

Bei wem? Wie? Warum?

Abklärung der koronaren Herzkrankheit bei Diabetes

Nach wie vor wird die Frage, ob der Diabetes mellitus Typ 2 einem Äquivalent der koronaren Herzkrankheit gleichkommt, intensiv diskutiert. Unabhängig davon, zu welcher Antwort man kommt, weisen Diabetiker gegenüber Nicht-Diabetikern eine 2- bis 4-fach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität auf.

La question de savoir si le diabète de type 2 est équivalent à la maladie coronaire reste longuement discutée. Indépendamment de la réponse obtenue, les diabétiques montrent une mortalité cardiovasculaire 2- à 4 fois plus élevée que celle des non-diabétiques.

Weiterhin wird intensiv darüber diskutiert, ob der Diabetes mellitus Typ 2 einem Äquivalent der koronaren Herzkrankheit (KHK) gleichkommt. Primär wurde diese Betrachtungsweise durch eine Studie von Haffner et al. eingebracht, die zeigte, dass diabetische Patienten ohne vorangehenden Myokardinfarkt eine ähnliche Prognose hatten wie Nicht-Diabetiker, die bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatten (1). Unabhängig davon, zu welchem Schluss man bei dieser Frage kommt, weisen Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabetikern eine 2- bis 4-fach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität auf (2). Die Beurteilung hinsichtlich KHK ist bei Diabetikern häufig erschwert, da Diabetiker nicht selten unter atypischen thorakalen Beschwerden und Angina-Äquivalenten (zunehmende Dyspnoe oder Leistungsknick (3)) leiden. Manchmal fehlt die Symptomatik vollständig, und es liegt einer stumme KHK/Ischämie vor. Die symptomatische KHK stellt lediglich die Spitze des Eisbergs in der ischämischen Kaskade dar.

Bei welchen Diabetikern sollte eine KHK gesucht werden?

Ein generelles Screening auf KHK bei Diabetikern wird kontrovers diskutiert. Bei Niedrig-Risiko Diabetikern scheint ein generelles Screening prognostisch nicht viel zu bringen. Die einzige zur Zeit verfügbare prospektive Studie (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD)) zeigte auf, dass bei über 1000 Patienten mit Typ 2 Diabetes, die entweder mit einer myokardialen Perfusions-szintigraphie auf eine stumme koronare Herzkrankheit gescreent wurden oder solche die ohne dieses Screening als Vergleichspopulation über 4,8 Jahre nachkontrolliert wurden, die kardialen Ereignisraten einerseits tief und zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich ausfielen (4). Allerdings gibt es Risikokonstellationen, bei denen ein Screening wahrscheinlich Sinn machen dürfte (Tab. 1). Dies deshalb, weil bei diesen Patienten höhere Raten an stummen koronaren Ereignissen/Ischämien auftraten. Im Gegensatz zu niedrig Risikodiabetikern, wie in der bereits genannten DIAD-Studie, wo lediglich bei 22% der Patienten eine stumme koronare Herzkrankheit gefunden wurde, weisen Patienten mit Endorganschäden in bis zu 60% eine stumme koronare Herzkrankheit



Prof. Dr. med.
Michael J. Zellweger
Basel

auf. So z.B. haben Diabetiker mit einer Mikroalbuminurie in bis zu 65% der Fälle Hinweise für eine stumme Ischämie verglichen zu Diabetikern ohne Mikroalbuminurie, die lediglich in 40% der Fälle eine solche aufwiesen (5).

Wie sollte die KHK bei Diabetikern gesucht werden?

Risiko-Scores wie der Framingham Risk-Score, der PROCAM-Score oder AGLA-Score in der Schweiz erlauben eine erste Risikoeinschätzung. Erstaunlicherweise hat die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS-Score), die einen speziell auf Diabetiker ausgerichteten Score untersucht hatte, keine wesentlich besseren Resultate für die Risikoabschätzung geliefert. Dementsprechend kann wahrscheinlich auch bei Diabetikern für eine orientierende Risikoabschätzung z.B. der AGLA-Score gebraucht werden (www.agla.ch). Patienten mit einem hohen Risiko-Score oder den Bedingungen, die in Tabelle 1 genannt sind, können in einem weiteren Schritt wahrscheinlich von einer weiteren Risikostratifikation profitieren.

Prinzipiell kann in einem solchen Fall als erster weiterer Schritt eine Fahrradergometrie oder eine Laufbanduntersuchung durchgeführt werden. Diese ist allerdings nur dann verlässlich, wenn die Patienten genügend leistungsfähig und die EKG-Veränderungen interpretierbar sind. Häufig sind allerdings Diabetiker leider wegen Komorbiditäten wie z.B. einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit nicht in der Lage, eine adäquate Fahrradergometrie zu absolvieren. Bildgebende Verfahren können unabhängig von der Leistungsfähigkeit und allfälligen Basis-EKG-Veränderungen verwendet werden, da sie bei Bedarf mit einer pharmakologischen Belastung kombiniert werden können.

Ob bei den nicht-invasiven bildgebenden Methoden eher eine anatomische Evaluation (Calcium-Score der Koronarien und/oder Koronar-CT) oder eine Ischämiesuche (Stress-Echokardiographie, Myokardperfusionsszintigraphie, Stress-MRI) durchgeführt werden soll, muss im Einzelfall entschieden werden und hängt eng mit der Fragestellung zusammen. Allerdings stehen die Methoden zur Ischämiesuche im Vordergrund, sollten doch die Diabetiker meistens bereits eine ausgebaute Sekundärprävention hinsichtlich KHK haben, was durch mehr oder weniger Kalk oder Stenosen in der anatomischen Darstellung nicht zu einer Reduktion der Prävention führen dürfte. Bei einer grösseren Ischämie allerdings müsste eine weitere invasive Abklärung erwogen werden. Das Ausmass der

Ischämie etabliert sich immer mehr zu einem verlässlichen Marker, unabhängig davon, ob Patienten zusätzlich zu einer optimalen medikamentösen Therapie von einer Revaskularisationsstrategie profitieren oder nicht (6, 7).

Welche bildgebende Modalität zur Ischämiesuche zur Anwendung kommt hängt stark von der lokalen Verfügbarkeit und Expertise ab. Gerade für die myokardiale Perfusionsszintigraphie gibt es bei Diabetikern überzeugende Daten, die belegen, dass die bildgebende Diagnostik einen zusätzlichen Wert hinsichtlich Diagnostik und Risikostratifikation aufweist. Weiter ist bei dieser Methode auch die Quantifizierung der Grösse des Perfusionsdefektes am besten praktikabel und validiert. Allerdings gibt es auch für die Stresschokardiographie Daten bei kleineren Patientenpopulationen, die den Wert dieser Untersuchung bei der Diagnostik und Risikostratifikation von Diabetikern belegen.

Abklärung der KHK bei Diabetes – warum?

Liegt eine stumme, stabile KHK vor, stellt sich die Frage der optimalen Therapie, respektive ob eine Revaskularisation zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie einen prognostischen Vorteil bringt. Die Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI-2D) Studie zeigte bei Diabetikern keinen Überlebensvorteil bei revaskularisierten Patienten im Vergleich zur medikamentös behandelten Gruppe (8). Allerdings ist erwähnenswert, dass in der medikamentösen Gruppe über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren auch 42% der Patienten revaskularisiert wurden (Crossover). Eine grössere retrospektive Studie an 826 Diabetikern untersuchte den Einfluss der medikamentösen und Revaskularisationstherapie bei Patienten mit oder ohne Hochrisiko-KHK-Situation in der myokardialen Perfusionsszintigraphie (9). Hochrisikopatienten profitierten von einer Revaskularisation im Vergleich zur medikamentösen Therapie, wohingegen Patienten ohne Hochrisikosituation die gleiche Prognose hatten, unabhängig von der Therapiestrategie. Die optimale Revaskularisationsstrategie ist dann ein weiterer wichtiger Punkt. Gerade bei Diabetikern mit fortgeschrittener KHK dürfte die Bypassoperation der interventionellen Revaskularisation überlegen sein, allerdings zum Preis von mehr cerebrovaskulären Insulten (FREEDOM-Studie) (10).

Wahrscheinlich sollte bei Patienten, die eine stumme koronare Herzkrankheit aufweisen einerseits die antiischämische Therapie und Sekundärprävention intensiviert und bei grösserer Ischämie eine invasive Abklärung erwogen werden, wenn auch noch keine dementsprechenden prospektiven Daten vorliegen. Wir hoffen, dass wir einige dieser Fragen mit unserer kürzlich beendeten TIME-DM-Studie (Trial of Invasive versus Medical therapy of Early coronary artery disease in Diabetes Mellitus) beantworten können. Das erste Ziel dieser Studie war, eine stumme koronare Herzkrankheit bei asymptomatischen diabetischen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zu suchen. Mit der Beantwortung dieser Fragestellung werden wir Aussagen über die Prävalenz dieser Problematik machen können. Um zu sehen, ob ein solches Screening bei diesen Hochrisikodiabetikern Sinn macht, wurden die Patienten mit Hinweisen für eine stumme koronare Herzkrankheit in zwei Therapiearme randomisiert: Einerseits in eine Gruppe mit einer optimalen medikamentösen Therapie, andererseits in eine Gruppe, die sich zusätzlich einer invasiven Evaluation und wenn möglich Revaskularisation unterzog. Alle Patienten wurden 2 Jahre nach Einschluss in die Studie unabhängig von ihrer Gruppenzugehörig-

TAB. 1	Mögliche Indikationen für ein KHK – Screening/Abklärung bei Diabetikern
	Mögliche Indikationen für ein KHK Screening bei Diabetikern
	Typische oder atypische kardiale Symptome, insbes. auch bei möglichen Angina-äquivalenten (Dyspnoe und/oder Leistungsknick)
	Hinweise für Ischämie oder abgelaufenen Infarkt im EKG
	Periphere oder cerebrovaskuläre arterielle Verschlusskrankheit
	Hinweise für autonome kardiale Neuropathie
	Mikroalbuminurie oder Proteinurie
	Retinopathie
	Präoperative Risikostratifikation entsprechend spezifischen Guidelines
	Sedentärer Lifestyle mit Plänen ein anstrengendes körperliches Aufbauprogramm zu absolvieren

keit nochmalig untersucht. Wichtige Aspekte werden auch Fragen zur Lebensqualität darstellen, ist es doch heikel, asymptomatische Patienten zu screenen – mit der Möglichkeit, dass damit eine Untersuchungs- oder Therapiekaskade ausgelöst wird, die zum Zeitpunkt des Eingriffs für die Patienten hinsichtlich Lebensqualität und/oder Symptomatik keine positiven Auswirkungen bringt. Allerdings bleiben weiterhin viele Fragen die optimale Therapie bei asymptomatischen (diabetischen) Patienten betreffend offen.

Prof. Dr. med. Michael J. Zellweger

Kardiologische Klinik, Universitätsspital

Petersgraben 4, 4031 Basel

michael.zellweger@usb.ch

✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Diabetes und koronare Herzkrankheit sind ein komplikationsträchtiges Duett (Diabetes als KHK-Äquivalent?).
- ◆ Diabetiker mit koronarer Herzkrankheit leiden häufiger als Nicht-Diabetiker unter atypischen Beschwerden oder gar einer stummen Ischämie
- ◆ Ein generelles Screening der Diabetiker auf eine koronare Herzkrankheit ist wahrscheinlich nicht sinnvoll – ein Screening von Hochrisikogruppen (z.B. mit Endorganschäden) sollte allerdings individuell erwogen werden
- ◆ Das Ausmass einer Ischämie hat sich als guter Indikator etabliert, um darüber zu entscheiden, ob eine Revaskularisation zusätzlich zur medikamentösen Therapie einen prognostischen Nutzen bringt

Message à retenir

- ◆ Le diabète et les maladies coronariennes sont un duo prédisposé à des complications (diabète équivalent à une maladie coronarienne?).
- ◆ Les diabétiques atteints d'une maladie coronarienne souffrent plus souvent de symptômes atypiques que les non-diabétiques, voire une ischémie silencieuse
- ◆ Le dépistage de maladie coronaire de tous les diabétiques n'est probablement pas utile – cependant un dépistage de groupes à haut risque (par exemple, avec des lésions des organes), devait être envisagé cas par cas
- ◆ La dimension de l'ischémie s'est imposée comme un bon indicateur en décidant si une revascularisation apporte une valeur pronostique en plus de la thérapie médicamenteuse

Literatur:

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-34
2. Zellweger MJ. [Cardiac imaging in (asymptomatic) diabetic patients]. *Herz.* 2012;37(3):252-6
3. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J.* 2004;25(7):543-50
4. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *Jama.* 2009;301(15):1547-55
5. Rutter MK, McComb JM, Brady S, Marshall SM. Silent myocardial ischemia and microalbuminuria in asymptomatic subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1999;83(1):27-31
6. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J.* 2011;32(8):1012-24
7. Phillips LM, Hachamovitch R, Berman DS, Iskandrian AE, Min JK, Picard MH, et al. Lessons learned from MPI and physiologic testing in randomized trials of stable ischemic heart disease: COURAGE, BARI 2D, FAME, and ISCHEMIA. *J Nucl Cardiol.* 2013
8. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2503-15
9. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N, Miller TD, Frye RL, Hodge DO, et al. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk spect imaging treated with coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 2005;112(9 Suppl):I311-6
10. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2375-84