

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Aktuelles: Der Diabetische Fuß – Problem gelöst? – Ja, aber...

Schernthaner GH

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2017; 24

(9-10), 230-232

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Aktuelles: Der Diabetische Fuß – Problem gelöst? – Ja, aber...*

G.-H. Scherthaner

Key Message:

- Bei nicht optimalem Blutfluss (Knöcheldrücke > 80 mmHg, Zehendrücke > 50 mm Hg) muss dieser so schnell wie möglich wieder hergestellt werden.
- Konsequente lebenslange Pharmakotherapie mit Erreichen der Zielwerte von HbA_{1c}, LDL-Cholesterin und Blutdruck.

Aufschlag

Immer noch werden in Österreich pro Jahr mindestens 6000 Diabetiker an den unteren Extremitäten amputiert. Diese Zahlen sind allerdings nicht verlässlich, die Schätzungen beruhen auf Hochrechnungen deutscher Zahlen auf österreichische Verhältnisse. Die letzten offiziellen Zahlen Österreichs stammen aus dem Jahr 2006.

Wie wohl auch prominente Persönlichkeiten des öffentlichen Lebens beidseits des Atlantiks ihre unteren Extremitäten wegen des diabetischen Fußsyndroms (DFS) verlieren, konzentrieren sich die behandelnden Fächer noch immer nicht genug auf die Lösung des Problems. Der diabetische Fuß ist quasi das unansehnliche und ungeliebte Stiefkind der ausgezeichneten und lobenswerten Erfolge in der Primär- und Sekundärprävention des Herzinfarktes und des Schlaganfalles bei Menschen mit Diabetes mellitus.

Bis zu 100 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM), peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) und einem Ulkus (T2DM + PAVK + Ulkus = gefährlichste Variante des DFS) versterben innerhalb von 4 Jahren. Dies ist inakzeptabel.

Wiewohl das individuelle Risiko eines Menschen mit T2DM für die Entwicklung eines DFS sinkt, nimmt die Gesamtzahl der Fälle infolge der Diabetespandemie immer noch zu. Die in manchen Gegenden immer noch verbreitete Primärampputation ist keine Lösung – bei einer Oberschenkelamputation bei > 60-jährigen Patienten beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit nur 60 % innerhalb von 30 Tagen und 30 % nach 1 Jahr. Auch das kontralaterale Amputationsrisiko von > 50 % nach einer einseitigen Major-Amputation sollte nicht unterschätzt werden.

Das lebenslange Risiko eines Diabetikers für ein Ulkus beträgt 25 %. Laut International Diabetes Federation wurden im Jahr 1997 70 % aller globalen Amputation bei Diabetes-mellitus-Patienten durchgeführt. Man kann also postulieren, dass das DFS die größte Landmine der Welt ist.

Wie konnte das passieren?

*Dieser Artikel ist eine Kurzzusammenfassung eines Vortrages des Autors vom 24. Juni 2017 in Salzburg

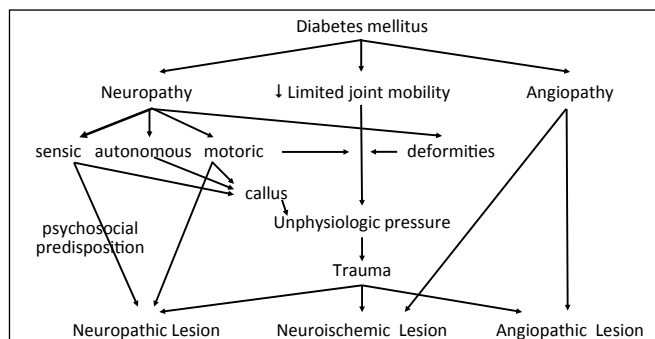


Abbildung 1: Pathogenese von Fußulzerationen. © G.-H. Scherthaner.

Möglicherweise ist zumindest in der westlichen Welt die Veränderung der Erkrankung über die vergangenen 40 Jahre mit schuld an den nicht zufriedenstellenden Erfolgen. Durch die Absenkung des mittleren HbA_{1c} in der Population der T2DM hat das „prä-mature“ Auftreten der „diabetischen“ Polyneuropathie (PNP) massiv abgenommen: Im Westen ist die PNP nur mehr für 9–16 % aller Ulzera bei DFS allein verantwortlich, die Mehrzahl der nicht von selbst heilenden Fälle ist heute nicht mehr neuropathischer, sondern angiopathischer (40–60 %) oder gemischter, sogenannter neuro-ischämischer Genese (Abb. 1). Diese neuro-ischämische Genese ist die gefährlichste, da die Patienten die Blutunterversorgung ihrer Extremitäten nicht spüren (Tab. 1).

Die diagnostischen Probleme bei PAVK und PNP bei T2DM sind wohl bekannt (Tab. 2), dennoch wird auch von Spezialisten die Gefahr unterschätzt.

Auf der anderen Seite wurden die beiden häufigsten Manifestationen kardiovaskulärer Erkrankungen (seit Framingham 1973 bekannt) bei Diabetes mellitus aufgrund des Erfolges bei koronarer Herzerkrankung und Schlaganfall in den Hintergrund gedrängt: PAVK und Herzinsuffizienz (Abb. 2) [1]. Final ist die Verringerung des DFS und damit assoziierter Amputation und Tod das letzte Ziel der St. Vinzenz-Deklaration von 1989, welches bis dato nicht verwirklicht wurde.

Tabelle 1: Graduierung Risikoeinschätzung.
© G.-H. Scherthaner.

0	normal sensibility	normal circulation	no foot deformity
1	normal sensibility	normal circulation	foot deformity
2	abnormal sensibility	normal circulation	no foot deformity
3	abnormal sensibility	normal circulation	foot deformity
4	abnormal sensibility	normal circulation	acute or st.p. ulcer
5	abnormal sensibility	abnormal circulation	no foot deformity
6	abnormal sensibility	abnormal circulation	foot deformity/ulcer

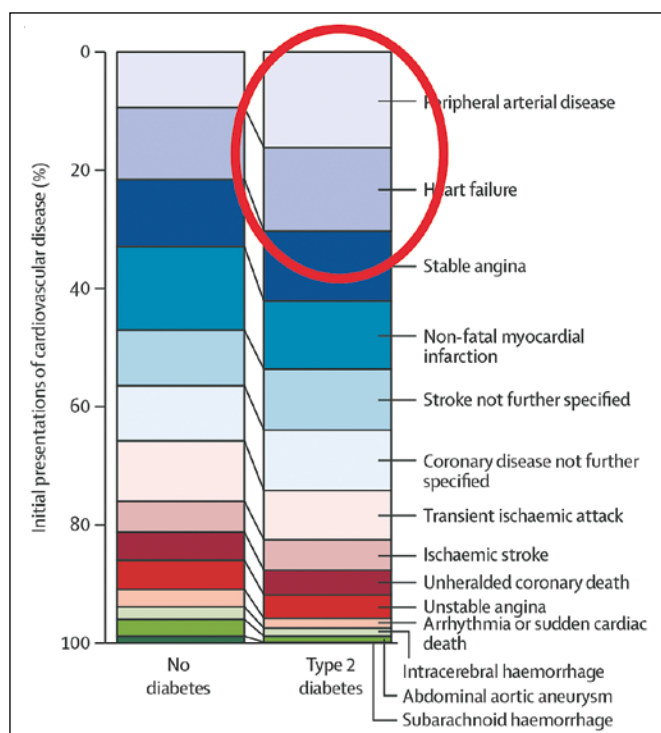


Abbildung 2: Typ-2-Diabetes und Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen: Kohorten-Studie an 1,9 Mio. Patienten. Nachdruck aus [1]; mit Genehmigung von Elsevier.

Satz

Break

„Das Blut muss fließen“

Eine exemplarische Arbeit aus Italien [2] zeigte die absolute Wichtigkeit eines wiederhergestellten Blutflusses: Die Odds-Ratio für den Beinerhalt erfolgreich revaskularisierter Extremitäten betrug unglaubliche 36 (Tab. 3)! Auch die damals, 2009, berichtete Major-Amputationsrate von ca. 25 % und die Mortalitätsrate von 50 % über 8 Jahre kann und muss als Erfolg gesehen werden.

Aber die Zeit blieb nicht stehen. Studien mit mehreren 100 Patienten zeigen einen primären Revaskularisationserfolg von > 80 %, ein Absinken der 5-Jahres-Amputationsrate auf < 5 % und eine 2-Jahres-Überlebensrate von > 80 % [3] – dies alles zumeist bei Patienten, die aufgrund ihrer Komorbiditäten sehr herausfordernd in der Behandlung sind.

Ein spezielles Problem der PAVK bei Menschen mit T2DM besteht darin, dass sich > 50 % der relevanten Stenosen im Unterschenkelbereich befinden. Doch auch hier ist seit ca. 5 Jahren Fortschritt zu vermelden: Medikamentenbeschichtete Ballone und Stents wurden entwickelt, um das Problem der häufigeren Restenosen zu bekämpfen. Die medikamentenbeschichteten Ballone scheinen derzeit hierfür besser geeignet zu sein [4].

Tie-Break

Ein weiteres Problem bei Patienten mit PAVK besteht in der mangelnden „awareness“ durch Patienten, aber auch betreuende Ärzte. Dies resultiert in einer massiv ungenügenden Pharmakotherapie. Als eines von vielen Beispielen der vergangenen 5 Jahre sei hier nur das REACH-Registry [5] erwähnt: Bei PAVK- (ABI < 0,90) Patienten fand sich in 70 % KEINE adäquate sekundäre Präventionstherapie: nur 30,5 % Statine, nur

Tabelle 2: Diagnostische Probleme bei Diabetes-mellitus-Patienten mit PAVK und PNP. © G.-H. Schernthaner.

- frequent coincidence of PAD with senso-motoric PNP no typical claudication symptoms
- opened AV-Shunts in case of autonomous PNP warm, rosy skin although severe ischemia is present
- Mönckebergsche Mediasklerosis in 32 % of diabetics ABI uncertain

Tabelle 3: Wichtigkeit eines wiederhergestellten Blutflusses. Erstellt nach Daten aus [2]. © G.-H. Schernthaner.

At 30 days no difference between PTA and bypass group but during follow-up

Multivariate Analysis revealed independent roles of revascularisation OR: 36 [95 % CI 13–100], p < 0.001

Crural artery occlusion OR: 8 [95 % CI 1–50], p = 0.022

Dialysis OR: 5 [95 % CI 2–12], p = 0.001

Wound infection OR: 2 [95 % CI 1–4], p = 0.004

High TcPO₂ after treatment protective effect OR: 0.8 [95 % CI 0.74–0.87], p = 0.004

24,9 % ACE-I/ARBs, nur 35,8 % Aspirin. Die Verwendung dieser Medikamente bei PAVK-Patienten ohne KHK war mit einer niedrigeren „all-cause mortality“ (HR: 0,35; p = 0,02) assoziiert als bei KHK-Patienten ohne PAVK. Es steht außer Frage, wie schädlich so eine unzulängliche Pharmakotherapie für Patienten mit DFS sein muss.

Sieg

Wenn man nun eine rasche Revaskularisation mit einer stringenten Pharmakotherapie kombinieren würde, müsste sich dies für die Patienten positiv bemerkbar machen. Drei Studien, die in den vergangenen 12 Monaten publiziert wurden [6–8], haben ein solches Vorgehen getestet. Im 5-Jahres-Überleben zeigte sich erstmals zwischen Patienten mit PAVK und normalem Glukosestoffwechsel, Prädiabetes und T2DM kein Unterschied mehr (95,3 % vs. 90,2 % vs. 7,9 %; p = 0,142) [8].

Die Therapieziele, die in diesen 3 Studien verfolgt wurden, waren am Anfang nicht sehr unterschiedlich. In der Wiener Studie [8] wurde allerdings über die Jahre nachgeschärft, der jetzige Therapieverschlus (Tab. 4) ist strenger als selbst die neuen Guidelines der American Heart Association [9]. Eine detailliertere Betrachtung zum Hintergrund der Studie kann man in einem Buchartikel nachlesen [10].

Ein entscheidender Grund für den Erfolg der österreichischen Studie soll aber nicht verschwiegen werden: im Schnitt wurden 50 % aller Medikamente bei den zumindest 6-monatigen Studienvisiten getauscht oder zumindest Dosis angepasst.

Zukunftsaussicht

In der österreichischen Studie [8] wurden die Patienten weiters bei jeder Visite anhand eines vorgehenden Rasters gescreent,

Tabelle 4: Sekundärprävention bei DFS.
© G.-H. Schernthaner.

Lipid-lowering therapy	Treatment with statin for all patients to target LDL cholesterol < 70 mg/dl, for progressive disease (=ulcer) < 55 mg/dl
Hypertension treatment	Treatment with ACE inhibitor for all patients to target blood pressure < 140/85 mmHg
Diabetes Control	Target HbA _{1c} < 7.0% (or 7.5% in elderly patients with co-morbidity, or when not achievable with a hypoglycemia free treatment)
Smoking cessation	Provide comprehensive smoking intervention program
Antiplatelet therapy	Treatment with clopidogrel 75 mg for all PAD patients

ihre Medikamente, Gewohnheiten, rezenten gesundheitlichen Ereignisse etc. erhoben. Dann wurde ein allgemeiner notwendiger Therapieplan erörtert, der dann in einer 3. Runde individualisiert mit den Patienten besprochen und vereinbart wurde. Dies verstehen wir unter „Individualisation through Generalization“.

Drei neue Studien lassen hoffen, dass weitere Verbesserungen für die Patienten mit DFS möglich sind:

1. Bis dato haben kardiovaskuläre Outcome-Studien bei T2DM meistens Patienten mit PAVK, also mit DFS, ausgeschlossen. Die EMPA-REG-OUTCOME-Studie [11] hingegen schloss auch PAVK-Patienten ein. Diese profitierten ebenfalls von der Medikation mit Empagliflozin. Anders hingegen die Ergebnisse des CANVAS-Programms: Canagliflozin zeigte eine Zunahme der Amputationen.
2. Patienten mit T2DM zeigen eine schlechtere Aspirin-Wirksamkeit, aber auch eine gesteigerte Clopidogrel-Resistenz. In manche Studien kann letztere > 25 % der Studienpopulation betragen. In diesem Licht müssen auch die Daten der EUCLID-Studie [12] gesehen werden. Diese verglich Ticagrelor mit Clopidogrel zur Sekundärprävention bei PAVK-Patienten. Ticagrelor erwies sich als gleich gut wie Clopidogrel und wäre somit eine hervorragende Option für DFS-Patienten mit nachgewiesener Clopidogrel-Unwirksamkeit.
3. Bei Patienten mit PAVK/DFS dürfte auch aufgrund des herabgesetzten mitochondrialen Muskelstoffwechsels die Rate an Statinunverträglichkeiten von Muskelschmerzen bis hin zur Rhabdomyolyse gesteigert sein. Vielleicht wurden auch deswegen bis dato in den meisten Studien die LDL-Zielwerte bei PAVK-Patienten schlechter erreicht. Alternative Möglichkeiten der LDL-Senkung sind daher mehr als nur erwünscht. Eine weitere Option öffnet sich nun mit Alirocumab und Evolocumab, den ersten beiden „proprotein convertase subtilisin-kexin type 9“ Inhibitoren (PCSK9i). Die FOURIER-Studie untersuchte, ob der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt (Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) durch Gabe von Evolocumab vs. Placebo „on top off“ einer aggressiven Statintherapie abgesenkt werden kann. Der Endpunkt konnte um relativ 20 %, absolut 2 % gesenkt werden. Am effektivsten war die Evolocumab-Therapie bei Patienten mit PAVK. Bei diesen 1505 Patienten betrug die „number needed to treat“ nur 21. Das Absenken des LDL-Zielwertes auf > 55 mg/dl insbesondere auch für Patienten mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko [14] – also insbesondere auch solche mit

DFS – wird die Verwendung dieser Medikamentenklasse eben für diese Patienten notwendig machen.

Alle diese Fortschritte haben die österreichische Gefäßmedizinischen Gesellschaften – die Österreichische Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA), die Österreichische Gesellschaft für Gefäßchirurgie (ÖGG), die Österreichische Gesellschaft für Interventionelle Radiologie (ÖGIR) und den Österreichischen Verband für Gefäßmedizin (ÖVG) – veranlasst, in einer erstmalig gemeinsam abgehaltenen Pressekonferenz am 25. April 2017 einen nationalen Call-to-Action zu lancieren. „Wir wissen jetzt, was zu tun ist“ war das Motto der Konferenz.

■ Resümee

Letztlich muss es das Ziel sein, dass die kanadischen, slowenischen und österreichischen Daten in einer EU-weiten Multicenter-Studie überprüft und bestätigt werden. Erst dann wäre das fehlende Ziel der St. Vinzenz-Deklaration als erledigt zu betrachten.

Bis dahin können auch die am 25. April 2017 gemeinsam von ÖGIA, ÖGG, ÖGIR und ÖVG verabschiedeten **ABC-Sofortmaßnahmen** helfen:

Aufmerksamkeit: Wer beim Gehen oft stehenbleiben muss oder eine Wunde hat, die nicht heilt, soll zur Abklärung rasch einen Arzt aufsuchen!

Behandlung akut: Bei Verdacht auf ein Durchblutungsproblem bei Patienten mit Diabetes mellitus muss rasch abgeklärt und revaskularisiert werden!

Chronisch-konsequente medikamentöse Therapie: Die neuen wirksamen Substanzen sollen rasch für Patienten mit PAVK und Diabetes/Diabetischem Fuß verfügbar gemacht werden!

Literatur

1. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 105–13.
2. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Gabrielli L, Losa S, et al. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32: 822–7.
3. Pedrajas FG, Cafasso DE, Schneider PA. Endovascular therapy: Is it effective in the diabetic limb? *Semin Vasc Surg* 2012; 25: 93–101.
4. Fusaro M, Cassese S, Ndrepepa G, Tepe G, King L, et al. Drug-eluting stents for revascularization of infrapopliteal arteries: updated meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 1284–93.
5. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation* 2011; 124: 17–23.
6. Bliinc A, et al. Survival and event-free survival of patients with peripheral arterial disease undergoing prevention of cardiovascular disease. *Int Angiol* 2017; 36: 216–27.
7. Hussain MA, et al. Efficacy of a Guideline-Recommended Risk-Reduction Program to Improve Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Peripheral Arterial Disease. *JAMA Surg* 2016; 151: 742–50.
8. Höbaus C, Herz CT, Obendorf F, Howanietz MT, Wrba T, et al. Center-based patient care enhances survival of elderly patients suffering from peripheral arterial disease. *Ann Med* 2017; 49: 291–8.
9. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, et al. 2016 AHA/ACC Guidelines on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. *Circulation* 2017; 21: 135: e726–e779.
10. Schernthaner RE, Schernthaner GH, Schernthaner G. Management of Peripheral Arterial Disease. In: Betteridge DJ, Nichols S (eds). *Managing Cardiovascular Complications of Diabetes*. John Wiley Sons, Hoboken, 2014.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
12. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, et al.; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 32–40.
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22.
14. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract* 2017; 23 (Suppl 2): 1–87.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Gerit-Holger Schernthaner
Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: gerit.schernthaner@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung