzögerung früher

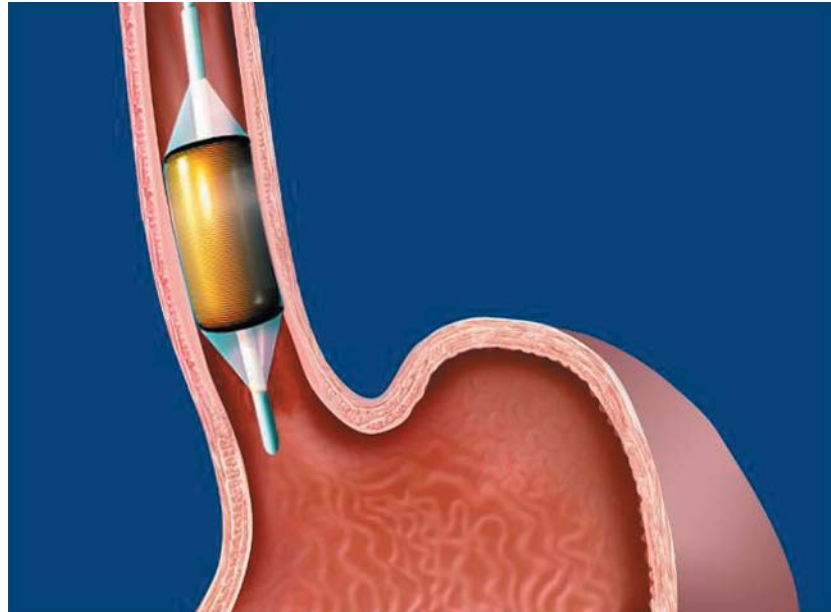


Abb. 2 Radiofrequenzablation: Im distalen Ösophagus positionierter Ablations-Ballonkatheter.

postoperativer Rezidive ist Azathioprin wirksam.

Gastrointestinale Onkologie**Pankreaskarzinom**

Die Therapie des Pankreaskarzinoms bleibt eine Herausforderung. Die Rate kurativer Resektionen ist gering, die Ergebnisse der Chemotherapie waren bisher mäßig. Gemcitabin ist als Standardtherapeutikum etabliert. Mit den Daten der ANKO-001-Studie gilt auch der adjuvante Therapieansatz nach R0-Resektion als belegt (krankheitsfreies Überleben 13 vs. 7 Monate; [25]). Die kombinierte Radiochemotherapie ist weder im adjuvanten noch im palliativen Therapieansatz ausreichend belegt und kann aufgrund der hohen Toxizität nicht empfohlen werden [26]. Die Therapie-Ergebnisse der palliativen Therapie bleiben weiterhin enttäuschend. Der Antikörper Erlotinib erbrachte lediglich einen minimalen Überlebensvorteil gegenüber der Gemcitabin-Standardtherapie. Der Einsatz von Cetuximab und Bevacizumab ist bei dieser Tumorform ineffektiv [20, 21]. Ob neue pharmakologische Ansätze wie z. B. mit Nanopartikeln modifizierte Chemotheratika (Nab-Paclitaxel) Vorteile bringen, bleibt abzuwarten.

Klinische Relevanz

Beim Pankreaskarzinom ist eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin für 6 Monate Standard. Die Therapie-Ergebnisse in der Pallia-

tivsituation bleiben weiterhin unbefriedigend.

Kolorektales Karzinom

Die Chemotherapie beim kolorektalem Karzinom wurde in den letzten Jahren um die EGFR-Rezeptorenblocker Cetuximab und Panitumumab, sowie den Angiogenese-Inhibitor Bevacizumab bereichert, die z. T. auch in der Erstlinientherapie eingesetzt werden. Aufgrund der Therapiekosten und der zum Teil nicht unerheblichen Nebenwirkungen werden Marker gesucht, die ein Therapieansprechen vorhersagen. Die prognostische Bedeutung der Mutationsanalyse des K-ras-Gens im Tumorgewebe (ca. 30 % der sporadischen Kolonkarzinome tragen K-ras-Mutationen) konnte durch mehrere Studien und eine Metaanalyse bestätigt werden. So konnte in einer multinationalen Studie gezeigt werden, dass eine Erstlinientherapie mit Cetuximab + FolFiri bei K-ras-Wildtyp einer alleinigen FolFiri-Therapie deutlich überlegen war (59 vs. 43 % Ansprechen), während bei K-ras-mutierten Patienten kein Vorteil durch Cetuximab zu erwarten war [33]. Ähnliche Ergebnisse gibt es für FolFox+Cetuximab [4]. In einer weiteren Untersuchung zur kombinierten Antikörpertherapie mit Cetuximab+Bevacizumab verringerte eine Cetuximab-Therapie bei K-ras-mutierten Patienten sogar das progressionsfreie Überleben. Eine Kombination der Antikörper in der Erstlinientherapie erbrachte keinen zusätzlichen Vorteil [30]. Inzwischen



Abb. 3 Typisches endoskopisches Bild einer eosinophilen Ösophagitis mit konzentrischer Ringbildung (Bild: B. Kohler et al. aus Gastroenterologie. Hrsg. J.F. Riemann et al., Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2008).

ist eine Untersuchung auf K-ras-Mutationen Standard vor einer Cetuximab- bzw. Panitumumab-Therapie. An weiteren molekularen Markern, die eine „targeted therapy“ ermöglichen wird zur Zeit geforscht. Eine italienische Arbeitsgruppe konnte z. B. einen Einfluss von Mutationen des BRAF-Gens auf die Wirksamkeit von Cetuximab zeigen [9]. Auch erste Marker, die mit dem Ansprechen auf eine Standard-Chemotherapie mit 5-Fluoruracil korrelieren, konnten identifiziert werden [28]. Hier sind in Zukunft sicherlich Fortschritte zu erwarten, die zunehmend zu einer individualisierten Therapie anhand von molekularen Tumorcharakteristiken führen.

Klinische Relevanz

Bei der Antikörper-Therapie des kolorektalen Karzinoms mit EGFR-Rezeptorenblocker ist eine K-ras-Mutationsbestimmung Standard. Lediglich Patienten mit K-ras-Wildtyp profitieren von dieser Therapie. Die Entwicklung weiterer biologischer Marker ist zu erwarten.

Vorsorge-Koloskopie und Intervallkarzinome

Mit der zunehmenden Einführung und Inanspruchnahme des Koloskopie-Screenings bleibt das Thema Screening-Versagen vieldiskutiert. In der bisher größten Tandem-Koloskopie Studie mit 280 Patienten ermittelte eine französische Arbeitsgruppe, dass bis zu 20 % der Adenome und insbesondere 12 % der Adenome > 5 mm übersehen werden. Vor allem flache, sessile Adenome stellen ein Problem dar [15]. In einer retrospektiven Erhebung konnte gezeigt werden, dass das Koloskopie-Screening effektiv die Kolonkarzinome im linksseitigen Kolon vermindert, diese Assoziation konnte aber für das rechtsseitige Kolon nicht bestätigt werden [3]. Verschiedene Faktoren könnten hierfür eine Rolle spielen, neben inkompletten Koloskopien auch eine höhere Verschmutzung oder Tumoren mit anderen Wachstumscharakteristika im rechten Kolon wie z. B. die serratierten Adenome. Zur Problematik der sogenannten Intervallkarzinome, d. h. Karzinomen, die im Screening-Intervall entstehen, gibt es einige neue Daten. So zeigten Imperiale und Kollegen, dass nach einer unauffälligen Indexkoloskopie das Risiko, ein Intervallkarzinom zu entwickeln, extrem gering ist [2, 16]. Zur weiteren Risikostratifikation konnte eine Meta-Analyse von über 9000 Patienten die wichtigsten Risikofaktoren für fortgeschrittene Neoplasien innerhalb von 5 Jahren nach Polypektomie ermitteln: Anzahl der Adenome, Alter, Größe der Adenome, männliches Geschlecht und villöse Adenome. Interessanterweise waren histologisch fortgeschrittene Adenome bei der initialen Koloskopie nicht mit vermehrtem Auftreten von Adenomen in der Nachbeobachtungszeit assoziiert [24]. Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren muss somit eine intensive Nachsorge eingehalten werden.

Klinische Relevanz

Die Effizienz des Koloskopie-Screenings setzt voraus: Eine komplette Koloskopie, eine optimale Darmvorbereitung sowie eine exakte Inspektion mit ausreichender Rückzugszeit. Zusätzlich kann bereits bei der Indexkoloskopie eine Risikostratifizierung erfolgen: Bei Patienten ohne Polypen ist das Risiko für Intervallkarzinome minimal, ältere Patienten mit multiplen oder großen oder villösen Adenomen sind besonders gefährdet.

Wirkung des Rauchens am Gastrointestinaltrakt

Rauchen ist Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen sowie zahlreiche Karzinome. Ein Zusammenhang mit dem Pankreaskarzinom ist bekannt. In einer Metaanalyse wurde dieses Risiko weiter evaluiert. Hierbei führt das Rauchen zu einer 75 %igen Steigerung des Pankreaskarzinomrisikos gegenüber Nichtrauchern und bleibt für mindestens 10 Jahre nach Beendigung des Rauchens erhöht. Tabakkonsum ist somit für ca. 20 % dieser Karzinome ursächlich anzusehen [17]. Die Assoziation mit kolorektalen Karzinomen sowie auch Adenomen kann ebenfalls als gesichert angesehen werden. Rauchen erhöht hierbei das Risiko insbesondere in Abhängigkeit der „pack years“. Das relative Risiko für Adenome beträgt 2,1; für Kolonkarzinome 1,25. Die Assoziation ist beim Rektumkarzinom deutlicher ausgeprägt [5, 6, 22]. Eine prospektive Kohortenstudie aus Schweden konnte zudem Tabakkonsum neben Alkohol und Gallensteinen als weiteren unabhängigen Risikofaktor für eine akute Pankreatitis identifizieren, wobei das Risiko 3-fach erhöht ist [23].

Klinische Relevanz

Rauchen ist als unabhängiger Risikofaktor für zahlreiche gastrointestinale Karzinome, Kolonadenome sowie für eine akute Pankreatitis anzusehen.

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

Literatur

- 1 Akerman PA, Cantero D, Avila J et al. The spiral enteroscopy experience in 101 consecutive patients: safety and efficacy using the Discovery SB. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: AB92-93
- 2 Bechtler M, Eickhoff A, Riemann JF. Intervallkarzinom und mögliche Ursachen. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 2458-2462
- 3 Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF et al. Association of Colonoscopy and Death From Colorectal Cancer: A Population-Based, Case-Control Study. *Ann Intern Med* 2009; 150: 1-8
- 4 Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic

colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 10,27: 663–671

5 Botteri E, Iodice S, Bagnardi V et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2765–2778

6 Botteri E, Iodice S, Raimondi S et al. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 388–395

7 Buscaglia JM, Dunbar KB, Okolo PI et al. The spiral enteroscopy training initiative: results of a prospective study evaluating the Discovery SB overtube device during small bowel enteroscopy. *Endoscopy* 2009; 41: 194–199

8 D'Haens GR, Vermeire S, van Assche G et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 1123–1129

9 Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5705–5012

10 Domenech E, Manosa M, Bernal I et al. Impact of azathioprine on the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: Results of a prospective, observational, long-term follow-up study. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 508–513

11 Fleischer DE, Overholt BF, Sharma VK et al. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a multicenter study with 2,5-year follow-up. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 867–876

12 Friedman S, Rubin PH, Bodian C et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: Results of a surveillance program spanning 25 years. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 993–998

13 Gupta AR, Draganov PV. Eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 17–24

14 Hartmann D, Eickhoff A, Tamm B et al. Balloon-assisted enteroscopy using a single-balloon technique. *Endoscopy* 2007; 39: E276

15 Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* 2008; 40: 284–290

16 Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C et al. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2008; 359: 1218–1224

17 Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: A review and metaanalysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 535–545

18 Johanson JF, Drossman DA, Panas R et al. Phase II study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 685–696

19 Kapel RC, Miller JK, Torres C et al. Eosinophilic esophagitis: A prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology* 2008; 134: 1316–1321

20 Kindler HL, Gangadhar T, Karrison T et al. Final analysis of a randomized phase II study of bevacizumab (b) and gemcitabine (G) plus cetuximab (C) or erlotinib (E) in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4502–

tic pancreatic cancer: a multicenter phase II study. *Br J Cancer* 2009; 100: 1032–1036

22 Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 2406–2415

23 Lindkvist B, Appelros S, Manjer J et al. A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. *Pancreatol* 2008; 8: 63–70

24 Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA et al. A Pooled Analysis of Advanced Colorectal Neoplasia Diagnoses After Colonoscopic Polypectomy. *Gastroenterology* 2009; 136: 832–841

25 Neuhaus P, Riess H, Post S et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 2008; 26: 214s; abstr LBA4504

26 Picozzi VJ, Abrams RA, Traverso LW et al. ACOSOG Z05031: Report on a multicenter, phase II trial for adjuvant therapy of resected pancreatic cancer using cisplatin, 5-FU, and alpha-interferon. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4505

27 Pouw RE, Sharma VK, Bergman JJ et al. Radiofrequency ablation for total Barrett's eradication: a description of the endoscopic technique, its clinical results and future prospects. *Endoscopy* 2008; 40: 1033–1040

28 Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN et al. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 180s; abstr 4008–29

29 Schorr F, Riemann JF. *Gastroenterologie* 2008. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 1362–1365

30 Tol J, Koopman M, Cats A et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563–572

31 Treton X, Bounnik Y, Mary JY et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 80–85

32 Tsujikawa T, Saito Y, Andoh A et al. Novel single-balloon enteroscopy for diagnosis and treatment of the small intestine: preliminary experiences. *Endoscopy* 2008; 40: 11–15

33 Van Cutsem E, Lang I, D'Haens G et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5s; abstr.34

Wilhelm SM, Brubaker CM, Varcak EA et al. Effectiveness of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 496–505

35 Zijdenbos IL, de Wit NJ, van der Heijden GJ et al. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009CD006442

F. Schorr, M. Bechtler, J. F. Riemann
Medizinische Klinik C,
Klinikum Ludwigshafen

Korrespondenz

Dr. med. Friedrich Schorr
Medizinische Klinik C
Klinikum Ludwigshafen
Bremerstrasse 79
67063 Ludwigshafen am Rhein
Tel. 0621/5034104
Fax 0621/5034114
eMail schorff@klilu.de

Klinischer Fortschritt

Diabetologie 2009

- Was ist neu?**
- ▶ **Screening:** Entdeckung eines Diabetes mittels Risikoscores.
 - ▶ **Genetische Untersuchungen:** Die bekannten Risikofaktoren sind der Genanalyse bei der Voraussage des Typ-2-Diabetes hoch überlegen.
 - ▶ **Diabetes in der Schwangerschaft:** Präkonzeptioneller (Typ-2-) Diabetes und Gestationsdiabetes nehmen zu.
 - ▶ **Intensivierte Insulintherapie bei Typ-1-Diabetes:** Entscheidend ist die HbA_{1c}-Zielwert-Erreichung und nicht mehr die Art der Insulintherapie.
 - ▶ **Prävention des Typ-2-Diabetes:** Manifestation kann durch Lebensstilinterventionen verhindert bzw. verzögert werden.
 - ▶ **Therapie des Typ-2-Diabetes:** HbA_{1c} im Allgemeinen auf unter 7% einstellen.
 - ▶ **Einstellung der Blutglukose auf der Intensivstation:** Werte zwischen 144 und 180 mg/dl (8 - 10 mmol/l) sind anzustreben.
 - ▶ **Inkretin-Mimetika und DPP-4-Hemmer:** Bereicherung für die Typ-2-Diabetes-Therapie, derzeit aber noch als Zweitlinien-Therapie anzusehen.
 - ▶ **Magenband oder -Bypass:** Einfluss auf den Diabetes durch Magenbypass besser, in Deutschland wird das Magenband bevorzugt.
 - ▶ **HbA_{1c}:** Neue Maßeinheit in mmol/mol.

Screening auf einen unentdeckten Diabetes mellitus

▼ Bisherige Scores und Fragebögen sind dazu angelegt, die Entwicklung eines Diabetes vorherzusagen. Manche dieser Scores, wie der klinische Findrisk, werden auch zum Screening für einen unentdeckten Diabetes verwendet. Nun wurde ein Diabetes-Risiko-Kalkulator entwickelt, der speziell für die Entdeckung eines undiagnostizierten Prä-Diabetes und Typ-2-Diabetes tauglich ist und der ohne Laborwerte oder komplexe Berechnungen auskommt. Das sogenannte CART-Modell schließt die folgenden Parameter ein: Alter, Taillenumfang, Größe, Gewicht, Ethnizität, Hypertonie, Familienanamnese eines Diabetes und körperliche Aktivität nach Selbsteinschätzung. Für die Erkennung eines Diabetes wurde damit eine Sensitivität von 88 %, eine Spezifität von 75 %, ein positiver prädiktiver Wert von 49 % und ein negativer prädiktiver Wert von 90 % errechnet. Der Vorteil des Scores im Vergleich zu anderen Risikotests liegt in seiner einfachen Anwendung [8]. Dieser Test wurde bereits im Rahmen der Framingham-Studie positiv evaluiert [16].

Dagegen muss der in Potsdam entwickelte und von den Autoren als Deutscher-Diabetes-Risiko-Score deklarierte Test [23] als nicht tauglich angesehen werden, da er in einer engen geographischen Region nur auf Basis einer Stichprobe von Personen im mittleren Lebensalter und einer Teilnahme-Quote von nur 23 % entwickelt wurde. Entsprechend lag der positive prädiktive Wert für eine abnorme Nüchtern-Glukose nur bei 22 %, d. h. bei 78 von 100 Personen würde unnötigerweise eine weiterführende Diagnostik eingeleitet. Die Nutzung des sogenannten Deutschen-

Risiko-Scores als Risiko-Test für den Diabetes wird von epidemiologischer Seite abgelehnt [20]. Dagegen kann der europaweit und auch in Deutschland etablierte Findrisk-Test weiterhin als tauglich angesehen werden (www.diabetes-deutschland.de).

Klinische Relevanz

Findrisk-Test und CART-Modell sind geeignet zur Erkennung eines Diabetesrisikos.

Genetische Untersuchungen für Typ-2-Diabetes

▼ Die Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Familienanamnese, Body-Mass-Index, Nüchternblutglukose, systolischer Blutdruck, HDL-Cholesterin und Triglyzeridspiegel stellen die konventionell wichtigste Basis für die Vorhersage der zukünftigen Entwicklung eines Typ-2-Diabetes dar. Darüber hinaus spielt die familiäre Veranlagung eine wichtige Rolle. Im Jahre 2008 widmeten sich mehrere Studien der Frage, in welchem Ausmaß genetische Marker zur Verbesserung der Erkennung des Risikos für Typ-2-Diabetes beitragen. Bei einer Untersuchung von 2377 Teilnehmern der Framingham-Off-

spring-Studie wurden 18 Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) bestimmt, die mit dem Typ-2-Diabetes assoziiert sind. In der oben genannten Kohorte hatte sich nach einer Beobachtungsdauer von 28 Jahren bei 255 Personen ein Diabetes entwickelt. Der Einfluss der Gene war zwar statistisch hoch signifikant; allerdings zeigte sich, dass durch die umfangreichen SNP-Analysen die Vorhersagbarkeit des Diabetes nur in 4 % der untersuchten Personen verbessert werden konnte (Abb. 1; [15]). Eine Untersuchung der Kohorten der schwedischen Malmö-Studie und der finnischen Botnia-Studie mit 16 061 bzw. 2770 Personen ergab ähnliche Resultate [13]. In einem Beobachtungszeitraum von 23,5 Jahren entwickelte sich bei 2201 dieser 18 831 Personen (11,7 %) ein Diabetes. Bei allen Personen wurden 16 SNPs in 11 verschiedenen Diabetes-assoziierten Genen bestimmt und deren Vorhersagekraft für einen Diabetes mit klinischen Risikomarkern verglichen. Statistisch war die Verbesserung der Vorhersagekraft durch die genetischen Analysen hoch signifikant (Abb. 2), in ihrer Größenordnung jedoch nur marginal. Zwei weitere aktuelle Studien ergaben dazu passende Befunde [3, 14].

Selbst wenn man also alle bekannten Risiko-Gene zusätzlich zu den einfach zu eruiierenden konventionellen Risikofaktoren als Prädiktoren heranzieht, so wird damit die Trefferquote nur marginal verbessert. Der klinische Nutzen der Genanalyse beim Typ-2-Diabetes bleibt somit fraglich. Die Situation ist doch etwas komplexer, als angenommen: über die Gen-Gen-Interaktionen und die Gen-Umwelt-Beziehungen, die hier eine große Rolle spielen dürften, ist noch zu wenig bekannt.

Klinische Relevanz

Für die Voraussage eines Typ-2-Diabetes erbringt die Genanalyse keinen relevanten Nutzen. Die bisher bekannten einfachen Risikoindikatoren sind dem hoch überlegen.

Diabetes in der Schwangerschaft

▼ Es gibt zunehmend Schwangere mit Typ-2-Diabetes. Dies rührt insbesondere von der Vorverlagerung der Manifestation des Typ-2-Diabetes auf dem Boden der Adipositas her. Ebenso steigt die Häufigkeit des Gestationsdiabetes (GDM). GDM ist verant-

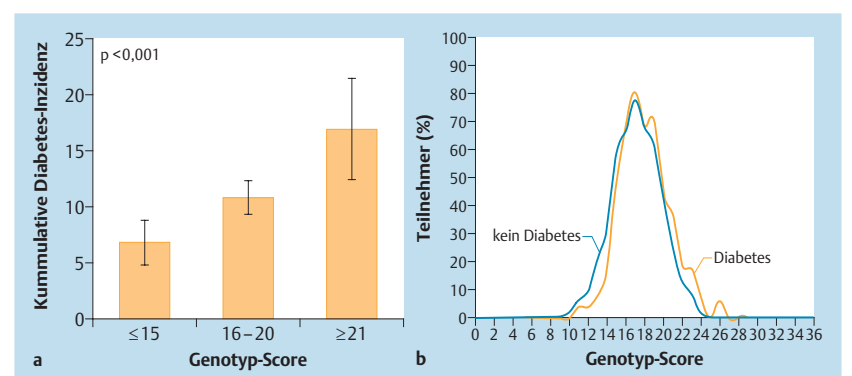


Abb. 1 Verteilung der Genotyp-Scores und kumulative Diabetesinzidenz beim Typ-2-Diabetes. Durch die Analyse von 18 Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) ließ sich in der Framingham-Studie die Vorhersagbarkeit eines Diabetes über eine 28-jährige Beobachtungsdauer kaum verbessern. Der „Genotyp-Score“ lag für Personen, bei denen sich ein Diabetes entwickelt, bei 17,7 +/- 2,7 und bei Personen, bei denen sich kein Diabetes entwickelt hatte, bei 17,1 +/- 2,6 (p<0,001). Dieser Unterschied war zwar statistisch hoch signifikant, ist aber für klinische Belange nicht relevant [15].

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

wortlich für einen erheblichen Anteil ungünstiger perinataler Ausgänge und assoziierter mütterlicher Morbidität. Zu den mütterlichen Risikofaktoren für den Gestationsdiabetes zählen u. a. ein höheres Lebensalter, präkonzeptionell Übergewicht oder Adipositas, Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen, Multiparität und ein vorausgegangener GDM oder die vorausgegangene Geburt eines zu schweren Kindes. Nach einer Erhebung bei 59 Mio. Geburten in den USA aus den Jahren 1989 – 2004 wurde jetzt bekannt, dass die Häufigkeit des Gestationsdiabetes innerhalb dieses Zeitraumes von 1,9 % auf 4,2 % angestiegen ist. Bei weißen Frauen betrifft dies insbesondere die Gruppe der 25 – 34-Jährigen. Aktuelle Daten zeigen, dass zusätzlich auch ein niedriger sozioökonomischer Status das Risiko für einen GDM erhöht [27]. In Deutschland stieg der Gestationsdiabetes nach den Zahlen der Perinatal-Statistik im Jahre 1997 um 0,47 % auf 2,7 %. Eine neuere Studie zeigte, dass ein erhöhter Blutdruck vor und während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Gestationsdiabetes verbunden ist [7]. Wenn ein erhöhter Blutdruck und Übergewicht oder eine Adipositas vorliegen, ist das Risiko für einen GDM auf das 2 – 3-Fache erhöht. Daher sollten Schwangere mit bereits präkonzeptionell oder im 1. Trimenon erhöhten Blutdruckwerten schon direkt nach Feststellung einer Schwangerschaft auf das Vorliegen eines GDM untersucht werden, zumal deren GDM-Risiko insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen von Übergewicht auf das 2- bis 3-Fache erhöht ist [10].

Klinische Relevanz

Die Häufigkeit des präkonzeptionellen (Typ-2-)Diabetes und des Gestationsdiabetes nimmt zu. Schwangere mit erhöhtem Blutdruck sollten direkt nach Feststellung der Schwangerschaft auf einen Gestationsdiabetes untersucht werden.

Intensivierte Insulintherapie beim Typ-1-Diabetes

Nach der Originalpublikation der Nordamerikanischen DCCT-Studie (NEJM 1993) galt es bisher als Lehrmeinung, dass beim Typ-1-Diabetes wenn immer möglich, eine intensivierte Insulintherapie (ICT) durchgeführt werden muss, da diese mit einer geringeren Rate an mikrovaskulären Langzeit-Komplikationen verbunden ist. Dies wurde immer wieder als indirekter Beleg dafür herangezogen, dass der Vermeidung postprandialer Blutzuckerspitzen eine eigenständige Bedeutung für die Vermeidung diabetischer Spätschäden zukommt. Nachuntersuchungen der Daten der DCCT ergaben jetzt jedoch, dass alleine der erzielte HbA_{1c}-Wert entscheidend ist und dass eine konventionelle Insulin-Therapie mit 2 x Mischinsulin pro Tag bei einem gleich hohen erzielten HbA_{1c}-Wert nicht unterlegen ist [11]. Der HbA_{1c}-Wert alleine korrelierte mit dem Ausmaß der mikrovaskulären Komplikationen.

Entscheidend ist also auch beim Typ-1-Diabetes die Zielwert-Erreichung und nicht mehr die Art der Insulintherapie, die individuell variabel festgelegt werden kann. Dennoch ist zu betonen, dass die HbA_{1c}-Zielwerte beim Typ-1-Diabetes in den meisten Fällen nur mit einer ICT zu erreichen sind.

Prävention des Typ-2-Diabetes

Die chinesische „Da Qing Prevention Study“ war eine der ersten klinischen Studien, die zeigen konnte, dass die Manifestation eines Typ-2-Diabetes durch eine nur 6-jährige Lebensstil-Intervention verhindert bzw. verzögert werden kann [12].

Interessant sind nun publizierte 20-Jahresdaten, die erstmals den stark positiven Langzeit-Effekt einer Lebensstilumstellung belegen, und zwar nicht nur bezüglich der Diabetes-Inzidenz, sondern auch der mikro- und makrovaskulären Komplikationen und der Mortalität [12]. Ein Kritikpunkt der großen Interventionsstudien ist die zum Teil aufwendige Durchführung der Fitness-Programme. In einer australischen Studie wurde nun ein Fitnessstudio-basiertes Programm mit Einsatz verschiedener Geräte mit einem heimbasierten Programm verglichen, bei dem nur sehr einfache Gerätschaften, wie gefüllte Wasserflaschen oder Therabänder zur Anwendung kamen [17]. Die gute Botschaft ist, dass mit beiden Programmen sowohl eine gestörte Nüchtern-Glukose als auch eine pathologische Glukosetoleranz im OGTT verbessert werden kann.

Therapie des Typ-2-Diabetes: HbA_{1c}-Zielwerte

In 3 großen Outcome-Studien und zwar ACCORD [1], ADVANCE [2] und VADT [5] wurde untersucht, ob eine Senkung des HbA_{1c}-Zielwertes unabhängig vom Lebensalter und von den Komorbiditäten beim Typ-2-Diabetes einen Vorteil bezüglich der makrovaskulären Komplikationen und Mortalität erbringt. Bezüglich des Studien-Designs, der Ergebnisse und deren Interpretation muss hier auf die Originalarbeiten und ausführlicheren Kommentare verwiesen werden [22]. Unter dem Strich zeigen die Ergebnisse der ACCORD-Studie, dass es nicht angebracht ist, bei kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten mit Diabetes einen HbA_{1c}-Wert wie bei Nicht-Diabetikern anzustreben. Die dazu erforderliche Polypharmakotherapie und häufige Insulintherapie, zum Teil auch in hohen Dosen, führt unter anderem zu einer häufig exzessiven Gewichtszunahme, zu einer inakzeptabel hohen Rate an schweren Hypoglykämien und zu einer erhöhten Mortalität. Im Gegensatz zu ACCORD wurde in der ADVANCE-Studie ein Algorithmus für die Blutzucker-senkende Therapie mit einem Schema für die Eskalation von Gliclazid, dann Hinzugabe anderer oraler Antidiabetika, dann Hinzugabe eines lang wirkenden Insulins und schließlich einer intensivierten Insulintherapie vorge-

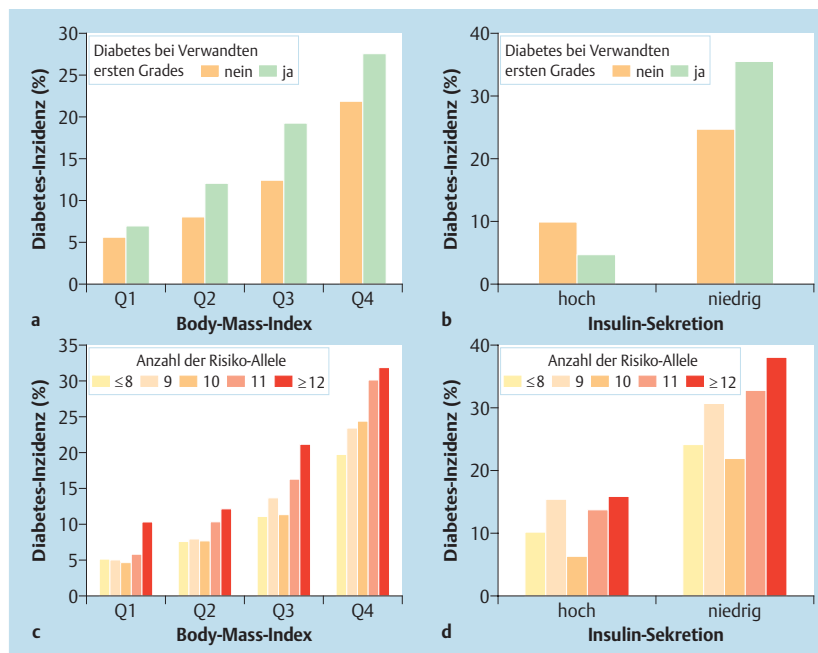


Abb. 2 Vergleich von klinischen und genetischen Risikofaktoren für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes. a) Familiengeschichte und Body-Mass-Index b) Familiengeschichte und Insulin-Sekretion c) Risiko-Allele und Body-Mass-Index d) Risiko-Allele und Insulinsekretion. Die stärksten Prädiktoren waren Familiengeschichte, ein erhöhter BMI, erhöhte Leberenzyme, Raucherstatus und eine reduzierte Insulinsekretion und Insulinwirkung. Die zusätzliche Genanalyse mit 16 Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP) führte nur zu einer geringfügig verbesserten Vorhersage des Diabetes [13].

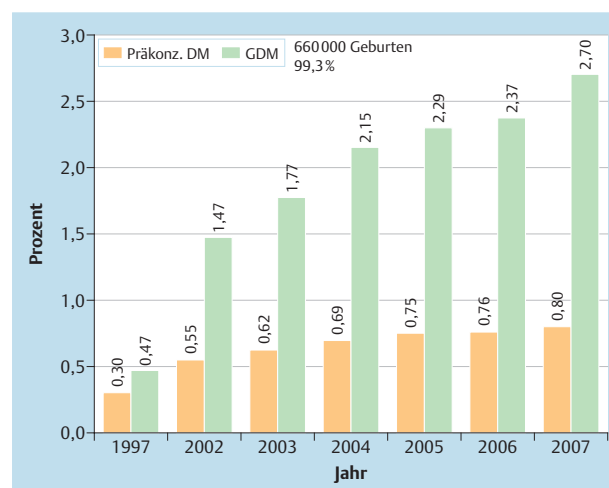


Abb. 3 Nach den Daten der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH (BQS) mit einer bundesweiten, externen vergleichenden Erhebung über die Jahre 2002–2007 stieg in diesem Zeitraum die Häufigkeit des Gestationsdiabetes erheblich an. Präkonz. DM = präkonzeptioneller Diabetes mellitus GDM=Gestationsdiabetes

geben. Als Zielwerte wurden in der intensiv behandelten Gruppe ein HbA_{1c} unter 6,5 % und in der Standardgruppe unter 7,5 % definiert. Hier zeigte sich zwar ein positiver Effekt in der Gruppe mit der intensiveren Blutzuckersenkung bezüglich der Reduktion des Auftretens einer Nephropathie; jedoch wurden innerhalb der Laufzeit der Studie von 3 Jahren die makrovaskulären Komplikationen und die Zahl von Todesfällen nicht positiv beeinflusst. Die VADT-Studie ergab bei älteren Männern mit Typ-2-Diabetes ebenfalls keine Vorteile einer Festlegung des HbA_{1c}-Zielwertes auf unter 6,5 % [5]. Als Quintessenz dieser Studien und auch auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse der UKPDS und der Kumamoto-Studie ist die Empfehlung sicherlich richtig, den HbA_{1c} beim Typ-2-Diabetes im Allgemeinen auf unter 7 % einzustellen [9]. Bei jüngeren Patienten und wenn dies im Rahmen der Begleiterkrankungen und ausbleibender hypoglykämischer Komplikationen und mit einem angemessenen Therapieschema möglich ist, so kann ein HbA_{1c}-Wert von unter 6,5 % angezielt werden. Bei älteren, multimorbiden Patienten ist es aber gerechtfertigt, den HbA_{1c}-Zielwert auf unter 7,5 % einzustellen [22].

Klinische Relevanz

Ein HbA_{1c}-Wert unter 6,5 % kann angestrebt werden, wenn dies ohne Hypoglykämien zu erreichen ist. Der allgemeine Zielwert ist aber weiterhin unter 7 %. Bei multimorbiden und älteren Personen mit Diabetes ist aber meist ein HbA_{1c}-Wert von

7,5 % ausreichend und mit weniger Risiko behaftet.

Blutzuckereinstellung auf Intensivstation

Hohe Blutzuckerwerte sind bei stationär behandelten Patienten mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Dies trifft insbesondere für Patienten mit sehr hohen Blutzuckerwerten zu. Die Frage allerdings, ob sich die Prognose durch eine exakte Blutzuckereinstellung wesentlich bessern und ob sich dadurch auch die Sterblichkeit reduzieren lässt, ist bisher ungeklärt. Aktuell erhöhte Blutzuckerwerte könnten nämlich auch nur ein Indikator für die Schwerstkranken sein. Eine multizentrische Untersuchung bei über 1000 Patienten einer chirurgischen Intensivstation in Belgien hatte nahegelegt, dass eine Einstellung auf Blutzuckerwerte unter 108 mg/dl zu einer deutlichen Besserung der Morbidität und Mortalität sowie zu einer Verkürzung der Verweildauer auf Intensivstation führt [26]. Dies konnte aber mit einem ähnlichen Ansatz im Rahmen einer multizentrischen Untersuchung auf internistischen Intensivstationen sowie bei anderen intensivmedizinisch betreuten Patienten nicht bestätigt werden. Eine multizentrische Studie aus deutschen Intensivstationen musste sogar wegen einer erhöhten Anzahl von Todesfällen in der intensiv behandelten Gruppe vorzeitig abgebrochen werden [4]. In der „NICE SUGAR-Studie“ [24] wurden nun mehr als 6000 Patienten untersucht, die aufgrund

einer schwerwiegenden Erkrankung auf eine internistische oder chirurgische Intensivstation aufgenommen worden waren. Das mittlere Alter betrug 60 Jahre. Mehr als 90 % der Patienten waren künstlich beatmet. Diese Patienten wurden entweder standardmäßig behandelt, mit Blutzucker-Zielwerten von unter 180 mg/dl (10 mmol/l) oder der Blutzucker wurde scharf eingestellt mit Zielwerten zwischen 81 und 108 mg/dl (4,5 – 6 mmol/L). Für die intensive Blutzuckereinstellung war meistens eine Insulintherapie erforderlich. Tatsächlich wurden in der konservativ behandelten Gruppe mittlere Blutzuckerwerte von 144 mg/dl und in der Intensivgruppe 115 mg/dl erreicht. Das Ergebnis war enttäuschend: In der Gruppe mit intensiver Blutzuckersenkung starben innerhalb der Beobachtungszeit von 90 Tagen 829 (27,5 %) der Patienten, während in der Gruppe mit Standard-einstellung „nur“ 751 Todesfälle (24,9 %) zu verzeichnen waren. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Als Quintessenz gilt daher zunächst, dass auf Intensivstationen die Blutzuckerwerte auf Werte unter 180 mg/dl (10 mmol/l) eingestellt werden sollte.

Klinische Relevanz

Auf Intensivstationen ist eine Blutzuckereinstellung auf Werte zwischen 144 und 180 mg/dl (8–10 mmol/l) anzustreben. Zu tiefe Werte erhöhen das Mortalitätsrisiko.

Stellenwert der Inkretin-Mimetika und der DPP-4-Inhibitoren

Derzeit sind als Inkretinmimetikum nur Exenatid und als DPP-4-Inhibitoren nur Sitagliptin und Vildagliptin zugelassen. Weitere Substanzen werden in Kürze folgen. Diese Blutzucker-senkenden Substanzen verursachen alleine gegeben keine Hypoglykämien und stellen somit eine interessante Bereicherung für die Behandlung des Typ-2-Diabetes dar. Während Exenatid subkutan verabreicht werden muss, können die Glip-tine oral gegeben werden. Der Blutzucker-senkende Effekt der GLP-1-Mimetika ist im Vergleich zu DPP-4-Hemmern im Gegensatz zu DPP-4-Hemmern im Durchschnitt auch zu einer Gewichtsreduktion. Als Nebenwirkung treten allerdings bei Exenatide in 10–20 % der Fälle Übelkeit und Brechreiz auf, was unter den DPP-4-Hemmern äußerst selten vorkommt. Exenatid ist insbesondere bei übergewichtigen und adipösen Typ-2-Diabetikern angezeigt und idealerweise mit Metformin zu kombinieren, jedoch auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika zugelassen. Dasselbe gilt für Sitagliptin und Vildagliptin, die beide auch als Kombinationspräparate mit 850 mg oder 1000 mg Metformin verfügbar sind. Aufgrund der noch fehlenden Outcome-Studien ist die Therapie mit Exenatid und den DPP-4-Hemmern als „Second line-Therapie“ beim Typ 2-Diabetes anzusehen [6].

Magenband oder Bypass zur Gewichtsreduktion?

▼ In einem systematischen Review wurden die beiden am meisten gebräuchlichen Prozeduren für die operativ induzierte Gewichtsreduktion, nämlich Magenband und Magenbypass anhand einer Analyse von 14 Studien miteinander verglichen [25]. Der Magenbypass führt zu einem deutlich größeren Gewichtsverlust und zu einer besseren Beeinflussung des Diabetes. Ein vorbestehender Typ-2-Diabetes war in 76 % der Fälle nach Magenbypass und bei 50 % der Fälle nach Magenband nicht mehr nachweisbar. Die operative und perioperative Mortalität lag für beide Verfahren unter 0,5 %; die perioperativen Komplikationen traten aber nach Bypass mit 9 % signifikant häufiger auf, als bei Anlage eines Magenbandes (5 %). Allerdings traten langfristige Komplikationen bzw. die Notwendigkeit zur Re-Operation nach Magenband-Implantation häufiger auf (24 %) als nach Magenbypass (16 %). Auch die Zufriedenheit der Patienten nach der OP war nach Magenbypass-Operationen signifikant größer als nach Magenband. Im Gegensatz zu diesen Daten werden in Deutschland bei weitem die Magenband-Implantationen bevorzugt. Für die Behandlungsergebnisse spielen die Erfahrung des Chirurgen mit der OP-Technik und die Einbeziehung der Patienten in ein integriertes Adipositas-Programm eine große Rolle.

Neue Maßeinheit für HbA_{1c}: mmol/mol

▼ Die Bestimmung des HbA_{1c} gilt als Standard für die Beurteilung der längerfristigen Qualität der metabolischen Kontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus. Im Jahre 1996 wurde die DCCT-Studie als Bezugssystem eingerichtet und der HbA_{1c} in

der Einheit % angegeben. Das Referenzverfahren ist nun geändert und verbessert worden. Seit 01.01.2009 wurde die externe Qualitätskontrolle auf eine neue Einheit, und zwar mmol/mol umgestellt. In einer noch nicht genau definierten Übergangszeit werden zunächst noch beide Einheiten angegeben, so dass den Patienten und den Ärzten die Möglichkeit gegeben wird, sich mit den neuen Größen vertraut zu machen. Die Umrechnungsformel lautet wie folgt: IFCC (mmol/mol) = (NGSP% - 2,15) / 0,0915
Danach entspricht ein HbA_{1c} von 6 % einem neuen Wert von 42 mmol/l. Details zu diesem Thema haben wir im Deutschen Ärzteblatt publiziert [19]. Als Service wurde auf www.diabetes-deutschland.de eine automatisierte Online-Umrechnung eingerichtet [20, 21].

Autorenerklärung: Der Autor gibt keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- 1 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559
- 2 ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572
- 3 Balkau B, Lange C, Fezeu L et al. Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches. Data from the epidemiological study on the insulin resistance syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2008; 31: 2056–2061
- 4 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125–139
- 5 Duckworth W, Abraira C, Moritz T. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–139
- 6 Gallwitz B. Inkretinbasierte Antidiabetika im Vergleich: GLP-1-Mimetika und DPP IV-Inhibitoren. *Diabetologie* 2008; 3: 234–240

- 7 Hedderson M, Ferrara A. High blood pressure before and during pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: 2362–2367
- 8 Heikes KE, Eddy DM, Arondekar B, Schlessinger L. Diabetes risk calculator: a simple tool for detecting undiagnosed diabetes and pre-diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1040–1045
- 9 Kellerer M. Update Typ 2-Diabetes anhand ausgewählter aktueller Publikationen. *Der Diabetologe* 2009; 3: 177–189
- 10 Kleinwechter H. Diabetes und Schwangerschaft – Update 2009. *Der Diabetologe* 2009; 3: 200–208
- 11 Lachin JM, Genuth S, Nathan DM et al. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial – revisited. *Diabetes* 2008; 57: 995–1001
- 12 Li G, Zhang P, Gregg EW et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1783–1789
- 13 Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P et al. Clinical Risk Factors, DNA Variants, and the Development of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 2220–2232
- 14 Marzi C, Huth C, Kolz M et al. Variants of the transcription factor 7-like 2 gene (TCF7L2) are strongly associated with type 2 diabetes but not with the metabolic syndrome in the MONICA/KORA surveys. *Horm Metab Res* 2007; 39: 46–52
- 15 Meigs JB, Shrader B, Sullivan LM et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 2208–2219
- 16 Nichols GA, Brown JB. Validating the Framingham Offspring Study equations for predicting incident diabetes mellitus. *Am J Manag Care* 2008; 14: 574–580
- 17 Payne WR, Walsh KJ, Harvey JT et al. Effect of a low-resource-intensive lifestyle modification program incorporating gymnasium-based and home-based resistance training on type 2 diabetes risk in Australian adults. *Diabetes Care* 2008; 31: 2244–2250

▶▶▶ Weitere Artikel zum Klinischen Fortschritt 2009 können Sie in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift Nr. 25/26 (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134:1309-1374) lesen. Darin beschreiben Experten auch, welche Neuerungen es im vergangenen Jahr unter anderem in den Bereichen Pneumologie, Nephrologie, Intensivmedizin, Rheumatologie, Infektiologie, Endokrinologie, Hämatologie, Geriatrie und Neurologie gegeben hat.

- 18 Rathmann W. Diagnose, Epidemiologie, Screening (Kap. 2). In: Scherbaum WA, Martin SR, Eds (Hrsg.), *Handbuch Diabetologie* 2009, 1. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer.
- 19 Reinauer H, Scherbaum WA. Neuer Referenzstandard für HbA_{1c}. *Dtsch Arztebl* 2009; 17: B 686–B 687
- 20 Scherbaum WA. HbA_{1c}-Werte werden geändert. <http://www.diabetes-deutschland.de/news33.html>
- 21 Scherbaum WA. Haben Sie einen guten HbA_{1c}-Wert? http://www.diabetes-deutschland.de/experte_scherbaum7.html
- 22 Scherbaum WA, Nitschmann S. Optimale Therapiestrategie beim Diabetes mellitus Typ 2. *Der Internist* 2009; 50: 244–248
- 23 Schulze MB, Boeing H, Häring HU et al. Validierung des Deutschen Diabetes-Risiko-Scores mit metabolischen Risikofaktoren für Typ-2-Diabetes. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 878–883
- 24 The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283–1297
- 25 Tice JA, Karliner L, Walsh J et al. Gastric banding or bypass? A systematic review comparing the two most popular bariatric procedures. *Am J Med* 2008; 121: 885–893

- 26 Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367
- 27 Vibeke A, van der Ploeg H, Cheung W et al. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care* 2008; 31: 2288–2293

Korrespondenz

Prof. Dr. med. W. A. Scherbaum
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Tel. 0211/8117810
Fax 0211/8117860
eMail scherbaum@uni-duesseldorf.de

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 Wesjack • kommissarischer Geschäftsführer: Tilo Radau

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 • Layoutentwurf und Redaktion (Kongresse & Services) sowie Herstellung und Layout: Andrea Hartmann • Druck: Vogel Druck und Medienservice GmbH, Leibnizstraße 5, 97204 Höchberg

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 GAltenburg@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 LA-MED Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen e. V.
gegründet 2008

Logo des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQU) Mitglied der Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e. V.

Anzeige 109x188

Kardiologie

Relaxin senkt Sterblichkeit bei akuter Herzinsuffizienz

Trotz hoher Inzidenz der akuten Herzinsuffizienz, haben sich deren Therapiemöglichkeiten in den letzten Jahren wenig weiterentwickelt. Das körpereigene Hormon Relaxin könnte das Therapiespektrum erweitern. Inwieweit es die Symptome der Patienten lindert, untersuchten nun J. R. Teerlink et al.

An der randomisierten, placebokontrollierten Phase-II/III doppelblinden (PRE-RELAX-AHF-Studie) Untersuchung nahmen 54 Zentren aus 8 Ländern teil: Die Studie schloss 234 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und einem systolischen Blutdruck über 125 mm Hg sowie einer verminderten glomerulären Filtrationsrate (eGFR: 30–75 ml/min) ein. Als akute Herzinsuffizienz galt die Kombination aus Dyspnoe in Ruhe oder bei minimaler Anstrengung, einer Stauungslunge im Röntgen-Thorax und erhöhtem Natriuretischem Peptid (BNP = 350 pg/ml oder NTproBNP = 1400 pg/ml).

Die Patienten unterzogen sich innerhalb von 16 Stunden nach Klinikeinweisung einer der folgenden Therapien: Entweder erhielten sie über einen Zeitraum von 48 Stunden intravenös Placebo (n=62) oder Relaxin in

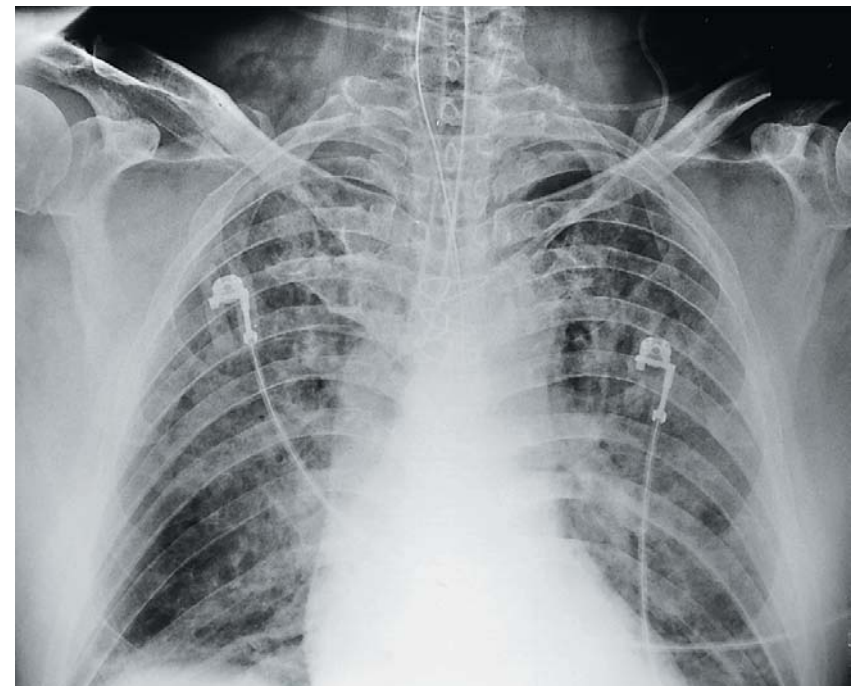
einer täglichen Dosierung von 10 (n=40), 30 (n=43), 100 (n=39) oder 250 (n=50) µg/kg. In der Gruppe, die 30 µg/kg Relaxin erhalten hatte, kam es bei 40 % der Patienten zu einer mäßigen oder starken Besserung der Dyspnoe – in der Placebogruppe trat die Besserung bei 23 % der Patienten auf (p = 0,044). Ein ähnlicher, aber schwächerer Trend zeigte sich auch für 10 und 100 µg/kg. 250 µg/kg Relaxin führte ebenfalls zu einer geringen Besserung der Symptome, allerdings verschlechterte sich die Nierenfunktion.

Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärer Sterblichkeit und Wiederaufnahme in die Klinik aufgrund von Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz trat nach 60 Tagen bei 2,6 % aller Relaxin-Patienten und 17,2 % der Placebo-Patienten auf. Die Änderung war nicht statistisch signifikant.

Im Nachbeobachtungszeitraum von 180 Tagen trat in der Therapiegruppe mit 30 µg/kg Relaxin kein kardiovaskulärer Todesfall auf, im Vergleich zu 14,3 % in der Placebo-Gruppe (p = 0,046).

● **Fazit**
Relaxin kann bei Patienten mit schwerer akuter Herzinsuffizienz und Bluthochdruck die kardiovaskuläre Sterblichkeit und Symptome wie Dyspnoe verbessern. Die Autoren empfehlen eine Tagesdosis von 30 µg/kg Relaxin.

● **Kommentar zur Studie**
Trotz geringer Patientenzahl bescheinigt A. F. Hernandez den Autoren einen innovativen Studienansatz. Die Auswahl von Patienten mit normalem oder erhöhtem Blutdruck entsprechen nicht nur 60 % der Betroffenen, sie sei auch therapeutisch zielführend: Die



Das natürliche Peptid Relaxin senkt den systemischen Gefäßwiderstand. Bei akuter Herzinsuffizienz kann es unter anderem den Blutdruck senken und eine Dyspnoe verbessern. Auf der Abbildung ist eine Thoraxaufnahme im Liegen zu sehen: frischer Vorderwandinfarkt bei z. n. aortokoronarem Bypass mittels Venentransplantat. Akute Linksherzinsuffizienz. (Bild: M. Thelen. Bildgebende Kardiagnostik. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2007)

untersuchte Klientel weist eine hohe Wahrscheinlichkeit einer intakten systolischen Funktion des linken Ventrikels auf und sei daher vermutlich besser therapierbar als Patienten mit niedrigem Blutdruck. Hernandez fordert daher, weitere Studien gezielter als bisher auf einzelne Patientengruppen im Symptomkomplex „Herzinsuffizienz“ auszurichten.

Lancet 2009; 373: 1401–1402

● **Hintergrund**
Relaxin ist ein natürliches Peptid, das während einer Schwangerschaft die Pumpleistung des mütterlichen Herzens steigert und den systemischen Gefäßwiderstand senkt. Präklinische Studien zeigen zudem einen stark vasodilatatorischen Effekt auf systemische und koronare Blutgefäße.

Dr. med. Katja Flieger

Transplantationsmedizin

Nierenspender sind renal nicht gefährdet

Etwa ein Viertel aller Nierentransplantate wird durch Lebendspender bereitgestellt. Der Verlust einer Niere könnte für sie ein Risiko darstellen, besonders dann, wenn die Spender selbst später renal erkranken. Wie groß dieses Risiko tatsächlich ist, konnte bisher nur durch Verlaufsbeobachtungen bei traumatischem Nierenverlust abgeschätzt werden. H.N. Ibrahim et al. untersuchten diesen Zusammenhang nun retrospektiv. *N Engl J Med* 2009; 360: 459–469

Für Nierenspender besteht trotz ihrer reduzierten Nierenrestfunktion keine renale Gefährdung. Das ergab die Auswertung der Daten von 3698 Nierenspendern. Sie hatten im Zeitraum von 1963–2007 dem Transplantationszentrum der Universität Minnesota (USA) eine Spenderorgane zur Verfügung gestellt. Primäres Ziel der Studie war es zu überprüfen, bei wie vielen dieser Nierenspendern es im weiteren Verlauf zu einer schwerwiegenden Niereninsuffizienz kam. Bei einem Teil der Nierenspender konnte auch die glomeruläre Filtrationsrate, der Albumingehalt im Urin und die Prävalenz eines arteriellen Hypertonus überprüft werden. Zusätzlich ermittelten die Forscher die Lebensqualität und den allgemeinen Gesundheitsstatus nach der Spende. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsphase betrug 12,2 Jahre. Durch

die Nierenspende hatte sich für die Spender kein erhöhtes renales Risiko ergeben. Die Rate der terminalen Niereninsuffizienzen bei den Spendern blieb mit 180 pro Million Personennjahre sogar deutlich unter der statistisch zu erwartenden Rate von 268 Fällen pro Million Personennjahre. Dementsprechend zeigte auch die Beobachtung der glomerulären Filtrationsrate, die Hypertonieneigung und die Inzidenz der Albuminurien keine besondere Risikoexposition der Nierenspender. Bei den Aspekten Lebensqualität und Gesundheitsstatus wiesen die Nierenspender im Vergleich zur Normalbevölkerung überdurchschnittlich gute Parameter auf. Dies führen die Autoren darauf zurück, dass Nierenspender nur dann akzeptiert wurden, wenn sie über einen besonders guten Gesundheitsstatus verfügten.

● **Fazit**
Nierenspender können darüber informiert werden, dass die Spende kein nachweisbares gesundheitliches Risiko für sie darstellt und sie durch das Verbleiben nur einer Niere nicht gefährdet sind.

● **Kommentar zur Studie**
J.C. Tan und G.M. Chertow halten die Studie für längst überfällig. Verlaufsbeobachtungen bei Patienten, die aus traumatischen Gründen eine Niere verloren haben, reichen nicht zur realen Risikoeinschätzung. Der Aussagewert dieser Studie bei Nierenspendern muss allerdings relativiert werden. Die untersuchten Nierenspender waren relativ jung und stellten aufgrund der ethnischen Auswahl (nur weiße Amerikaner) und der strengen Gesundheitsselektion (z. B. kein Übergewicht und kein Hypertonus) eine nicht repräsentative Bevölkerungsauswahl dar. Die gegenwärtige Tendenz geht allerdings dahin, immer ältere Nierenspender mit Vorerkrankungen zu akzeptieren. Auf sie ist das Studienergebnis deshalb nur bedingt übertragbar. *N Engl J Med* 2009;360: 522–523

Dr. med. Barbara Weitz, München

Die Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 334, Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 439, sowie Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 1199). Alle Rechte vorbehalten.

Kardiologie – Nephrologie

Hohe Natrium-Kalium-Rate steigert KHK-Risiko

Mehrere Studien bringen eine niedrige Natrium- und erhöhte Kaliumzufuhr mit niedrigem Blutdruck und einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in Verbindung. Bisher war unklar, welchen Einfluss die genaue „Dosis“ von Natrium und Kalium hat – gemessen über Aufnahme und Exkretionsrate beider Elemente. Ein Grund lag in der ungenauen Messung der Natrium- und Kaliumaufnahme in den Vorläuferstudien. *Arch Intern Med* 2009; 169: 32–40

Die „Trials of Hypertension Prevention“ (TOHP) haben von 1987–1995 den Effekt natriumarmer Ernährung auf das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht. Nun liegen Ergebnisse der Langzeit-Nachbeobachtung vor. N. Cook et al. griffen für ihre Langzeitauswertung auf die beiden Studienteile der TOHP zurück, die Erwachsene zwischen 30 und 54 Jahren mit noch normalem Blutdruck eingeschlossen hatten. Teilnehmern, die sich während der Studie einer verringerten Natriumzufuhr unterzogen hatten, stand eine Kontrollgruppe ohne diese Intervention gegenüber. Die TOHP-I-Teilnehmer hatten während der Studiendauer von 18 Monaten im Mittel 4,8 die TOPH II-Teilnehmer während der Studiendauer von 36 Monaten im Mittel 3,6 Proben eines 24-Stunden Urin gesammelt. Auch für die Kontrollgruppe standen 24-Stunden-Urin Werte zur Verfügung.

Eine 2007 im BMJ veröffentlichte Studie befasste sich bereits mit den Ergebnissen der Teilnehmer unter

verringertem Natriumzufuhr. Nun veröffentlichten Cook et al. Ergebnisse aus der Kontrollgruppe. Für 2275 von 2974 Personen der Kontrollgruppe (76,5 %) waren Daten verfügbar. In 193 Fällen trat ein kardiovaskuläres Ereignis auf. Nur für die Natrium-Kalium-Exkretionsrate zeigte sich ein signifikanter Trend hinsichtlich des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (relatives Risiko 1,24). Die Studie zeigte eine leichte Tendenz zur Erhöhung des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wenn viel Natrium, beziehungsweise wenig Kalium ausgeschieden wurde. Die Beziehung verlief linear, war allerdings nicht statistisch signifikant.

● **Fazit**
Eine erhöhte Natrium-Kalium-Exkretionsrate steht mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Zusammenhang, so die Autoren.

Dr. med. Katja Flieger, Berlin