Bad Krozingen, im März 2011

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
meine Damen und Herren,

in dieser Ausgabe von Herz-Zentrum aktuell greifen wir noch einmal das Thema Diabetes mellitus auf. In jüngster Zeit hat es eine Reihe von Arbeiten gegeben, die sowohl die Stufentherapie als auch die individuellen Behandlungsziele bei Diabetes mellitus Typ 2 in einem neuen Licht erscheinen lassen. Wir waren deshalb sehr dankbar, dass Herr Dr. Siegfried Eckert, Leitender Oberarzt im Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen (HDZ NRW), Bad Oeynhausen, auf unserer Kurhaus-Fortbildung vom 2. Oktober 2010 die Datenlage für uns gesichtet und geordnet hat. Basierend auf diesem Vortrag hat er die wichtigsten neuen Erkenntnisse und Behandlungsleitlinien in seinem Beitrag zu Herz-Zentrum aktuell übersichtlich zusammengefasst. Der Artikel sei allen empfohlen, die sich auf den neuesten Stand der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bringen wollen.

Daneben finden Sie in der heutigen Ausgabe lesenswerte Fortbildungsbeiträge zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern, zu venösen Thrombembolien bei onkologischen Erkrankungen und zur sequenziellen Nephronblockade.

Einen schönen Frühlingsanfang wünscht Ihnen

Ihr
Franz-Josef Neumann

Fortbildung

4 *Medikamentöse Therapie und Therapieziele bei der Behandlung des Diabetes mellitus*

16 *Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern Teil 2: Neue Therapieoptionen?*

Frühbesprechung

30 *Das Therapieprinzip der sequenziellen Nephronblockade bei schwerer dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz*

35 *Venöse Thromboembolien bei onkologischen Patienten*

Geschäftsführung

39 *Professor Dr. Helmut Gohlke in den Ruhestand verabschiedet*

Medikamentöse Therapie und Therapieziele bei der Behandlung des Diabetes mellitus

Aus der Kurhaus-Fortbildung am 2. Oktober 2010

Siegfried Eckert, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Bad Oeynhausen

Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus haben eine vergleichbare kardiovaskuläre Ereignisrate wie Nichtdiabetiker. Aus diesem Grunde wird der Typ-2-Diabetes mellitus als kardiovaskuläres Risikoäquivalent in den Leitlinien vieler Fachgesellschaften benannt (1,2,3,4,5). Die Behandlungsempfehlungen zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren orientieren sich hieran. Je frühzeitiger eine normnahe Blutglukoseeinstellung erfolgt, um so erfolgreicher ist langfristig die Therapie (6). Somit sind frühzeitige Diagnose und konsequente Umsetzung evidenzbasierter Therapieempfehlungen für die Patientenprognose entscheidend.

Screening auf Glukosefunktionsstörungen bei allen Risikopatienten

Körperliche Inaktivität und Gewichtszunahme sind häufig die entscheidenden Ursachen für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus. Kardiovaskuläre Risikofaktoren vereinen sich im Bild des metabolischen Syndroms schon viele Jahre vor der Diabetesmanifestation und fördern die Arteriosklerose entwicklung bereits im Stadium der gestörten Glukosetoleranz, wenn trotz normaler Nüchternblutglukosewerte die postprandialen Blutglukosewerte höher und anhaltender ansteigen als bei Gesunden (8). Die Stadien zur Manifestation eines Typ-2-Diabetes mellitus verlaufen über Jahre: Erhöhte Nüchternglukose, gestörter Glukosestoffwechsel, manifester Diabetes mellitus. Schon früh können kardiovaskuläre Komplikationen auftreten. SM Haffner fand bei Teilnehmern der 4 S-Studie mit gestörter Nüchternglukose (n = 678) ein um 1,48 erhöhtes Risiko für koronare Ereignisse und ein um 1,55 erhöhtes Risiko für koronaren Tod (9). Die Gesamtzahl der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in dieser Studie betrug 202. Durch Bestimmung der Nüchternglukose und einen oralen Glukosetoleranztest mit 75 mg Glukose können diese Störungen einfach und sicher festgestellt werden (2). Patienten im Myokardinfarkt, mit dokumentierter koronarer Herzerkrankung und Hypertoniker mit metabolischem Syndrom sollten hierauf untersucht werden (5).

Therapiezielwerte

Entscheidend für die Prognose eines Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist ein multinodaler Therapieansatz: Konsequente normnahe Blutglukoseeinstellung ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme und die Reduktion zusätzlich bestehender Risikofaktoren (Tab. 1). In den letzten Jahren wurden die in Leitlinien festgelegten Therapiezielwerte aufgrund einiger Studien kritisch diskutiert. Dies betrifft den HbA1c-Wert und die Blutdruckwerte. Eine konsequente Absenkung des LDL-Cholesterins auf < 100 mg/dl bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und auf < 70 mg/dl bei zusätzlich bestehender koronarer Herzerkrankung werden akzeptiert (2,5).

Tab. 1: Zielwerte bei Typ-2-Diabetes mellitus

HbA1c	< 6,5 %
LDL-Cholesterin	< 100 mg/dl
HDL-Cholesterin	> 50 mg/dl
Triglyzeride	< 150 mg/dl
Blutdruck	< 130/80 mmHg
Körpergewicht	< 25 kg/qm
Rauchen	Stopp
Körperliche Aktivität	steigern

Medikamentöse Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus

Die Manifestation eines Typ-2-Diabetes mellitus kann verzögert oder gar verhindert werden durch Interventionen, die die sich entwickelnde Insulinresistenz kompensieren helfen: Steigerung der körperlichen Aktivität, Reduktion des Körpergewichts oder Gabe eines Alpha-Glykosidasehemmers oder Metformins (10,11,12). Diese Maßnahmen senken auch den Blutdruck und können kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren helfen (11).

Die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes ist aktuell in der Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) informativ wiedergegeben: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 - Update der evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (1, Abb. 1). In dieser und allen anderen Empfehlungen wird auf eine konsequente Lebensstiländerung hingewiesen. Di Loreto (13) zeigt eindrucksvoll den Einfluss einer moderaten körperlichen Aktivität (spazieren gehen): Viele klassische Risikofaktoren werden deutlich reduziert, einschließlich Surrogatparameter und das korona-

Tab. 2: Steigerung der körperlichen Aktivität reduziert das kardiovaskuläre Risiko (13)

	Spazierengehen - Stunden pro Woche					
	0	**1,5**	**4**	**5,5**	**7,5**	**12**
Körpergewicht (kg)	0,8	0,6	0,1	-2,2	-3,0	-3,2
Bauchumfang (cm)	1,0	1,0	-0,9	-3,8	-5,5	-7,1
HbA1c (%)	0,03	-0,06	-0,44	-0,88	-1,11	-1,19
DBsys (mmHg)	-1,8	-1,5	-6,4	-5,5	-6,6	-9,2
DBdia (mmHg)	-4,6	-2,4	-2,9	-4,8	-5,3	-7,1
Chol. (mg/dl)	-3,8	-5,6	-10,2	-10,7	-7,4	-10,9
LDL-Chol. (mg/dl)	-4,5	-7,1	-3,4	-5,3	-6,3	-7,7
HDL-Chol. (mg/dl)	0,1	1,1	2,9	5,6	10,4	6,3
TG (mg/dl)	3,4	2,1	-48,2	-55,2	-57,4	-68,4
KHK-Risiko (%)	0,1	-0,3	-2,6	-3,7	-4,8	-4,3

Tab. 3. HbA1c-Zielwerte verschiedener Fachgesellschaften

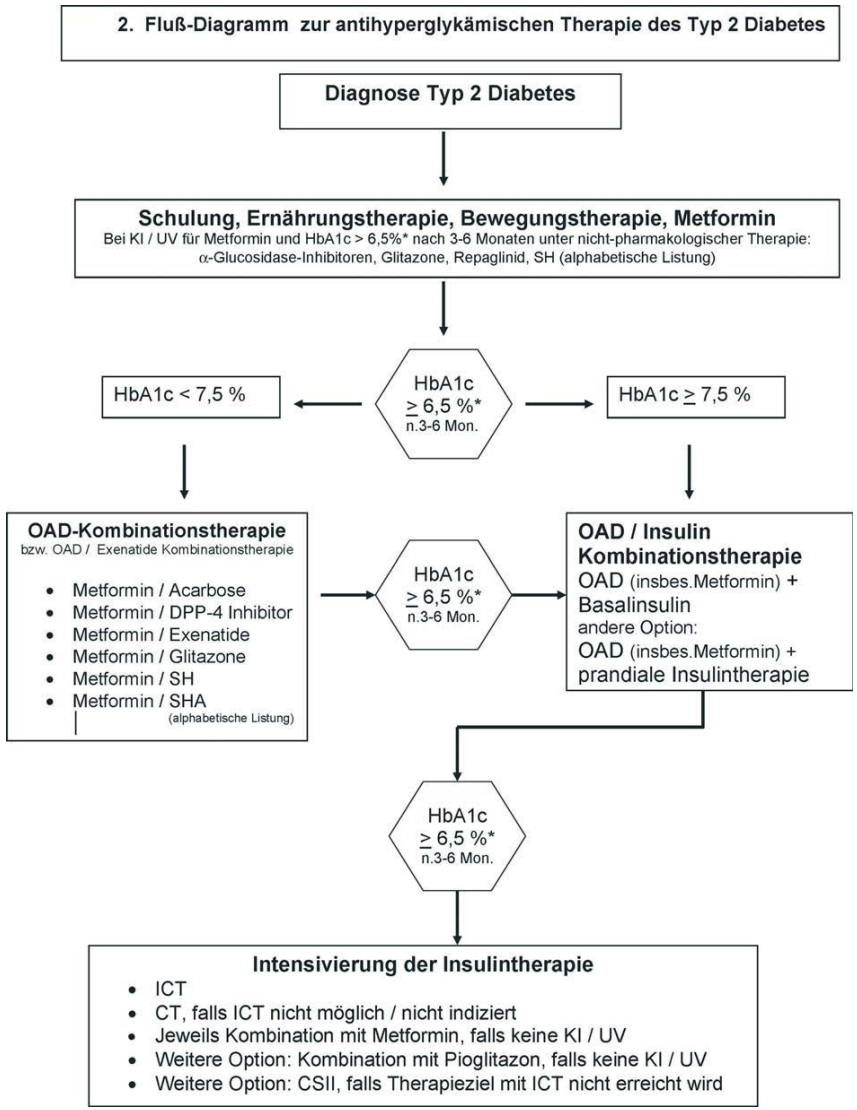
Gesellschaft	HbA1c-Wert in %
American Diabetes Association (ADA)	< 7,0, so nah wie normal (<6,0)
American Diabetes Association (ADA) I	< 7,0, so nah wie möglich zu Nichtdiabetikern
Association for the Study of Diabetes (EASD)	
European Society of Cardiology (ESC)	< 6,5
Association for the Study of Diabetes (EASD	
International Diabetes Federation (IDF)	< 6,5
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	< 6,5

re Risiko. 30-minütige Spaziergänge am Tag reduzieren den HbA1c-Wert um im Mittel 0,44 %, den systolischen Blutdruck um 6,4 mmHg und den Triglyzeridwert um 48 mg/dl. Länger andauernde Aktivitäten haben einen deutlich stärkeren Effekt (Tab.2).

In der DDG-Leitlinie (1) wird ein HbA1c-Zielwert von 6,5 % genannt, andere Fachgesellschaften streben geringe Werte an (Tab. 3). Bei 3- bis 6-monatiger Kontrolle erfolgt die Angleichung der Therapiemaßnahmen, Eskalation (Abb. 1): Neben Lebensstiländerungen wird Metformin als Medikament der ersten Wahl aufgeführt – auch schon im Stadium des gestörten Glukosestoffwechsels und unabhängig vom Gewicht. Bei nicht erreichtem Zielwert erfolgt eine medikamentöse Kombinationstherapie, im Weiteren eine Kombination mit Insulin und Intensivierung der Insulintherapie. Die medikamentösen Kombinationspartner werden in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt. Aufgrund von Studien sind unterschiedliche Erfolge und Nebenwirkungen mit unterschiedlichen Kombinationen zu erwarten. Grundsätzlich sollte durch ärztliche Maßnahmen die Lebensqualität und die Prognose eines Patienten verbessert, zumindest nicht verschlechtert werden. In den letzten Jahren werden Kombinationsbehandlungen und intensivierte Behandlungsregime diskutiert.

Durch Therapien verursachte Hypoglykämien und Gewichtszunahmen wirken sich anerkannt ungünstig auf die Prognose aus. In der **A**ction to **C**ontrol **C**ardi**O**vascular **R**isk in **D**iabetes (ACCORD)-Studie (14) fand sich eine um 20 % erhöhte Mortalität in der intensiviert behandelten Gruppe. Dieser Therapiearm wurde im Februar 2008 nach 3,5 Jahren vorzeitig abgebrochen und die Ergebnisse im Juni 2008 publiziert. Insgesamt wurden 10.251 Patienten in 77 Zentren in den USA und Kanada rekrutiert. Der HbA1c-Zielwert betrug in der intensiviert behandelten Gruppe < 6,0 %, in der Standardtherapiegruppe sollte ein HbA1c-Wert im Bereich von 7,0 - 7,9 % angestrebt werden. Um diese Zielwerte zu erreichen, waren sämtliche zugelassenen antihyperglykämisch wirksamen Substanzen (orale Antidiabetika, Exenatide, Insulin) einsetzbar, auch Kombinationstherapien waren vom Studienprotokoll

Abb. 1: Behandlung Typ-2-Diabetes mellitus (1)



her weder von der Zahl noch von der Art der eingesetzten Substanzen eingeschränkt.

Definition des primären Endpunkts:

- nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- nicht-tödlicher zerebraler Insult
- Tod kardiovaskulärer Ursache

Der primäre Endpunkt wurde um relativ 10 % nicht signifikant gesenkt (p = 0,16). Hauptursache für diesen Trend war eine signifikante relative Risikoreduktion für nicht-tödliche Myokardinfarkte um 24 % (p = 0,004).

Als mögliche Ursache(n) für die signifikant erhöhte Mortalität (relativer Anstieg um 22 %, p = 0,04) ist (sind) in der Diskussion:

- unerkannte Hypoglykämien (Steigerung des Sympathotonus - Arrhythmien - Tod), Verteilung der Häufigkeit der Hypoglykämien orientiert am HbA1c-Wert,
- deutliche Gewichtszunahme bei einer großen Subgruppe der Patienten (27,8 % nahmen > 10 kg im Verlauf der Studie zu; > 70 % in der intensiviert behandelten Gruppe hatten eine Insulin + Thiazolidindion-Kombinationstherapie),
- die Interferenzen der verwendeten Polypharmakotherapie (bei Studienende hatten ~ 70 % der nicht mit Insulin und ~ 60 % der mit Insulin behandelten Patienten eine 3-, 4-, oder 5-fach-OAD-Kombinationstherapie,
- ob die Geschwindigkeit der HbA1c-Zielwerterreichung eine Rolle gespielt haben könnte, ist zurzeit nicht geklärt.

Die **A**ction in **D**iabetes and **VA**scular disease: Preterax a**N**d Diamicron-MR **C**ontrolled **E**valuation (ADVANCE)-Studie untersuchte den Effekt einer intensivierten Einstellung des Blutzuckers und des Blutdrucks auf makrovaskuläre und mikrovaskuläre Komplikationen im Vergleich zu einer Standardtherapie (15). Der primäre Endpunkt wurde um relativ 10 % signifikant gesenkt (p = 0,01). Hauptursache für diesen Effekt war eine signifikante Reduktion der Nephropathie um relativ 21 % (p = 0,006). Die Gesamtmortalität wurde um relativ 7 % nicht signifikant gesenkt (p = 0,28). Die makrovaskulären Ereignisse wurden um relativ 6 % nicht signifikant gesenkt (p = 0,32). Die Zahl der schweren Hypoglykämien lag in der intensiviert behandelten Gruppe mit 0,7 %/Jahr höher als in der Standardtherapiegruppe (0,4 %/Jahr).

Unterschiede bestehen zwischen den beiden Studien im positiven Outcome: In ADVANCE eine signifikante Reduktion im Neuauftreten bzw. in der Progression einer Nephropathie (number needed to treat (NNT) 91 für 5 Jahre) und in den Nebenwirkungen wie Hypoglykämie und Gewichtszunahme. Die intensiviert behandelte Gruppe in der ACCORD-Studie hatte eine im Vergleich zur Standardtherapie um den Faktor 3,1 erhöhte Rate an schweren Hypoglykämien, insgesamt erlitten 16,2 % der Patienten in dieser Gruppe eine schwere Hypoglykämie (Tab. 4). In der ADVANCE-Studie war die Rate schwerer Hypoglykämien mit 0,7 %/Jahr geringfügig höher als in der Standardtherapiegruppe (0,4 %/Jahr), jedoch geringer als in der Standardtherapiegruppe der ACCORD-Studie (1,0 %/Jahr) – bei einem Unterschied im mittleren HbA1c-Wert von 1,0 % (6,5 % ADVANCE [intensivierter Arm] vs. 7,5 % ACCORD [Standard-Arm]).

Tab. 4: Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus: Randomisierte Studien (* signifikante Unterschiede im Ergebnis)

	UKPDS	ACCORD	ADVANCE	VADT
Patienten	3.867	10.251	11.140	1.791
KV-Ereignisse in Anamnese (%)	0	35	32	40
Diabetesdauer (J)	0	10	8	11,5
Interventionsziel	Nüchtern-BZ < 108 mg/dl	HbA1c < 6,0 %	HbA1c < 6,5 %	HbA1c < 6,0 / 8-9 %
Ergebnis Intensiv/Standard				
Erreichter HbA1c	7,0/7,9	< 6,4/7,5	6,4/7,0	6,9/8,4
Gesamtmortalität (%)	1,79/1,89	5,0/4,0*	8,9/9,6	n.a.
KV-Mortalität (%)	1,04/1,15	2,6/4,0*	4,5/5,2	2,1/1,7
Nichttödlicher Herzinfarkt (%)	1,47/1,74	3,6/4,6*	2,7/2,8	6,1/6,3
Nichttödlicher Schlaganfall (%)	0,56/0,5	1,3/1,2	3,8/3,8	n. a.
Schwere Hyperglykämie ((%/J)	1,0/0,7*	3,2/1,0*	2,7/1,5*	21,1/9,7*
Gewichtszunahme (kg)	+ 3,1/+ 1,2*	+ 3,5/+ 0,4*	- 0,1/- 1,0	BMI +2/+1

Die mittlere Gewichtszunahme der Patienten in der ACCORD-Studie betrug 3,5 kg, 27,8 % der Patienten wiesen eine Gewichtszunahme von > 10 kg auf. Die Patienten in der intensiviert behandelten Gruppe in der ADVANCE-Studie wiesen keine Gewichtszunahme auf (± 0,0 kg).

In der **U**nited **K**ingdom **P**rospective **D**iabetes **S**tudy (UKPDS, 6) wurden neu diagnostizierte Typ-2-Diabetiker eingeschlossen. In Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes - **V**eterans **A**ffairs **D**iabetes **T**rial (VADT, 16) 1791 Männer (Alter 60 ± 4 Jahre) mit einer mittleren Diabetesdauer von 11,5 Jahren. Ziel der Studie war eine Reduktion des HbA1c-Wertes um 1,5 % (6,9 / 8,4 %).

Die Gegenüberstellung dieser vier Studien (Tab. 4) verdeutlicht die Unterschiede in Diabetesdauer zum Zeitpunkt der Randomisierung, den Zielwerten und der Rate der Nebenwirkungen (Hypoglykämien und Gewichtszunahme, Tod und nicht-tödlicher Herzinfarkt). Die Ergebnisse der Nachbeobachtung der UKPDS (17) (8,5 Jahre follow-up) zeigen eine signifikante Reduktion in makrovaskulären Endpunkten: Herzinfarkt -31 % (p = 0,003) und Gesamtmortalität um -13 % (p = 0,007). Dies ist die bisher einzige Studie (Nachbeobachtung einer randomisierten Studie), die in der antiglykämischen Behandlung bei neu diagnostizierten Typ-2-Diabetikern eine Reduktion makrovaskulärer Endpunkte nach relativ langer Behandlungsdauer von bis zu 17 Jahren zeigen konnte. Dies ist ernüchternd, da wir ja durch andere Interventionen Erfolge nach kürzerer Behandlungsdauer kennen.

Von einer intensiven Blutglukose senkenden Therapie profitieren wahrscheinlich die Patienten, die eine kurze Diabetesdauer, einen niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wert und eine leere Anamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen haben.

Individuelle Behandlung mit welchen Kombinationen?

Die Behandlung eines Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist hoch effektiv, häufig werden im direkten Vergleich stärkere Risikoreduktionen erreicht als bei Nichtdiabetikern. Dies bezieht sich vornehmlich auf die Einflussnahme sogenannter nicht-glykämischer Interventionen. Die Bedeutung einer Blutdrucksenkung und Kontrolle einer Dyslipoproteinämie ist durch viele Outcome-Studien belegt. Für die antidiabetische Differenzialtherapie existieren bislang wenige Daten, die sich mit der Frage beschäftigen, ob bestimmte Wirkstoffklassen einen günstigen oder weniger günstigen Effekt haben. Nach der **B**ypass **A**ngioplasty **R**evascularization **I**nvestigation **2** **D**iabetes Trial (BARI-2D-Studie) scheint eine Therapie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung mit Substanzen, welche die Insulinsensitivität verbessern - zu diesen zählen zum Beispiel Metformin und Glitazone einer „insulin-providing therapy“ mit Insulinen und Sulfonylharnstoffen –, überlegen zu sein.

Der Progression der Erkrankung Typ-2-Diabetes werden Dosiserhöhungen und Kombinationstherapien (Eskalationstherapien) geschuldet. Zunehmende Insulinresistenz und Reduktion in Zahl und Funktion der Betazellen im Pankreas werden als die determinierenden Stellgrößen betrachtet. Können Substanzen hier entgegenwirken? Bei den Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren) und Inkretinmimetika wird ein mögliches Potential vermutet. Die Substanzen dieser Wirkstoffklassen wirken bei physiologischen Blutglukoseanstiegen nach Nahrungsaufnahme, vornehmlich von Kohlehydraten. Dieser Inkretineffekt ist seit Jahrzehnten gut erforscht (18). Nach Nahrungsaufnahme und Anstieg der Blutglukosekonzentration werden über Inkretinhormone Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) sowie anderer regulatorischer Peptide vermehrt ausgeschüttet. GLP-1 stimuliert glukoseabhängig nur unter Hyperglykämiebedingungen die Insulinsekretion und hemmt die Glukagonsekretion der Alphazellen. Hierdurch werden die Blutglukosekonzentrationen in Grenzen gehalten: Kein Anstieg über 140 mg/dl postprandial nach 2 Stunden bei Gesunden. Bei Typ-2 Diabetikern ist die Konzentration und Wirkung der Inkretine deutlich abgeschwächt. Durch DPP-4-Hemmung werden die endogenen Konzentrationen der Inkretine erhöht und damit deren Wirkung, insbesondere die von endogenem GLP-1, verstärkt. Diese Wirkungen sind hauptsächlich für die antihyperglykämischen Eigenschaften der DPP-4-Inhibitoren verantwortlich und verschwinden, wenn die Blutzuckerwerte unter den Normalbereich sinken.

Daher besitzen DPP-4-Inhibitoren kein direktes Hypoglykämierisiko. DPP-4-Inhibitoren sind gewichtsneutral. In Tiermodellen zeigen DPP-4-Inhibitoren günstige Einflüsse auf Inselfunktion und –morphologie; ob diese beim Menschen auch bestehen, ist derzeit nicht geklärt (19).

Die antihyperglykämische Wirksamkeit von DPP-4-Inhibitoren wurde in Monotherapie und in unterschiedlichen Kombinationen mit anderen oralen Antidiabetika untersucht. In einer systematischen Metaanalyse der bislang vorliegenden klinischen Studien wurde im Vergleich zu Placebo der HbA1c-Wert um -0,74 % durch die Gabe von DPP-4-Inhibitoren gesenkt (95 % Konfidenzintervall [CI] -0,85 % bis -0,62 %). Die DPP-4-Inhibitoren waren insgesamt anderen antihyperglykämischen Substanzen nicht unterlegen. Kombinationen aus DPP-4-Inhibitoren und Metformin erscheinen günstig. Additive Wirkungen sind zu erwarten, da DPP-4-Inhibitoren die GLP-1-Spiegel um den Faktor 2-4 steigern helfen und Metformin die GLP-1-Spiegel wahrscheinlich durch Steigerung der GLP-1-Syntheserate und nicht durch Hemmung der DDP-5 erhöhen (20,21,22).

Die geringen Hypoglykämieraten und die Gewichtsneutralität grenzen die DPP-4-Inhibitoren bei vergleichbarer Blutglukosesenkung von den übrigen bisher verfügbaren oralen Antidiabetika ab. Kombinationen mit oralen Antidiabetika und Insulinen sind sicher, sie können deutlich die Insulindosis reduzieren helfen. Die kardiovaskuläre Bedeutung ist in Langzeitstudien zu klären.

Kombinationen von Insulin mit oralen Antidiabetika werden seit über 20 Jahren empfohlen. Sehr häufig werden Sulfonylharnstoffe mit einem langwirksamen Insulin zur Nacht kombiniert. Auch konnte gezeigt werden, dass bei einer Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen gegenüber einer alleinigen Gabe von Insulin deutlich weniger Insulin benötigt wurde, um eine gleiche Stoffwechseleinstellung zu erzielen. Diese Kombinationstherapie ist einfach durchzuführen. Üblicherweise werden langwirkende Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) ein- oder zweimal täglich und ein langwirksames Insulin als Bedtime-Dosis gegeben.

Besonders günstige Effekte auf die Stoffwechseleinstellung wurden in verschiedenen Studien für die Kombination von Insulin mit Metformin gezeigt: Effektiver, Reduktion Insulindosis und günstige Effekte auf Gewichtsverlauf, besonders bei adipösen Patienten.

Die Kombinationstherapie Insulin mit dem Glitazon (Thiazolidindion = PPAR-γ-Rezeptor-Agonisten) Pioglitazon ist inzwischen auch in Deutschland zugelassen. Einschränkungen in der Anwendung wurden erlassen. Rosiglitazon ist nicht mehr zugelassen. Glitazone sind selektive Agonisten des PPAR-γ-Rezeptors (peroxisomal proliferator activated receptor gamma). Diese Substanzen verbessern die Blutglukosekontrolle durch Verminderung der Insulinresistenz am Fettgewebe, an der Skelettmuskulatur und an der Leber.

Die zusätzliche Gabe von 30 mg Pioglitazon pro Tag zu einer bestehenden Insulintherapie hat zu einer mittleren HbA1c-Absenkung von 1,3 %, zu einer signifikanten Absenkung der Nüchternglukose von 48 mg/dl, zu einer Verbesserung der Dyslipidämie (23) sowie auch zu einer 16 %igen relativen Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse geführt (24). Durch eine Kombination von Insulin und Glitazonen wird die Insulinsensitivität des Typ-2-Diabetikers verbessert. Dies kann auch zu einem reduzierten Insulinbedarf und einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien führen (23). Auch in der Monotherapie zeigen Thiazolidindione Vorteile gegenüber anderen oralen Antidiabetika: In **A** **D**iabetes **O**utcome **P**rogression **T**rial (ADOPT, 25) Rosiglitazon gegenüber Metformin und dem Sulfonylharnstoff Glyburide in der Effektivität der Stoffwechseleinstellung und Pioglitazon in der Reduktion von kardiovaskulären Ereignisse, vornehmlich akute Koronarereignisse in der **PRO**spective Pioglit**A**zone **C**linical **T**rial **I**n **M**acro**V**ascular **E**vents (PROactive-Studie, 24). De Fronzo stellte die Überlegenheit der Glitazone gegenüber einer Sulfonylharnstoff-basierten Therapie auf die Zielwerterreichung (HbA1c) und Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (auch Plaquereduktion in den Koronargefäßen, **P**ioglitazone **E**ffect on **R**egression of **I**ntravascular **S**onographic **C**oronary **O**bstruction **P**rospective **E**valuation [PERISCOPE]) dar (26).

Die glykämische Differenzialtherapie bei Typ-2-Diabetikern sollte sich orientieren an:

- **Diabetesdauer**
- **Zusätzlichen Risikofaktoren**
- **Komorbiditäten**

Die Verordnung in Mono- und Kombinationstherapie sollte sich an der nachlassenden Wirkung einzelner Wirkstoffklassen bei Reduktion der Betazellengesamtzahl im Pankreas und Einschränkung ihrer Funktion auch unter Berücksichtigung einer zunehmenden Insulinresistenz orientieren (27). Die Überprüfung der Effektivität einer Wirkstoffklasse in Bezug auf eine nachlassende Wirkung ist schwierig. Da in sogenannten Endstadien der Erkrankung Wirkungsabschwächungen bestehen, kann die Bestimmung von Biomarkern hilfreich sein (Tab. 5). Sulfonylharnstoffe wirken in Frühstadien der Erkrankung intensiver. Dies zeigt sich eindrucksvoll in UKPDS (6,17). Glitazone und Insuline scheinen auch in den Endstadien ihre Wirkung nicht zu verlieren.

Tab. 5: Therapieempfehlungen nach Dauer und Organschädigungen

Intaktes Proinsulin Erhöhtes Risiko > 11 pmol/l	- - -	+ + +	+ + +
Adiponektin Erhöhtes Risiko < 7 µg/l	- - -	- - -	+ + +
hs CRP Erhöhtes Risiko 3-10mg/l	- - -	- - -	+ + +
Sinnvolle Wirkstoffgruppen	Sulfonylharnstoff Metformin Insulin Glitazon DDP-5 Inhibitor	Metformin Insulin Glitazon DDP-5 Inhibitor	Insulin Glitazon

Hypoglykämie und Folgen

Das Risiko einer Hypoglykämie steigt mit der Diabetesdauer (17). Eine retrospektive Analyse aus der US-Verterans-Datenbank (28) zeigt ein erhöhtes Myokardinfarktrisiko bei aufgetretener Hypoglykämie im Jahr vor dem Myokardinfarkt: 9,6 % der Patienten hatten vor dem Myokardinfarkt mindestens eine dokumentierte Hypoglykämie (n = 63.519) im Vergleich zu einer Ereignisrate von 4,2 % ohne vorausgegangen Hypoglykämie (n = 1.009.746).
Typ-2-Diabetiker scheinen ein erhöhtes Risiko zu haben, an einer Demenz zu erkranken. Whitmer et al. (29) untersuchten Typ-2-Diabetiker mit stattgefundener Hypoglykämie, die zur stationären Aufnahme führte (1980 bis 2002). In der Nachbeobachtungszeit bis 2007 entwickelten 1.822 Typ-2-Diabetiker (entsprechend 11 %) nach einem Median von 4,8 Jahren eine Demenz. 1.465 (8,8 %) der Patienten hatten mindestens eine Episode einer Hypoglykämie zwischen 1980 und 2002. Nach Berechnungen steigt das absolute Risiko, an einer Demenz zu erkranken, nach mindestens einer schweren Hypoglykämie um jährlich 2,39 %.
In ACCORD (14) verstarben im intensiviert behandelten Arm signifikant mehr Patienten. Hypoglykämien werden als mögliche Ursache diskutiert.

Normnahe Blutglukoseeinstellung vorteilhaft auch im Akutereignis und periinterventionell

Glukose-Insulin-Infusionen verbessern in der akuten Myokardischämie die Zufuhr von Glukose in die Myokardzelle und führen damit unter anderem zu einer Reduktion der freien Fettsäuren, die in der Akutphase erhöht sind. Die **D**iabetes mellitus, **I**nsulin **G**lucose Infusion in **A**cute **M**yocardial **I**nfarction (DIGAMI) -Studie hat mit dieser Strategie eine Verbesserung der Überlebensrate in der Akutphase und im Follow-up bis zu fünf Jahren gezeigt (30). Patienten mit akuten zerebralen Ischämien profitieren ebenfalls von diesem Therapieregime in der Akutphase (31). In diesen Studien wurden keine mechanischen Reperfusionen durchgeführt. In DIGAMI 2 zeigten sich keine Unterschiede in den Behandlungsarmen. Als mögliche Gründe werden eine gute Stoffwechseleinstellung (kein signifikant unterschiedlicher HbA1c-Wert, um 7,2 %) und das Nichterreichen einer normnahen Glukoseeinstellung diskutiert (32).
Diabetiker haben im Vergleich zu Nichtdiabetikern häufiger Komplikationen nach PCI und höhere Restenoseraten nach Angioplastie und Stentimplantation (33). Reaktive Intimahypertrophie und somit reduzierte Lumendiameter ist die Hauptursache für die höheren Restoneseraten bei

Diabetikern. Ungünstige Blutglukoseeinstellung (HbA1c > 7 %) ist der bedeutendste unabhängige Prädiktor für Reinterventionen mit einer odds ratio von 2,87 (34). So lag die Re-Interventionsrate bei Diabetikern mit HbA1c-Werten über 7 % mit 35 % deutlich höher im Vergleich zu Diabetikern mit HbA1c-Werten unter 7 %. Diese erreichten ein vergleichbares Niveau zu Nichtdiabetikern (16 vs. 18 %).

Normnahe Blutglukoseeinstellungen können den ungünstigen peri- und postinterventionellen Verlauf nach PCI bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern verbessern helfen. Dies konnte auch perioperativ nach Bypassversorgung gezeigt werden (35). Die Umsetzung einer normnahen Blutglukoseeinstellung wird möglicherweise aus Furcht vor Hypoglykämie im ACS und periinterventionell bei PCI selten geübt. Diagnostik und PCI erfolgen zudem in der Regel in einem Untersuchungsgang, sodass keine Zeit für eine günstigere glykämische Einstellung vorhanden zu sein scheint.

Zusammenfassung

Patienten mit glykämischen Stoffwechselstörungen sollten frühstmöglich behandelt werden. Dies erfordert ein breites Screening (Nüchternblutglukose, oraler Glukosetoleranztest) aller Patienten mit kardiovaskulärem Risiko und im akuten ischämischen Geschehen (ACS, Hirninsult). Patienten mit bereits fortgeschrittenem Typ-2-Diabetes mellitus und stärkeren Gefäßschädigungen profitieren bei kurzer Studienlaufzeit kaum durch eine strikte Glykämiekontrolle. Neben einer intensiven, hypoglykämiefreien Diabetestherapie ist daher im multinodalen Ansatz die Kontrolle des Blutdrucks, des Fettstoffwechsels, der Gerinnung und des Gewichts unabdingbar. Neue Antidiabetika lassen eine normoglykämische Stoffwechseleinstellung mit HbA1c-Werten zwischen < 5,5 und 7,0 % realistisch erscheinen. Ergebnisse aus randomisierten Studien zur Zielwertvorgabe systolischer Blutdruckwerte bei verschiedenen Krankheiten liegen bisher nicht vor. Die Deutsche Hochdruckliga empfiehlt in Anlehnung an die European Society of Hypertension „eine Blutdrucksenkung auf Werte zwischen 130-139/80-85 mmHg anzustreben, wobei das Ziel der Blutdruckeinstellung im unteren Bereich dieser Werte liegen sollte." (Stellungnahme vom 7. September 2010) Bei älteren und sehr alten Patienten werden zur Reduktion von Nebenwirkungen folgende Zielwerte empfohlen: HbA1c um 7,0 %, systolischer Blutdruck um 150 mmHg (1,2).

Die Patienten sollten motiviert werden, diese Therapieziele zu erreichen. Lebensstiländerungen und Bestimmung des Blutdrucks und der Blutglukose mit validierten Geräten sind förderlich. Die Therapieanpassung an Zielwertvorgaben wird in der Diabetes- und Hypertonietherapie seit Jahren geschult und umgesetzt. Langzeitblutdruckmessungen und die Bestimmung von Blutparametern, die zur glykämischen Einstellungsgüte beitragen, haben zur Sicherheit und objektiveren Überprüfbarkeit der Therapien beigetragen.

Literatur:

(1) www.diabetes-deutschland.de
(2) www.dgk.org
(3) www.hochdruckliga.de
(4) www.awmf.de
(5) ESC and EASD Guidelines, Euro Heart J 2007;28:81-136
(6) UKDDS 34 Lancet 1998;352:854-65
(7) DECODE study croup BMJ 1999; 317:371-5
(8) Grundy SM. Circulation 2004;109:551-6
(9) Haffner SM et al. Archives of Internal Medicine 1999;159:2661-7
(10) Diabetes Prevention Program Group N Engl J Med 2002;346:393-403
(11) Chiasson JL et al. Lancet 202;359:2072-7
(12) Tuomilehto J et al. N Engl J Med 2001; 344:1343-50
(13) Di Loreto et al. Diabetes Care 2005; 28: 1295-302
(14) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. N Eng J Med 2008;358:2545–59
(15) The ADVANCE Collaborative Group N Eng J Med 2008;358:2560-72
(16) Duckworth W et al. N Eng J Med 2009;360: 129-39
(17) Holman RR et al. N Engl J Med. 2008;359: 1577-89
(18) Mentlein R et al. Regul Pept 1999;30:9 24
(19) Gallwitz B et al. Drugs Today 2007;43:13-25
(20) Amori RE et al. JAMA 2007;298:194-206
(21) Ahrén B et al. J Clin. Endocrinol Metab 2004;89:2078-84
(22) Dunning B et al. J Clin Endocrinol Metab 2009;94: 81-8.
(23) Rosenstock J et al. Int J Clin Pract 2002;56:251-7
(24) Dormandy JA et al. Lancet 2005; 366: 1279-89
(25) Kahn SE et al. N Eng J Med 2006; 35:2427-43
(26) DeFronzo RA et al. Diabetes 2009; 58: 773-95
(27) Forst T et al. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:303-12
(28) Miller DR et al. Diabetologia 2009;52:S63
(29) Whitmer R et al. JAMA 2009;301:1565-72
(30) Malmberg IK et al. Circulation 1999; 99:2626-32
(31) Scott JF et al. Stroke 1999;30:793-99
(32) Malmberg IK et al. Eur Heart J 2005; 26:650-61
(33) O`Keefe JH et al. Eur Heart J 1998; 19:1696-1703
(34) Corpus RA et al. J Am Coll Cardiol 2004;43:8-14
(35) Furnary A et al. Am J Cardiol 2006, 98: 557-64

Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern

Teil 2: Neue Therapieoptionen?

J. Allgeier

In der letzten Ausgabe des „Herz-Zentrum aktuell“ wurden die neuen Scores zur Abschätzung des Thromboembolierisikos bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern nach der aktualisierten ESC-Guideline vorgestellt. Wie in diesem Beitrag bereits ausgeführt, wird sich bei Umsetzung des vorgeschlagenen CHA_2DS_2-VASc-Scores im klinischen Alltag der Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen eine Thromboembolieprophylaxe zu empfehlen sein wird, erhöhen. Da zusätzlich die Häufigkeit von Vorhofflimmern insgesamt aufgrund der demografischen Entwicklung zunimmt, werden wir in Zukunft bei immer mehr Patienten die Indikation zu einer antithrombotischen Therapie stellen müssen. Insofern wären Alternativen zur etablierten Antikoagulation mit Marcumar durchaus wünschenswert. Im folgenden Beitrag sollen nun vor dem Hintergrund der etablierten Therapien einige Daten zu neuen Therapieoptionen kurz vorgestellt werden.

Klassische pharmakologische Therapie

Vitamin-K-Antagonisten oder ASS?

Insgesamt sechs große randomisierte Studien aus den frühen 90er-Jahren haben die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zur Thromboembolieprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern im Vergleich zu keiner Therapie untersucht. Bei fünf dieser Studien war die Indikation primär-präventiv, überwiegend waren sie Placebo-kontrolliert. In einer Metaanalyse dieser Studien (1) konnte eine relative Risikoreduktion (RRR) für Schlaganfälle insgesamt von 64 % (für ischämische Schlaganfälle von 68 %), entsprechend einer absoluten Risikoreduktion von 2,7 %/Jahr, nachgewiesen werden (siehe Tabelle 1). Die „number needed to treat“ lag bei primärpräventiver Indikation bei 40 Patienten und in der Sekundärprävention bei 12 Patienten, um einen Schlaganfall/Jahr zu verhindern. Auch die Gesamtmortalität war signifikant (RRR von 26 %) reduziert, das Risiko für intrakranielle Blutungen insgesamt gering (< 0,3 %/Jahr).

Eine antithrombotische Therapie mit Thrombozyten-Aggregations-Hemmern (TAH), überwiegend ASS, wurde in acht Studien im Vergleich zu einer Placebotherapie bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern untersucht. In einer Metaanalyse dieser Studien (1) zeigte sich nur eine moderate, nicht-signifikante relative Risikoreduktion von 22 % für Schlaganfälle insgesamt. In den sieben Studien, die ASS untersuchten, lag die RRR bei 19 %, entsprechend einer absoluten Risikoreduktion von 0,8 %/Jahr bei Primärprävention bzw. 2,5 %/Jahr bei Sekundärprävention (siehe Tabelle 1). Die Dosierungen von ASS in diesen Studien reichten von 50 bis 1300 mg/d. Da aber die Nebenwirkungen bei höheren Dosierungen zunehmen und die Plättcheninhibition bei Dosierungen > 75 mg/d nur noch gering verbessert wird, liegt aktuell die empfohlene Dosis bei 100 mg/d für Patienten mit einem niedrigen Thromboembolierisiko (nach dem alten $CHADS_2$-Score ≤ 1). Allerdings konnte eine Studie aus Japan (2) zwischenzeitlich zeigen, dass eine TAH mit ASS (150 – 200 mg/d) im Vergleich zu Placebo gerade in dieser Patientengruppe keinen Benefit bringt. Der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall und TIA) war unter Therapie mit 3,1 % versus 2,4 % sogar häufiger, und das bei gleichzeitig nicht-signifikant erhöhter Blutungsrate von 1,6 % versus 0,4 % im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ob diese Ergebnisse aus Japan mit der dort erhöhten Rate gastrointestinaler Erkrankungen auf Europa und Amerika übertragbar sind, bleibt offen.

Im direkten Vergleich zu VKA ist die alleinige Therapie mit ASS eindeutig unterlegen. In acht randomisierten Studien, die hierzu durchgeführt wurden, betrug in der Metaanalyse die relative Risikoreduktion unter VKA 38 % gegenüber einer Thrombozyten-Aggregations-Hemmung. Dies wird zwar erkauft mit einer etwas erhöhten Rate bedeutsamer Blutungen (relatives Risiko 1,7 %), aber insgesamt überwiegt der therapeutische Nutzen der Antikoagulation. Bei der Behandlung von 1000 Patienten mit VKA werden pro Jahr 23 Schlaganfälle verhindert auf Kosten von neun Blutungskomplikationen. Überraschenderweise profitieren vor allem die älteren Patienten von einer Antikoagulation gegenüber einer Therapie mit ASS (siehe hierzu den Beitrag im „Herz-Zentrum aktuell“ 04/2010).

Tabelle 1: Vergleich der relativen Risikoreduktion für Schlaganfälle in Metaanalysen und zwei randomisierte Studien unterschiedlicher Therapieregimes zur Thromboembolieprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NNT: number needed to treat in Primär- und Sekundär-Prävention)

Therapieregime	Studien	Patienten (n)	Relative Risikoreduktion % (Schlaganfall)	NNT primär/sek
VKA/Placebo	6 Studien	2900	68	40/12
ASS/Placebo	7 Studien	3990	19	125/40
VKA/ASS	8 Studien	3647	38	140/14
VKA/ASS+Clopid.	ACTIVE W	6706	40	100
ASS+Clopid./ASS (wenn VKA „unsuitable“)	ACTIVE A	7500	28	142

Clopidogrel plus ASS?

Aufgrund der nur geringen Wirksamkeit von ASS alleine erhoffte man sich durch die Kombination mit Clopidogrel (duale Plättchentherapie) – ähnlich wie in der interventionellen Kardiologie – einen therapeutischen Zugewinn. Allerdings wurden die Erwartungen in dieses Therapiekonzept enttäuscht. Die ACTIVE-W-Studie (**A**trial Fibrillation **C**lopidogrel **T**rial With **I**rbesartan for Prevention of **V**ascular **E**vents) (3) mit über 6000 Patienten musste bei eindeutiger Überlegenheit von VKA (Ziel-INR 2,0 bis 3,0) gegenüber einer dualen Therapie mit TAH (100 mg ASS plus 75 mg Clopidogrel) vorzeitig abgebrochen werden, bei einer relativen Risikoreduktion von 40 % und vergleichbarer Blutungsrate (siehe Tabelle 1). Die meisten Patienten standen bei Studieneintritt bereits unter einer Therapie mit einem VKA. Insbesondere diese Patientengruppe zeigte nach Randomisierung zur dualen TAH-Therapie eine erhöhte Ereignisrate. Dagegen war der therapeutische Effekt in der Subgruppe, die bisher noch nicht antikoaguliert war, in beiden Therapiearmen vergleichbar - mit einem Trend zu weniger Blutungskomplikationen unter dualer Plättchenhemmung. Dies könnte an der Problematik der Einleitung einer VKA-Therapie mit schwankenden INR-Werten bei Patienten mit bisher unbekannten Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko liegen.

Bei einer vergleichbar großen Zahl von Patienten mit Vorhofflimmern und Kontraindikationen für VKA verglich die ACTIVE-A-Studie die duale Plättchenhemmung mit einer Therapie mit ASS alleine (4). Es zeigte sich zwar eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes von Schlaganfall, Myokardinfarkt, systemischen Embolien und vaskulärem Tod von 7,6 % auf 6,8 %, bedingt in erster Linie durch eine relative Reduktion des Schlaganfallrisikos um 28 %, allerdings auch hier auf Kosten einer signifikant erhöhten Blutungsrate von 1,3 % auf 2 %/Jahr, in etwa vergleichbar zur Therapie mit VKA. Somit kann die duale TAH-Therapie, bei geringerer Wirksamkeit im direkten Vergleich, nicht wirklich eine Alternative zu den VKA sein, allenfalls bei Patienten, bei denen VKA aus Gründen wie z. B. non-Compliance, spezifische Unverträglichkeit, absolut nicht gegeben werden können.

Die Studienlage der etablierten Therapien zur Thromboembolieprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern lässt sich somit in wenigen Worten zusammenfassen:

Die Antikoagulation mit VKA (INR 2,0 bis 3,0) ist eindeutig am wirksamsten und damit der Goldstandard. ASS ist bei dieser Indikation alleine wohl nicht besser als Placebo, in der Kombination mit Clopidogrel zwar effektiver, aber immer noch signifikant schlechter als die VKA.

Dennoch zeigt ein Blick in die Registerdaten großer Kohorten von Patienten mit Vorhofflimmern, dass nur wenig mehr als 50 % der Patienten antikoaguliert werden (siehe Abbildung 1). Die Gründe hierfür dürften in erster Linie in der erschwerten Umsetzung einer guten Antikoagulation mit VKA im klinischen Alltag liegen:

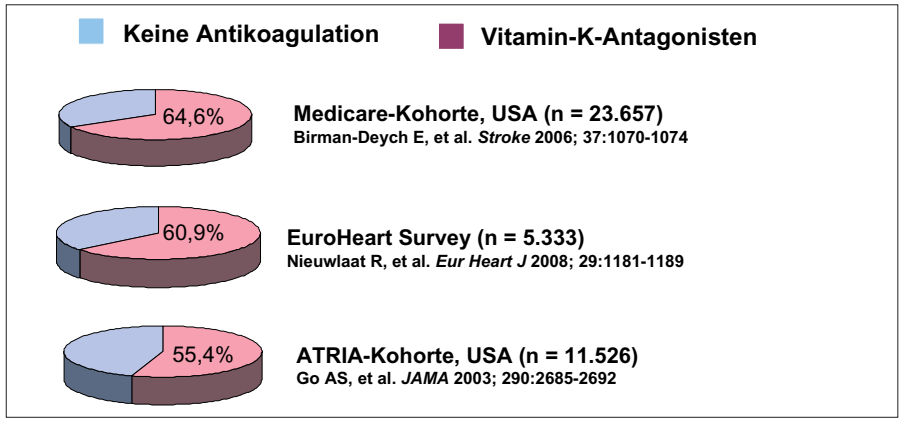
- Enges therapeutisches Fenster (INR 2,0 bis 3,0 – in Studien nur in ca. 60 % der Zeit erreicht, im Alltag noch seltener)
- Teilweise unvorhersehbares Ansprechen (hohe Plasmaeiweiß-Bindung, genetische Variabilität).
- Langsamer Wirkungseintritt und -ende (2 bis 7 Tage).
- Die Umständlichkeit häufiger Gerinnungskontrollen und Dosisanpassungen.
- Medikamenten- und Nahrungsmittelinteraktionen.
- Unverträglichkeiten und Resistenzen

Vor dem Hintergrund eines wachsenden Marktes und der offensichtlich nicht vorhandenen Zufriedenheit mit der etablierten Therapie war die intensive Erforschung von therapeutischen Alternativen während der letzten Jahre verständlich. War sie aber auch erfolgreich?

Neue pharmakologische Optionen?

Ein Blick auf die Gerinnungskaskade (siehe Abbildung 2) zeigt die physiologisch sinnvollen Angriffspunkte der heute potentiell aussichtsreichsten Substanzen in die gemeinsame Endstrecke des intrinsischen und extrinsischen Gerinnungssystems: Die direkten Thrombininhibitoren (DTI, z. B. Ximelagatran, Dabigatran) und die Faktor-Xa-Inhibitoren (DXI, z. B. Rivaroxaban, Apixaban). Ziel der pharmakologischen Entwicklung waren Substanzen mit selektiver, kompetitiver Hemmung zur oralen Anwendung mit fixer Dosierung ohne notwendige Gerinnungskontrollen. Während die VKA in die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren eingreifen und daher die maximale Antikoagulation erst nach 2 bis 3 Tagen erreicht wird und nach dem Absetzen nur langsam über mehrere Tage abklingt, entfalten die DTI bzw. DXI be-

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der antikoagulierten Patienten in großen Kohorten von Patienten mit Vorhofflimmern bei vorliegender Indikation zur Antikoagulation



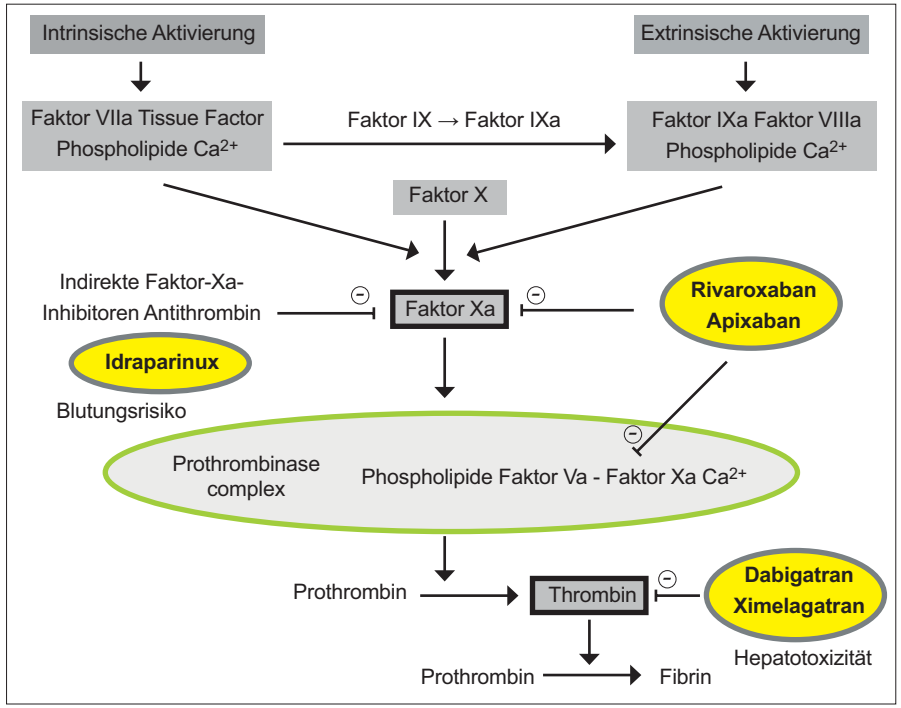
reits nach 2-4 Stunden ihre volle Wirkung, die nach dem Absetzen ihrer individuellen Halbwertszeit (Bereich 7-17 Stunden) entsprechend schnell nachlässt. Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Die Notwendigkeit einer überlappenden Heparingabe bei Therapieeinleitung entfällt.

Direkte Thrombininhibitoren

Direkte Thrombininhibitoren hemmen neben der Bildung von Fibrin auch die Thrombin-induzierte Plättchenaggregation im Gegensatz zu unfraktioniertem Heparin, das zur Plättchenaktivierung führt. Zusätzlich wird auch Fibrin-gebundenes Thrombin gehemmt, was insgesamt die Gerinnungshemmung intensiviert, aber auch die Blutungsrate erhöhen könnte.

Ximelagatran, das erste oral wirksame Antikoagulanz, das im Vergleich zu VKA in einer großen randomisierten Studie (SPORTIF V) (5) zur Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern eine vergleichbare Wirksamkeit zeigte, musste 2006 bald nach Einführung wegen zwar seltener, aber potenziell lebensbedrohlicher Hepatotoxizität vom Markt genommen werden. Mit **Dabigatran** (PRADAXA®) erlangte die zweite Substanz aus dieser Wirkgruppe, zunächst intensiv in der

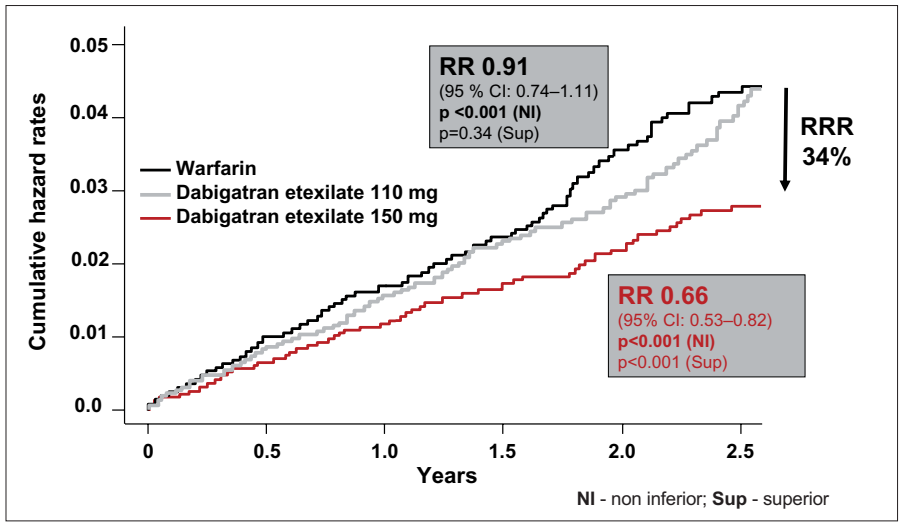
Abbildung 2: Gerinnungskaskade mit den Angriffspunkten der neuen antithrombotischen Substanzen (direkte Thrombinhemmer und Faktor-Xa-Antagonisten)



postoperativen Thromboembolieprophylaxe bei orthopädischen Eingriffen untersucht, die Marktreife. Bei dieser Indikation schon länger zugelassen (seit März 2008), liegen bisher keine Berichte über erhöhte Hepatotoxizität vor. Die Substanz ist als duales Prodrug (Dabigatran-etexilatmesilat) oral wirksam mit einer Bioverfügbarkeit von 6,5 %. Allerdings ist die Resorption pH-abhängig und unter Protonen-Pumpen-Inhibition um bis zu 22 % reduziert. Bei einer Halbwertszeit von ca. 12-17 Stunden ist die zweimal tägliche Einnahme erforderlich, Gerinnungskontrollen sind nicht notwendig, aber durch Messung der Thrombinzeit prinzipiell möglich (z. B. zur Compliance-Kontrolle oder in Notfallsituationen). Zu 80 % erfolgt eine renale Elimination, eine Interaktion mit dem Cytochrom P450-Enzym-System besteht nicht. Arzneimittelinteraktionen sind selten, bestehen aber zum Teil mit häufig eingesetzten Antiarrhythmika (Amiodaron, Verapamil, Chinidin), was zu einer klinisch nicht bedeutsamen Erhöhung der Plasma-Konzentration von Dabigatran führt.

In der RE-LY-Studie (**R**andomized **E**valuation of **L**ong-Term Anticoagulation**T**herap**y**) (6) – der bisher größten Studie zur Thromboembolieprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern überhaupt - wurde Dabigatran in zwei unterschiedlichen Dosierungen (2 x 110 mg/d oder 2 x 150 mg/d) bei über 18.000 Patienten mit einem $CHADS_2$-Score ≥ 1 randomisiert mit VKA (Ziel-INR 2,0 bis 3,0 – erreicht in 64 % der Zeit) verglichen. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Nach einer mittleren Nachbeob-

Abbildung 3: Kumulative Ereignisrate des primären Endpunktes (Schlaganfall/systemische Embolie) in der RE-LY-Studie mit 18.113 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (6)



achtungszeit von 2 Jahren wurde der primäre Endpunkt (hämorrhagische/ischämische Schlaganfälle und systemische Embolien) bei der niedrigen Dosierung etwa gleich häufig wie unter VKA (RR 0,91) erreicht, in der höheren Dosierung mit einer relativen Risikoreduktion von 34 % signifikant

Abbildung 4: Häufigkeit bedeutsamer Blutungen pro Jahr in den unterschiedlichen Therapiearmen der RE-LY-Studie

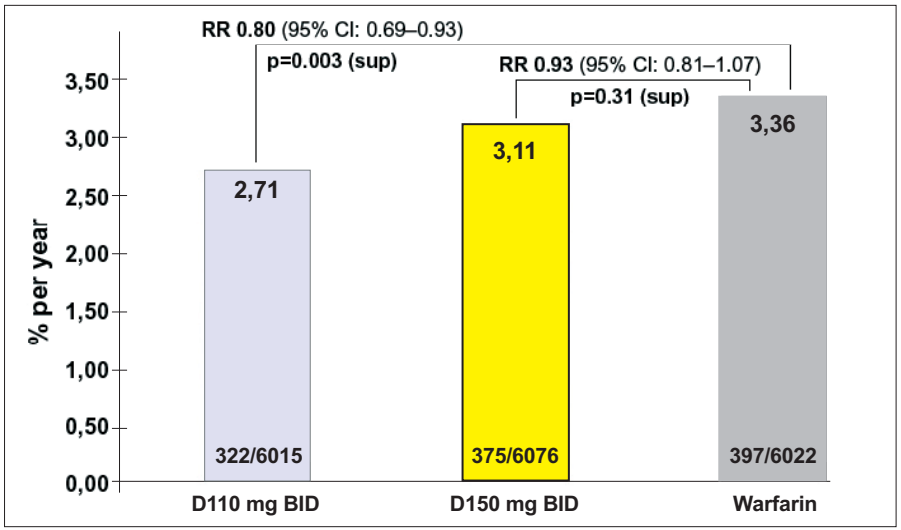
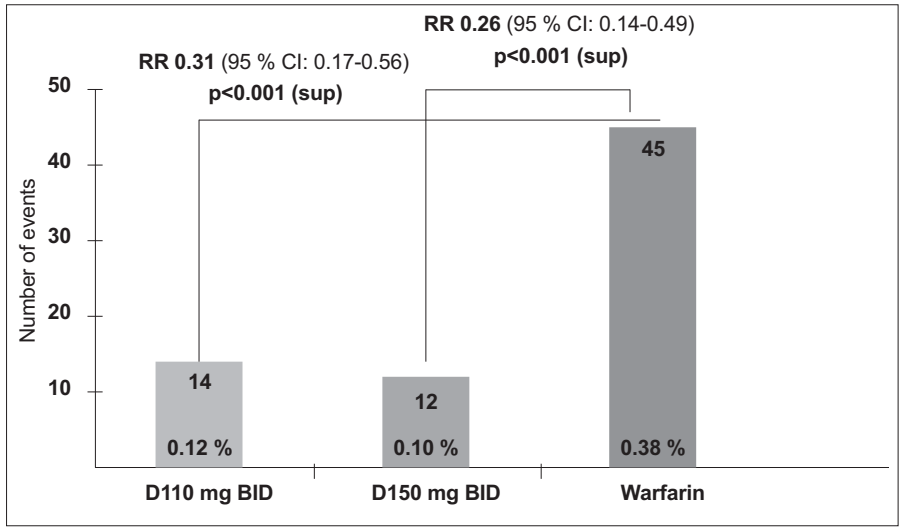


Abbildung 5: Häufigkeit hämorrhagischer Schlaganfälle pro Jahr in den unterschiedlichen Therapiearmen der RE-LY-Studie



seltener (siehe Abbildung 3). Dies wurde erfreulicherweise nicht mit einer erhöhten Rate an Blutungskomplikationen erkauft (siehe Abbildung 4). So war die Häufigkeit bedeutsamer Blutungen in der Dosierung von zweimal 110 mg Dabigatran/d sogar signifikant niedriger (RR 0,8) im Vergleich zu VKA, während bei der höheren Dosierung die Blutungsrate vergleichbar war (RR 0,93). Intrakranielle Blutungen waren bei beiden Dosierungen sehr selten (0,12 bzw. 0,10 %/Jahr) und im Vergleich zu VKA signifikant reduziert (RR 0,31 bzw. 0,26 für die niedrige bzw. hohe Dosierung/siehe Abbildung 5). Allerdings kam es unter Dabigatran häufiger zu gastrointestinalen Blutungen (relative Risikoerhöhung um 50 %). Dies traf insbesondere für Patienten älter als 75 Jahre und eine Subgruppe von über 3500 Patienten mit moderater Störung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 30–50 ml/min) zu. Es traten auch vermehrt Dyspepsien einschließlich Bauchschmerzen (11,8 % bei 110 mg, 11,3 % bei 150 mg) im Vergleich zu VKA (5,8 %) auf, wodurch zum großen Teil die höhere Therapieabbruch-Rate unter der Studienmedikation zu erklären ist (21 % versus 16,6 %). Der kombinierte Endpunkt (vaskuläre Ereignisse, bedeutsame Blutungen und Tod) trat mit 7,64 %/Jahr unter VKA-Therapie auf im Vergleich zu 7,09 %(RR 0,92) unter 110 mg bzw. 6,91 % (RR 0,91; p = 0,04) unter 150 mg Dabigatran. Die Ergebnisse waren unabhängig davon, ob die Studienteilnehmer schon zuvor unter einer Antikoagulation mit einem VKA standen, sodass eine Umstellung von VKA auf Dabigatran ohne Risiko möglich erscheint. Ein Kritikpunkt der Studie ist die Tatsache, dass ca. 30 % der Studienpatienten mit einem $CHADS_2$-Score von 0-1 ein nur geringes Thromboembolierisiko hatten. Durch die relativ geringe Endpunkthäufigkeit ist die "number needed to treat" (NNT: 356) um einen Schlaganfall im Vergleich zu VKA mit der hohen Dosis Dabigatran zu verhindern, entsprechend hoch.

Aktuelle Subanalysen der RE-LY-Studie aus den letzten Monaten erbrachten weitere Erkenntnisse für die Anwendung im klinischen Alltag:

- Die Wirksamkeit im Vergleich zu VKA ist unabhängig vom initialen Schlaganfallrisiko (7) und die therapeutischen Vorteile waren auch unabhängig von der Qualität der INR-Einstellung unter VKA in der Vergleichsgruppe (8).
- Eine notwendige elektrische oder pharmakologische Kardioversion war unter Dabigatran (bei 1319 Patienten) mit vergleichbarem Risiko wie unter VKA möglich (9).

Dabigatran ist seit Oktober 2010 in USA und Kanada für die Indikation Thromboembolieprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen. Für Europa wird Mitte dieses Jahres mit der Zulassung gerechnet. Die Preisfindung ist noch nicht definitiv abgeschlossen, aber wenn man den Preis von PRADAXA® zugrundelegen würde, ist mit Jahrestherapiekosten von ca. 2500 €

zu rechnen im Vergleich zu ca. 80 € (bzw. 280 € bei INR-Selbstmessung) unter Marcumar.

Weitere direkte Thrombinhemmer werden bereits in laufenden Studien getestet (z. B. AZD0837) oder befinden sich in der „Pipeline" verschiedener Unternehmen.

Faktor-Xa-Antagonisten

Eine weitere interessante Substanzgruppe sind die Faktor-Xa-Antagonisten, wobei auch hier bereits mehrere oral wirksame Substanzen bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern in Erprobung sind (siehe Tabelle 3).

Rivaroxaban ist der erste oral wirksame Faktor-Xa-Antagonist, für den inzwischen die Daten aus einer großen randomisierten Studie bei Vorhofflimmer-Patienten veröffentlicht sind. Vergleichbar zu Dabigatran wurde auch diese Substanz zuvor schon intensiv in Studien zur postoperativen Thromboseprophylaxe mit guten Ergebnissen geprüft (> 25.000 Patienten) und ist für diese Indikation seit Oktober 2008 zugelassen (XARELTO®). In der ROCKET-AF-Studie (10), vorgestellt auf dem Kongress der American Heart Association 10/2010, wurden 14.266 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem CHADS-Score ≥ 2 eingeschlossen, also im Vergleich zur RE-LY-Studie mit deutlich höherem Thromboembolierisiko. Rivaroxaban war in einer Dosierung von 20 mg 1x/d (bzw. 15 mg bei einer Kreatinin-Clearance von 30-49 ml/min) im Vergleich zu VKA (Ziel-INR 2,0-3,0 – ca. 60 % der Zeit im therapeutischen Bereich) bezüglich der Häufigkeit des kombinierten primären Wirksamkeits-Endpunktes (Schlaganfall/systemische Embolie) zumindest gleich wirksam (RR 0,79; p-Wert für non-inferiority < 0,001; siehe Abbildung 6). Blutungskomplikationen waren insgesamt gleich häufig, wobei aber hämorrhagische Schlaganfälle unter Rivaroxaban signifikant mit 0,49 % versus 0,74 %/Jahr seltener auftraten (siehe Tabelle 4). Ein Vorteil von Rivaroxaban ist die nur einmal täglich notwendige Einnahme bei einer Halbwertszeit von ca. 10 Stunden, Gerinnungskontrollen sind nicht vorgesehen. Eine Dosisanpassung ist bei eingeschränkter Nierenfunktion notwendig, da die Substanz zu einem Drittel renal eliminiert wird, der Rest wird über CYP 450 metabolisiert. Die Zulassung zur Thromboembolieprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern wird aufgrund der Datenlage bis zur Mitte des Jahres erwartet, aber auch hier darf man auf die Preisfindung gespannt sein.

Apixaban ist ein weiterer oral wirksamer kompetitiver Faktor-Xa-Antagonist, für den bereits Daten zur Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern vorliegen, allerdings nur randomisiert verglichen zur TAH mit

Abbildung 6: Kumulative Ereignisrate des primären Endpunktes (Schlaganfall, systemische Embolie) in der ROCKET-AF-Studie mit 14.266 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (präsentiert AHA 11/2010)

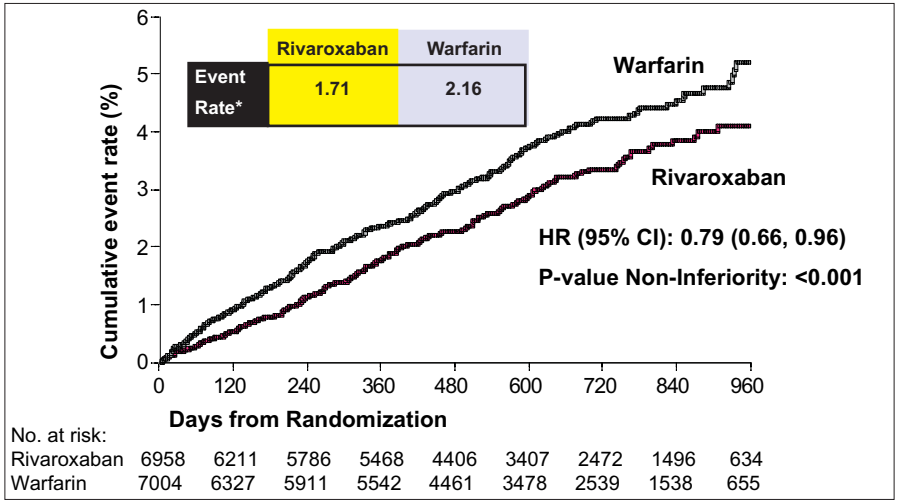


Tabelle 2: Häufigkeit hämorrhagischer Komplikationen unterschiedlichen Schweregrades in der ROCKET-AF-Studie

	Rivaroxaban Ereignisse*	Warfarin Ereignisse*	HR (95 % CI)	P-value
schwere Blutung	3.60	3.45	1.04 (0.90, 1.20)	0.576
nicht schwer/klin.relevant	11.80	11.37	1.04 (0.96, 1.13)	0.345
intrakranielle Blutung	0.49	0.74	0.67 (0.47, 0.94)	0.019

* Ereignisse pro 100 Patientenjahre (on-treatment-Population)

Tabelle 3: Übersicht der wichtigsten Studien der neuen oralen Antikoagulanzien zur Thromboembolieprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern
(randomisierter Vergleich versus Marcumar [INR 2-3]; * randomisiert versus ASS [81-350 mg]

Studie	Substanz	Patienten (n)	Primärer Endpunkt	Sekundärer Endpunkt	Ergebnisse bisher primärer Endpunkt	Kommentar
RE-LY	Dabigatran 110/150 mg b.i.d.	18.113 CHADS ≥ 1	Schlaganfall/ syst. Embolie Sicherheit: Blutungen	1. Myokardinfarkt 2. Lungenembolie 3. Hospitalisation 4. Gesamtmortalität	110 mg non-inferior 150 mg superior (RR=0,66)	Marcumar open label
ROCKET-AF	Rivaroxaban 20 mg (15 mg) o.d.	14.266 $CHADS_2 \geq 2$	„	TIA/Gesamt-/ vaskuläre Mortalität/MI	Non-inferior (RR=0,79)	Double dummy (sham INR)
ARISTOTLE	Apixaban 5 mg b.i.d.	18.205 $CHADS_2 \geq 1$	„		Erwartet 04/2011	Double dummy (sham INR)
AVERROES	Apixaban 5mg b.i.d. *	5.600 $CHADS_2 \geq 1$ VKA nicht möglich	„	Dauer bis erster Schlaganfall/syst. Embolie/MI/Tod	Superior (RR=0,46)	vorzeitig gestoppt 06/2010
ENGAGE-AF TIMI 48	Edoxaban 30 mg/ 60 mg o.d.	Ca. 20.500 $CHADS_2 \geq 2$	„	Schlaganfall/ syst. Embolie/Tod	Erwartet 04/2012	

ASS (100 – 325 mg/d) bei Patienten mit eher niedrigem Thromboembolierisiko (ca. 30 % mit $CHADS_2$-Score 0-1), bei denen eine Antikoagulation mit VKA kontraindiziert war bzw. nicht möglich erschien (nach Auffassung der betreuenden Studienärzte). Die Studie (Akronym AVERROES) musste im Juni 2010 nach Einschluss von 5600 Patienten bei eindeutiger Überlegenheit von Apixaban (2 x 5 mg/d) mit einer relativen Risikoreduktion bezüglich des primären Endpunktes (Schlaganfall/systemische Embolie) von 54 % vorzeitig abgebrochen werden bei vergleichbarer Blutungsrate. Der randomisierte Vergleich zur Antikoagulation mit VKA wird in einer weiteren Megastudie (ARISTOTLE) bereits untersucht, Ergebnisse werden noch in diesem Jahr erwartet. In einer weiteren sehr großen Phase-III-Studie (ENGAGE-AF-TIMI 48) wird die Wirksamkeit und Sicherheit von **Edoxaban**, einem weiteren oral wirksamen direkten Faktor-Xa-Inhibitor, in zwei unterschiedlichen Dosierungen versus VKA untersucht. Erste Ergebnisse werden hier voraussichtlich Anfang 2012 erwartet. In Tabelle 3 sind die wichtigsten laufenden bzw. schon publizierten Studien zur Thromboembolieprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit den neuen Antikoagulanzien zusammengestellt.

Zusammenfassend werden sich mit der Publikation dieser Studien und der zu erwartenden Zulassung dieser neuen Substanzen die Möglichkeiten der Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern deutlich erweitern. Zum Teil wird sich hierdurch, wie erwünscht, durch den Wegfall von Gerinnungskontrollen die Therapie erleichtern. Andererseits kann das fehlende Monitoring auch ein Nachteil sein, da die Medikamenten-Compliance des Patienten weniger gut überwacht wird. Auch das Fehlen eines spezifischen Antidots in Notfallsituationen könnte im Einzelfall zu einem Nachteil werden. Insgesamt zeigen aber die bereits am intensivsten untersuchten Substanzen unter Studienbedingungen eine im Vergleich zu VKA zumindest gleiche Wirksamkeit bei ebenfalls vergleichbarer Sicherheit, zum Teil, was hämorrhagische Schlaganfälle betrifft, sogar Überlegenheit. Dennoch muss abschließend nochmals betont werden, dass mit den VKA eine über viele Jahre bereits bestehende, bei guter INR-Kontrolle, auch sichere Therapie zur Schlaganfallprophylaxe nicht nur bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern, sondern auch bei Herzklappenpatienten, etabliert ist.

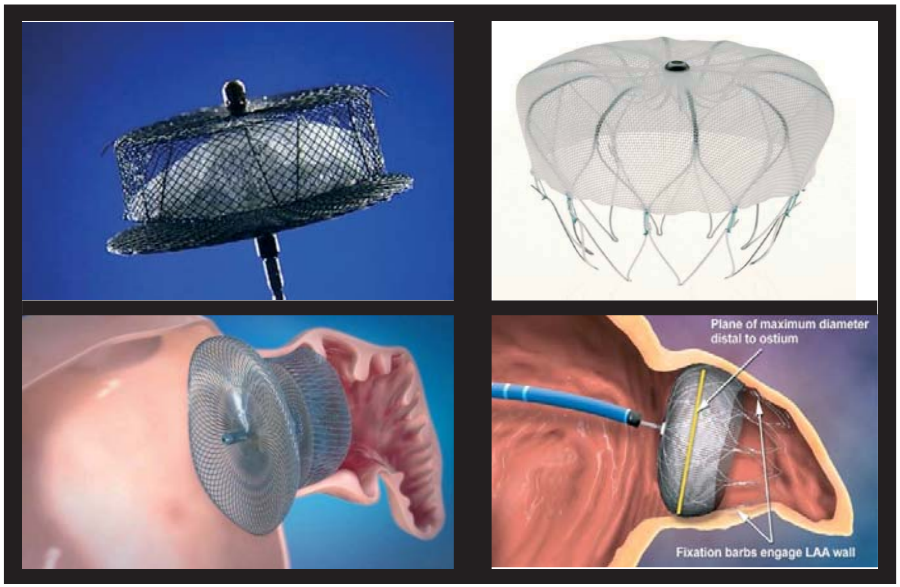
Die ärztliche Aufgabe wird es sein, für den individuellen Patienten differenzialtherapeutisch die beste Therapie zu finden, hierbei aber auch die Kosten für das Gesundheitssystem nicht zu übersehen.

Nicht-pharmakologische Therapieoptionen?

Trotz aller pharmakologischer Fortschritte der letzten Jahre wird es wohl auch in Zukunft keine gerinnungshemmende Substanz geben, die nicht auch gleichzeitig das Blutungsrisiko erhöht. Was also tun mit einem Patienten mit gleichzeitig hohem CHA_2DS_2-VASc-Score und hohem HASBLED-Score?

Ältere Studien (11,12), aber auch die klinische Erfahrung vieler TEE-Untersuchungen zeigen, dass über 90 % der Thromben bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern im linken Vorhofohr (LAA) entstehen. Ein Vorhofohrverschluss kann chirurgisch bei Patienten, die aus anderer Indikation operiert werden müssen, durchgeführt werden. In den letzten Jahren wurden aber auch interventionell, perkutan implantierbare Verschlusssysteme entwickelt (siehe Abbildung 7). Die einzige größere bisher publizierte Studie, die im randomisierten Vergleich zu VKA ein solches System untersucht hat, liegt für das WATCHMAN-System vor. In die PROTECT-AF-Studie (13) wurden 707 Patienten mit einem $CHADS_2$-Score ≥ 1 in einem 2:1-Verhältnis (WATCHMAN versus VKA) eingeschlossen. In der Device-Gruppe erfolgte nach Implantation des Systems eine Antikoagulation mit VKA für 45 Tage (angenommene Dauer bis zur Endothelialisierung), dann eine antithrombotische Therapie mit dualer Plättcheninhibition (100 mg ASS plus 75 mg Clopidogrel) und nach 6 Monaten mit einer ASS-Monotherapie, wenn im TEE ein kompletter LAA-Verschluss vorlag. Das WATCHMAN-Device war bezüglich des primären kombinierten Endpunkt (Schlaganfall, systemische Embolie, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität) gegenüber der Antikoagulation mit VKA zumindest nicht unterlegen, hämorrha-

Abbildung 7: Vorhofohrverschluss-Systeme: links Amplatzer Cardiac Plug® (von AGA MED), rechts Watchman-Device® (von ATRITECH)



gische Schlaganfälle waren seltener, bei 90 % der Patienten konnte VKA definitiv abgesetzt werden (Abbildung 8). Allerdings zeigt die Analyse des primär definierten kombinierten Sicherheitsendpunktes ein nicht unerhebliches periinterventionelles Komplikationsrisiko (Tabelle 4) mit bis zu 5 % interventionspflichtigen Perikardtamponaden (davon mussten 7 Patienten operiert werden). Im Studienverlauf mit zunehmender Erfahrung mit der Implantationstechnik nahm diese Komplikationsrate allerdings ab. Dennoch hat das WATCHMAN-Device in den USA aufgrund dieser Sicherheitsaspekte bisher noch keine Zulassung durch die FDA erhalten. Die Entwicklung sicherer Systeme wird von der Industrie vorangetrieben, wobei das CLOSURE-Device von AGA-Med weniger traumatisch für das empfindliche Vorhofohr erscheint, aber hierzu liegen noch keine größerer Studien vor. Dennoch wird der interventionelle Vorhofohrverschluss für ein selektiertes Patientenkollektiv mit einerseits hohem Thromboembolierisiko und andererseits hohem Blutungsrisiko bei geeigneter Vorhofohranatomie eine mögliche Option sein. Diese Systeme können natürlich nicht vor anderen kardialen oder vaskulären Embolequellen schützen. Wir haben im Herz-Zentrum letztes Jahr bei zwei Patienten erfolgreich ein solches System implantieren können.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven der kombinierten Effektivitäts- und Sicherheitsendpunkte in der PROTECT-AF-Studie (intention to treat Analyse, mittlere Nachbeobachtungszeit 18 Monate) (13)

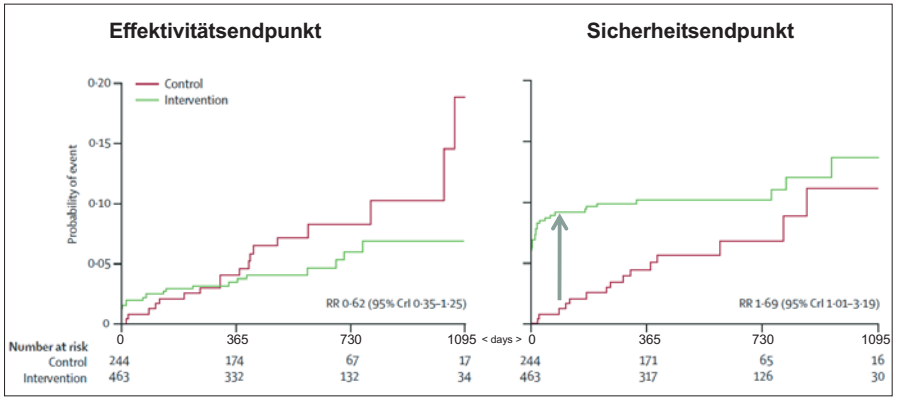


Tabelle 4: Häufigkeit der unterschiedlichen Sicherheitsendpunkte in der PROTECT-AF-Studie

	Intervention (n=463)	Kontrolle (n=244)
Perikarderguss	22 (4,8 %)	0
Bedeutsame Blutung (> 2 EK / OP nötig)	16 (3,5 %)	10 (4,1 %)
Interventionsbedingter Schlaganfall	5 (1,1 %)	0
Device-Embolisation	3 (0,6 %)	0
Hämorrhagischer Schlaganfall	1 (0,2 %)	6 (2,5 %)

Literatur:

(1) Hart RG et al. Ann Intern Med 2007; 146:857-867
(2) Sato H et al. Stroke 2006;37:447-451
(3) ACTIVE Investigators. Lancet 2006;367: 1903
(4) ACTIVE Investigators. N Engl J Med 2009; 360:2066
(5) Albers GW et al. JAMA 2005;293:690-698
(6) Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361:1139-1151
(7) Oldgren J et al. J Am Coll Cardiol 2010; 55 Suppl A
(8) Wallentin L et al. Lancet 2010;376:975-83
(9) Nagarakanti R et al. Circulation 2011; 123:131-136
(10) ROCKET-AF Investigators. Am Heart J 2010;159:340-7
(11) Aber H. Acta Med Scand 1969; 185:373-79
(12) Stoddard MF et al. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 452-59
(13) Holmes DR et al. Lancet 2009;374: 534

Korrektur:

Bei Tabelle 2 in der letzten Ausgabe 4/2010 hatte sich ein Druckfehler eingeschlichen, im folgenden die korrigierte Version.

Tabelle 2: $CHADS_2$-Score (10)

	Points
Congestive Heart Failure	1
Hypertension	1
Age > 75	1
Diabetes	1
Stroke/TIA	2

Das Therapieprinzip der sequenziellen Nephronblockade bei schwerer dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz

(aus Journal of the American College of Cardiology, November 2010,
Combination of loop diuretics with thiazid type diuretics in heart failure, Jacob et al.)

Die Herzinsuffizienz ist die führende Einweisungsdiagnose der älteren Bevölkerung. In den Vereinigten Staaten sind mehr als eine Million der Krankenhausaufnahmen durch eine Herzinsuffizienz-assoziierte Beschwerdesymptomatik bedingt. Die Prognose nach einer Krankenhausaufnahme infolge einer dekompensierten Herzinsuffizienz ist ungünstig, mehr als 50 % der Patienten werden innerhalb von sechs Monaten wieder stationär aufgenommen und Daten belegen eine 25- bis 35-%ige Mortalität innerhalb eines Jahres. In vielen klinischen Studien hat sich keine pharmakologische Therapie klar heraus kristallisiert, die die Mortalität oder Rehospitalisationsrate bei akuter Herzinsuffizienz reduzieren kann.

Die meisten Patienten, die mit dekompensierter Herzinsuffizienz stationär aufgenommen werden, werden zunächst mit intravenösen Schleifendiuretika behandelt. Ein großer Anteil dieser Patienten erhält letztendlich sehr hohe Dosen der Schleifendiuretika unter Inkaufnahme eines erheblich ansteigenden Risikos schwerer unerwünschter Nebenwirkungen oder eines Nierenversagens.

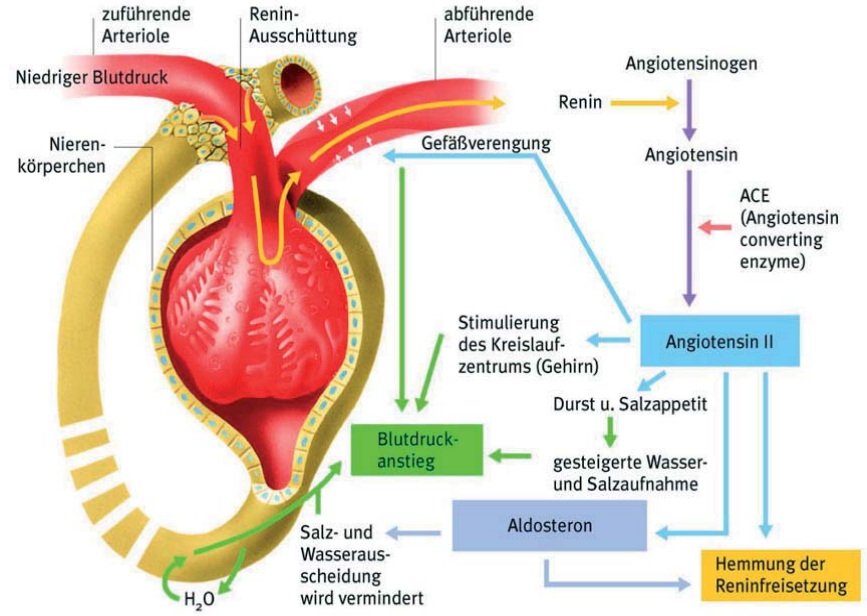
Diuretikaresistenz bei Volumenüberladung

Die Volumenüberladung, die sich im Rahmen einer schwer dekompensierten Herzinsuffizienz einstellt und sich refraktär auf die üblichen Behandlungsregimes mit Schleifendiuretika zeigt, macht das Therapiemanagement der akut oder chronisch dekompensierten Herzinsuffizienz erheblich schwerer. Die Diuretikaresistenz bei Herzinsuffizienz resultiert aus der Pathophysiologie der Natriumretention bei Herzinsuffizienz und der kompensatorischen renalen Antwort auf die Diuretikatherapie.

Bei chronischer Herzinsuffizienz kommt es zu einem Rückgang des zirkulierenden Blutvolumens, welches zur Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) sowie zur Sympathikus-Stimulation führt. Wie in Abbildung 1 schematisch dargestellt, resultiert infolge die Reninausschüttung über juxtaglomerulären Zellen in der Niere. Es kommt über die Aktivierung von Angiotensin 2 zum direkten vasokonstriktorischen Effekt, weiter bedingt die Aldosteronsekretion eine gesteigerte Salz- und Wasserretention. Es wird über zentrale Mechanismen der Durst- und Salzappetit angeregt, zudem kommt es auch zentral zur Stimulierung des Kreislaufzentrums und resultierend zu einem Blutdruckanstieg.

Zusammenfassend resultieren hieraus eine Zunahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und damit natürlich eine weitere Verschlechterung der Grunderkrankung.

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systemes

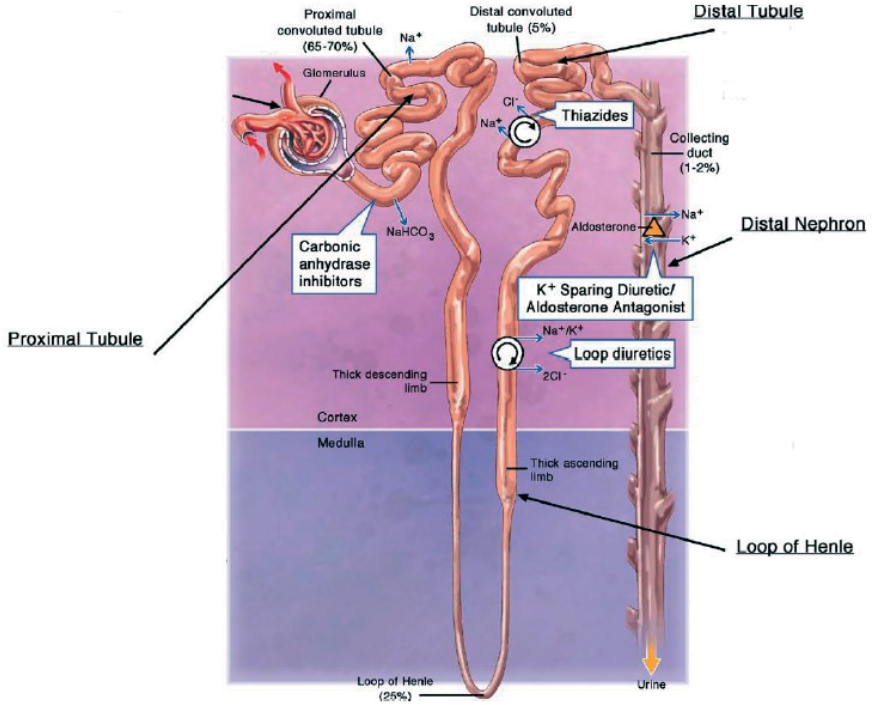


Das Phänomen der Diuretikaresistenz, welche sich einstellt als Regulationsmechanismus bei kurz- oder längerfristigem Gebrauch der Schleifendiuretika, setzt sich aus mehreren verschiedenen Mechanismen zusammen, erwähnenswert ist hier sicherlich der postdiuretische Effekt, der die ansteigende Natriumretention im proximalen Tubulus nach Abklingen der einzelnen Schleifendiuretika-Dosis beschreibt. Dieser ist insbesondere auch bedingt durch die kurze Halbwertszeit der Schleifendiuretika (mittlere Halbwertszeit des Furosemid beträgt 1,5 Stunden), sodass es trotz wiederholter Gaben der Schleifendiuretika zwischenzeitlich zur erneuten erheblichen Natrium- und Wasserresorption kommen kann.

Weiterhin wird im Bereich der Henle-Schleife, dem klassischen Ansatzpunkt der Schleifendiuretika, der dort benutzte Natrium-Kalium-Chlorid-Transporter zwar durch die Schleifendiuretika blockiert, die Rezeptor- oder die Funktionsfähigkeit des Transporters kann jedoch erheblich gesteigert und damit die Wirkung der Schleifendiuretika ausgesetzt werden.

Wesentlich erwähnenswert unter dem Aspekt des in diesem Artikel beschriebenen Therapieprinzip der sequenziellen Nephronblockade ist der so genannte Rebound-Effekt im distalen Tubulus, dem klassischen Ansatzpunkt der Thiaziddiuretika. Die dort eigentlich unter Normalsituati-

Abbildung 2: Die Mechanismen der Diuretikaresistenz, Anteile der Natriumresorption und Ansatzpunkte der klassischen Diuretika



on nur stattfindende Natriumresorption von etwa 5 % kann, wenn in der vorgeschalteten Henle-Schleife durch Schleifendiuretika die Natriumresorption gehemmt wird, auf bis zu 60 % gesteigert werden, sodass hier die Kombination mit einem Thiaziddiuretikum zum bereits verordneten Schleifendiuretikum zum Durchbrechen der Diuretikresistenz sinnvoll erscheint.

Klassische Diuretikagruppen

Im Bereich des proximalen Tubulus werden üblicherweise Carboanhydrasehemmer eingesetzt, die grundsätzlich zwar einen großen Anteil in der Natriumrückresorption beisteuern können, aber durch die Blockade eines Natrium-Bicarbonat-Cotransporters kommt es eben zusätzlich auch zur Rückresorptionshemmung des Bicarbonats, wodurch bestehende metabolische Azidosen verschlechtert werden können. Daher ist dieses Medikament insbesondere bei einer eingeschränkten Nierenfunktion als häufige Komorbidität obsolet.

Die Henle-Schleife als klassischer Ansatzpunkt der Schleifendiuretika trägt unter Normalbedingung etwa 25 % der Natriumresorption bei.
Im distalen Tubulus als Ansatzpunkt der Thiaziddiuretika werden unter Normalbedingung nur 5 % resorbiert, jedoch kann hier über eine

unter Schleifendiuretikatherapie resultierende distale Tubulushypertrophie eine Steigerung auf bis zu 60 % erreicht werden.
Abschließend das Sammelrohr, hier Ansatzpunkt der Aldosteron-Antagonisten und Kalium sparenden Diuretika, der Anteil der Natriumrückresorption ist hier mit 1 bis 2 % sehr gering anzusehen, woraus deutlich wird, dass der Effekt auf die Kaliumrückresorption erstaunlich gering ist.

Aktuelle Datenlage

In oben genannter Veröffentlichung wird eine Zusammenfassung aus der bestehenden Datenlage zum Thema der sequentielen Nephronblockade vorgestellt, die etwa 50 Veröffentlichungen in fast 40 Jahren beinhaltet, die insgesamt aber nur auf eine Zahl an Herzinsuffizienzpatienten von ungefähr 300 kommt. Es werden eine Vielzahl von Studien beschrieben mit sehr kleinen Patientenzahlen, die Studien sind überwiegend beobachtender Natur, es sind kaum randomisierte, kontrollierte Studien, insbesondere keine placebokontrollierten Studien. Weiter ist aus der Zusammenfassung zu erwähnen, dass neben den kleinen Patientenkollektiven der Einzelstudien die Patienten heterogener Patientengruppen entspringen, sowohl akut als auch chronisch dekompensierte Herzinsuffizienzpatienten als auch Patienten nach Bypassoperation, sowie auch eine Patientengruppe mit gemischt resultierenden Ödemen. Auch wurde nicht unterschieden in Patienten mit und ohne chronische Nierenerkrankung. Die verabreichte Dosierung der Thiaziddiuretika zu den Schleifendiuretika unterscheidet sich sehr, auch ist hier keine einheitliche Einzelsubstanz gewählt. Überwiegend wurde Metolazone eingesetzt, ein Medikament, welches in Deutschland keine Zulassung hat. Auch die Grunddosierung der Schleifendiuretika, in diesem Falle des Furosemid, ist schwankend zwischen 40 mg pro Tag und bis zu 4.000 mg pro Tag.
Endpunkte der Daten waren überwiegend der Gewichtsverlust, die gesteigerte Diurese sowie die Messung des Urinnatriums. Die unerwünschten Wirkungen wurden beschrieben in Form der schweren Elektrolytstörung, insbesondere der Hypokaliämie sowie auch des Anstiegs des Serum-Kreatinins.
Dennoch wird von den Autoren der oben genannten Veröffentlichungen zusammenfassend festgestellt, dass in allen Studien der synergistische Effekt aus der Kombination von Thiaziddiuretikum mit Schleifendiuretikum beschrieben wird, d.h. die Diurese bei Patienten, die refraktär auch erhebliche Dosen von Schleifendiuretika sind, wieder induziert wird. Die klinische Ansprechrate beträgt 70 bis 90 % in 48 bis 72 Stunden (definiert als > 3,5 kg Gewichtsverlust in den ersten 24 Stunden, dann > 1 kg am Tag). Weiterhin wird beschrieben, dass diese Kombinationstherapie auch effektiv ist bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung.
Weiter aber auch hervorgehoben wird, dass 60 bis 70 % der Patienten eine relevante Hypokaliämie (< 3,5 mmol/l) unter der Kombinationsthe-

rapie erleiden, unabhängig davon, ob zusätzlich Kalium sparende Diuretika eingesetzt wurden oder nicht.

Weiterhin wird beschrieben, dass ein Ansteigen des Serum-Kreatinins häufig auftritt, jedoch nicht die Regel ist und im Verlauf weniger Tage reversibel ist. Dies resultiert aus der Verbesserung der Nierenperfusion als auch durch die Abnahme der renalvenösen Stauung.

Abschließend wird aber auch hervorgehoben, dass die Sicherheit und der Effekt auf die Mortalität und Morbidität dieser Kombinationstherapie unbekannt sind.

Zusammenfassung

Von den Autoren werden nochmals die aus dieser Datenlage herausgegebenen Empfehlungen für die klinische Anwendung durch die führenden Fachgesellschaften hervorgehoben:

1. Die Kombinationstherapie aus Thiazid- und Schleifendiuretikum wird mit einer Klasse C-Evidenz bei dekompensierter Herzinsuffizienz auch bei eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.
2. Vordergründig wird diese Therapie aber für Patienten mit großem, auf adäquate Dosen (160 bis 320 mg am Tag) der Schleifendiuretika-resistentem Flüssigkeitsüberschuss vorbehalten.
3. Üblicherweise sollte diese Therapie unter stationären Bedingungen erfolgen wegen der Notwendigkeit der zum Teil zweimaligen Elektrolytkontrollen.
4. Der positive Effekt dieser Kombinationstherapie wird im Wesentlichen bei Patienten mit einer distalen Tubulushypertrophie (Rebound-Effekt) nach langfristigem Schleifendiuretika-Gebrauch erwartet.
5. Empfohlen wird weiterhin eine Halbierung der Schleifendiuretika-Dosis im Rahmen einer solchen Kombinationstherapie zur Verminderung der zu erwartenden Elektrolytstörungen.
6. Zusätzlich wird trotz der geringen anteiligen Kaliumretention dennoch ein Aldosteron-Antagonist zur Kaliumretention empfohlen, da hier eine einzig nachgewiesene Mortalitätssenkung aus der Datenlage besteht.

S. Schweitzer

Venöse Thromboembolien bei onkologischen Patienten

Eine venöse Thromboembolie (VTE) kann oft die Erstmanifestation einer zuvor nicht bekannten Krebserkrankung sein (1). Venöse Thromboembolien stellen somit eine ernsthafte, unter Umständen lebensbedrohliche Komplikation einer Tumorerkrankung dar und können einerseits Folge der Erkrankung, andererseits aber auch die Folge der Therapie, insbesondere bei Operationen, sein (2).

Aktuell gibt es leider nur eine unzureichende Studienlage zum Auftreten von VTE bei Tumorpatienten, da einerseits sowohl behandelte als auch unbehandelte Patienten eingeschlossen wurden, andererseits die durchgeführten Studien nicht prospektiv waren. So zeigt beispielsweise die von Sallah 2002 (3) veröffentlichte Untersuchung, dass die Inzidenz von VTE bei Tumorpatienten bei ca. 8 % liegt. Die Inzidenz pro Patientenjahr liegt bei onkologischen Patienten bei 0,5 im Vergleich zu nicht-onkologischen Patienten mit 0,1.

Im Hinblick auf asymptomatische Patienten gibt es eine Untersuchung von 1999 (4), die bei 298 Patienten in einem Hospiz durchgeführt wurde und die zeigen konnte, dass bei 52 % (hauptsächlich immobilisierten Patienten) eine asymptomatische Thrombose vorhanden war. Diese Untersuchung deckt sich auch mit Ergebnissen, dass bei Autopsien in bis zu 50 % der Krebspatienten Thrombosen nachgewiesen werden.

Einen Überblick über die typischen klinischen Manifestationen zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1

Klinische Manifestationen

- Beinvenenthrombosen
- Lungenembolien
- Thrombophlebitis migrans (z. B. bei Magenkarzinom)
- Budd-Chiari-Syndrom
- Pfortaderthrombose
- Sinusvenenthrombose
- Mesenterialinfarkte
- Iatrogene Thrombosen durch zentralvenöse Zugänge
- Selten disseminierte intravasale Gerinnung

Pathophysiologie

Auch bei onkologischen Patienten gilt für die Pathophysiologie thrombotischer Ereignisse die klassische Virchow´sche Trias (Veränderungen von Gefäßwand/Blutströmung/Blutzusammensetzung):

• Einbruch von Tumorgewebe in die Endothelzellschicht führt zu Gefäßwandveränderungen. Zusätzlich führen Tumorfreisetzungsprodukte zur Expression thrombophiler Oberflächeneigenschaften des Endothels mit Aktivierung von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren.

• Immobilisation und Bettruhe vermindern die Blutströmung (Ausfall der Muskelpumpe), was konsekutiv zu einer Stase im venösen System

führt. Diese kann auch durch direkte venöse Tumorkompression bedingt sein. Als Folge der Stase werden aktivierte Gerinnungsfaktoren verzögert abgebaut.

• Die Blutzusammensetzung ist bei Tumorpatienten insofern verändert, dass es wahrscheinlich durch eine Akute-Phase-Reaktion zu einem Anstieg der Thrombozyten und von verschiedenen Gerinnungsfaktoren kommt (besonders Faktor V, VII, VIII und Fibrinogen).

Weitere Ursachen der Thrombophilie bei Tumorpatienten sind:

• Von vielen Tumoren wird ein sogenanntes „cancer procoagulant" freigesetzt, was dem Gewebsthromboplastin äquivalent ist. Hierdurch kommt es zu einer Faktor VII-Aktivierung. Durch Cystein- oder Serinproteasen kann es auch zu einer direkten Faktor X-Aktivierung kommen. Ebenfalls ist eine direkte Prothrombinaktivierung durch Tumorzellmediatoren möglich.

• Falanger konnte 2004 (5) zeigen, dass Zytokine, welche im Rahmen der Tumorabwehr gebildet werden, ebenfalls prokoagulatorisch wirken können. Der Mechanismus ist eine Aktivierung von Endothelzellen und daraufhin Freisetzung von Gewebsfaktor, Expression von Thrombomodulin, Freisetzung von Adhäsionsmolekülen und verminderter Expression von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor.

• Auch Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle, so finden sich bei etwa 40 % unbehandelter Tumorpatienten eine Thrombozytose, des Weiteren sind auch vermehrt aktivierte Thrombozyten nachweisbar (6).

Somit handelt es sich bei der Tumorthrombophilie um ein Phänomen mit multifaktorieller Genese.

Therapie (akut)

Kommt es zu einem thromboembolischen Ereignis, dann unterscheidet sich die Akut-Therapie primär nicht von der Therapie bei Nicht-Tumorpatienten, sofern kein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt. Somit wird die initiale Behandlung mit unfraktioniertem (UFH) oder niedermolekularem Heparin (NMH) durchgeführt. Hierbei sollte NMH (sofern keine Kontraindikationen vorliegen) aufgrund des geringeren Risikos einer heparininduzierten Thrombozytopenie und auch leichterer Applizierbarkeit gegenüber dem UFH bevorzugt werden.

Therapie (längerfristig)

Zur langfristigen Therapie bei VTE bei Tumorpatienten wird sowohl eine orale Antikoagulation als auch NMH eingesetzt, man sollte jedoch die folgenden Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation beachten:

• Bevorstehende diagnostische oder therapeutische Interventionen.

• Manifeste bzw. zu erwartende Thrombozytopenie.

• Geplante Chemotherapiezyklen.

• Interferenzen mit der Begleitmedikation.

Bei diesen Problemen sollte den NMH gegenüber der oralen Antikoagulation der Vorzug gegeben werden. UFH haben hier nur eine untergeordnete Bedeutung. Die NMH werden weniger (als UFH) durch

Akut-Phase-Proteine neutralisiert, können auch ambulant 1 bis 2 mal täglich subkutan verabreicht werden, des Weiteren sind die Risiken für Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) deutlich geringer.

Bereits 2003 wurde die CLOT-Studie (7) publiziert. Hier wurde gezeigt, dass das NMH Dalteparin gegenüber der oralen Antikoagulation mit Warfarin bei der Therapie von VTE bei Krebspatienten deutlich besser war. Die Behandlung erfolgte bei der oralen Antikoagulation mit einer Ziel-INR von 2,5, bei der NMH-Therapie für 4 Wochen in therapeutischer Dosierung, danach mit 75 % der therapeutischen Dosierung. Hierbei kam es unter oraler Antikoagulation zu 17,4 % Rezidivthrombosen versus 8,8 % unter NMH-Therapie.

Eine neuere Studie von Hull zeigte 2006 (8) ähnlich gute Ergebnisse mit dem NMH Tinzaparin bei Tumorpatienten.

Des Weiteren konnte auch in kleineren Studien gezeigt werden, dass im weiteren Verlauf nach der akuten Phase die Therapie einer Thrombose mit NMH in halbtherapeutischer oder sogar prophylaktischer Dosierung gleichwertig zu therapeutisch eingestellter oraler Antikoagulation oder therapeutischem NMH ist.

Primärprophylaxe bei Operationen

Ohne Thromboseprophylaxe kommt es postoperativ nach einer Analyse des American College of Chest Physicians (1995) bei 40-80 % der operierten Tumorpatienten zu einer distalen tiefen Beinvenenthrombose (Unterschenkelvenen), bei 10-20 % zu einer proximalen tiefen Beinvenenthrombose (Oberschenkelvenen) und bei 1-5 % zum Auftreten einer letalen Lungenembolie.

Somit gehören Tumorpatienten, die sich einer Operation unterziehen müssen, zu den Hochrisikopatienten, welche auch eine Thromboseprophylaxe in einer Hochrisikodosierung erhalten sollten. Schon 1995 verglich Bergqvist (9) 2500 I.E. Dalteparin versus 5000 I.E. Dalteparin als perioperative Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten. Dabei konnte mit der höheren Dosierung die Rate an VTE von 14,9 % (unter 2500 I.E. Dalteparin) auf 8,5 % gesenkt werden.

Auch konnte in zwei Studien gezeigt werden, dass eine verlängerte postoperative Thromboseprophylaxe über 3-4 Wochen (anstelle 1 Woche) das Risiko für VTE weiter senken kann (10, 11 - Prospect-CONKO-004-Studie).

Primärprophylaxe bei anderen Therapien

Nicht nur Operationen, sondern auch andere Therapien wie Chemo-, Hormon- und Strahlentherapien erhöhen das Thromboembolierisiko. Nicht zu vergessen sind auch zentralvenöse Zugänge.

Bei Chemo-, Hormon- und Strahlentherapien gibt es keine allgemeinen Empfehlungen, insbesondere da es sich oft um Therapien handelt, die über einen längeren Zeitraum erfolgen. Deshalb sollte jeweils eine individuelle Risikoabwägung erfolgen. Insbesondere ist es empfehlenswert, bei bettlägerigen Tumorpatienten, die eine entsprechende Therapie erhal-

ten, auf eine entsprechende Thromboseprophylaxe zu achten. Dies zeigt auch eindrücklich die Studie von Ries (11). Hier wurden bettlägerige Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom während laufender Chemotherapie über einen Zeitraum von 12 Wochen mit halbtherapeutischer Dosierung von Enoxaparin behandelt. Dadurch konnte die Rate von VTE von 14,5 % auf 5 % reduziert werden.

Khorana (12) entwickelte den folgenden Risikoscore zum Abwägen des VTE-Risikos unter Chemotherapie (Tabelle 2).

Tabelle 2

Risiko-Score nach Khorana

Patienten-Charakteristika	Risiko-Score
• Tumor-Lokalisation	
◦ Sehr hohes Risiko (Magen, Pankreas)	2
◦ Hohes Risiko (Lunge, Lymphom, gynäkologische Tumoren, Blase, Hoden)	1
• Thrombozyten vor Chemotherapie > 350.000/µl	1
• Hämoglobin < 10 g/dl oder Erythropoetingabe	1
• Leukozyten vor Chemotherapie > 10.000/µl	1
• BMI > 35	1
Hohes Risiko	Score > 3
Mittleres Risiko	Score 1-2
Niedriges Risiko	Score 0

Unter Therapie mit Thalidomid und Lendolidamid besteht eine Thromboseinzidenz von 20-30 %, deshalb sollte bei diesen Patienten eine Thromboseprophylaxe mit NMH durchgeführt werden.

Ebenfalls sollte bei Patienten, die bereits eine Thromboembolie aufgrund des Tumorleidens erlitten haben, unter Chemo-/Strahlentherapie eine Thromboseprophylaxe mit NMH durchgeführt werden.

Prophylaxe bei vaskulären Zugängen

Bezüglich der Thromboseprophylaxe bei venösen Port-Systemen oder subkutanen Hickmann-Kathetern gibt es keine eindeutigen Empfehlungen. Karthaus zeigte 2006 (13), dass es lediglich in 3-4 % zu Portverschlüssen kommt. Dies ist jedoch unabhängig, ob eine Prophylaxe mit 5000 I.E. Dalteparin täglich oder keine Prophylaxe durchgeführt wurde.

Somit ist man aktuell sehr zurückhaltend mit einer generellen Prophylaxe, vor allem auch vor dem Hintergrund, dass ansonsten für sehr viele Patienten eine sehr lange Prophylaxe (mit entsprechenden Risiken) durchgeführt werden müsste, nur um einige wenige Portverschlüsse zu vermeiden.

Eine Ausnahme bilden diejenigen Patienten, bei denen es bereits zu einem Portverschluss gekommen ist und deshalb eine Fibrinolyse oder gar Portneuanlage erforderlich war.

Laborchemische Risikoprädiktoren

Bisher gibt es noch keine spezifischen Hämostaseparameter, die mit hoher Sicherheit ein thromboembolisches Ereignis voraussagen können. Jedoch gibt es Anhaltspunkte, dass eine Thrombozytose, Leukozytose, erhöhte Werte für Gewebefaktor, lösliches P-Selektin und D-Dimere mit einem erhöhten Thromboserisiko korrelieren.

Literatur:

(1) Prandoni P, Leusing AWA, Büller HB. N Engl J Med 1992; 327: 1128-33.

(2) Hiller E, Im Focus Onkologie 2010; 9: 1-4

(3) Sallah S et al. ThrombHaemost 2002; 87:575-9

(4) Johnson MJ et al. ClinOncol (R CollRadiol) 1999;11:105-10

(5) Falanga A et al. Thrombosis and cancer. Lugassy G et al. (Hrsg.). Taylor & Francis, London-New York 2004; S. 11-30

(6) Klepfish A, Schattner A, Lugassy G et al. Thrombosis and cancer. Lugassy G et al. (Hrsg.). Taylor & Francis, London-New York 2004; S. 31-46

(7) Lee AYY et al. N Engl J Med 2003; 349:146–53

(8) Hull RD et al. Am J Med 2006;119:1062-72

(9) Bergqvist D et al. Br J Surg 1995;82:496-501

(10) Rasmussen MS et al. Blood 2003;102: Abstract 146

(11) Riess H, Pelzer U, Deutschinoff G et al. J Clin Oncol 2009; 27: 15S (suppl; abstr LBA4506).

(12) Khorana AA et al. J ClinOncol 2009; 27:4839-47

(13) Karthaus M, Kretschmar A, Kröning H et al. Ann Oncol 2006; 17:289-96.

M. Knittel

Professor Dr. Helmut Gohlke in den Ruhestand verabschiedet

Im Rahmen eines feierlich gestalteten Festaktes wurde Herr Professor Dr. Helmut Gohlke nach fast 40-jähriger Tätigkeit als Arzt und Wissenschaftler in den Ruhestand verabschiedet.

Herr Professor Gohlke wurde am 15. Dezember 1945 in Celle/Niedersachsen geboren. In Bonn-Duisdorf besuchte er die Volksschule und nachfolgend das humanistische staatliche Beethoven-Gymnasium in Bonn, wo er im Februar 1965 das Abitur ablegte. Sein Medizinstudium absolvierte er in Bonn, Innsbruck, Wien und München und legte 1970 an der Technischen Universität München das Staatsexamen ab. Nach der Promotion bereits im November 1971 erlangte Helmut Gohlke im Mai 1972 die Approbation als Arzt.

Zunächst war Gohlke ein Jahr lang als Wissenschaftlicher Assistent an der Neurologischen Klinik der Technischen Universität München tätig, bevor er im Juli 1973 nach Chicago/USA ging, wo er nach zwei Jahren internistischer Ausbildung am Illinois Masonic Medical Center eine Facharztausbildung in der Kardiologischen Abteilung der Universität von Loyola erhielt. Er bestand das amerikanische Fachexamen für Innere Medizin im Juni 1976 und für Kardiologie im Oktober 1977. Die Anerkennung seiner Qualifikationen als Internist und Kardiologe in Deutschland erfolgte im Jahr 1980.

In Chicago hatte Herr Professor Helmut Gohlke auch seine spätere Frau, unsere ehemalige Oberärztin Frau Dr. Christa Gohlke-Bärwolf, kennen gelernt und im September 1975 geheiratet. Im Juli 1980 kamen der Sohn Christian und im April 1983 die Tochter Felicia zur Welt.

Zusammen mit seiner Frau kam Gohlke am 1. Januar 1978 zunächst als Assistenzarzt an unser Haus, an das damalige Benedikt-Kreutz-Rehabilitationszentrum. Gohlke strebte von Beginn an auch eine wissenschaftliche Laufbahn an und arbeitete schwerpunktmäßig an den Themen „Jugendlicher Herzinfarkt“ und „Behandlungsstrategien nach Bypassoperation“. 1984 wurde er vom damaligen Ärztlichen Direktor, Herrn Professor Dr.

Roskamm, zum Wissenschaftlichen Oberarzt ernannt. Im gleichen Jahr erfolgte seine Habilitation an der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg mit der Arbeit: „Der Herzinfarkt im jungen Erwachsenenalter". Im Jahr 1992 wurde Helmut Gohlke zum Außerplanmäßigen Professor der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg ernannt.
1992 wechselte er an die Rehabilitationsklinik Sinnighofen, um die Position als Ärztlicher Direktor und Chefarzt der Klinik Baden zu übernehmen. Nach sechs Jahren kehrte Gohlke am 1. Januar 1998 an das Herz-Zentrum zurück und war hier bis zu seiner Pensionierung im Dezember 2010 als Chefarzt der Abteilung Klinische Kardiologie II tätig.
Mit seiner Expertise und kontinuierlichen wissenschaftlichen Aktivität vor allem auf dem Gebiet der präventiven Medizin erlangte Gohlke auch international große Bedeutung. So ist Gohlke Vorsitzender der Arbeitsgruppe „Rehabilitation" der Deutschen Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung, „Fellow of the European Society of Cardiology" (F.E.S.C.), „Fellow of the American College of Cardiology" (F.A.C.C.), von 1981 bis 1989 Schriftleiter der Zeitschrift „Herz & Gefäße" für den Bereich der Erwachsenen-Kardiologie, Sprecher der Arbeitsgruppe „Rehabilitation und Sekundärprävention" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie sowie der „Projektgruppe Prävention", welche die Leitlinien zur Sekundärprävention und Primärprävention erarbeitet hat. Darüber hinaus ist er Mitglied des Vorstandes der Deutschen Herzstiftung und Medizinischer Leiter der Herzwochen und Themenmonate der Herzstiftung. In diesem Rahmen organisierte und moderierte er auch die jährlich im Herbst stattfindenden und außerordentlich gut besuchten Patientenseminare im Kurhaus in Bad Krozingen. Darüber hinaus war Gohlke Mitglied in Steering Committees großer internationaler Studien, so zum Beispiel Principal Investigator der multinationalen SEAS-Studie.
Im Rahmen seiner wissenschaftlichen Arbeit (Schwerpunkte: Antikoagulantien-Therapie nach Bypassoperation, Herzinfarkt im jungen Erwachsenenalter, angeborene und erworbene Vitien im Erwachsenenalter, Reanimation, perioperatives Management von Patienten mit Herzerkrankungen, Primär- und Sekundärprävention, Cholesterin, Rauchen, Rehabilitation, medikamentöse und nicht medikamentöse Prävention bei KHK und Diabetes mellitus) kam es zu unzähligen Publikationen. Darüber hinaus war Gohlke seit der 2. Auflage kontinuierlich und wesentlich beteiligt bei der Entstehung des Standardwerkes „Herzkrankheiten" unter der Herausgeberschaft von Roskamm und Reindell.
Für seine Verdienste um die präventive Medizin erhielt Gohlke von der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen im Jahr 2008 die Beckmann-Medaille. 1992 hatte er bereits den „PRO CORDE"-Preis für die Interventionsstudie „Prävention des Zigarettenrauchens in der Schule" erhalten.
In der feierlichen Verabschiedung im Atrium des Helmut-Roskamm-Hauses vor zahlreichen auch ehemaligen Mitarbeitern und Festgästen – eingerahmt mit den Klängen mit Mozarts G-Dur Streichquartett KV 387– würdigte der Ärztliche Direktor Professor Dr. Franz-Josef Neumann das eindrucksvolle erfolgreiche Wirken des langjährigen Mitarbeiters und Abteilungs-Chefarztes. Der frühere Ärztliche Direktor Professor Helmut Roskamm fasste seinen Dank mit den Worten zusammen: „Herr Gohlke, Sie waren ein Segen für das Herz-Zentrum".
Wir wünschen unserem langjährigen ärztlichen Mitarbeiter und Kollegen auf seinem weiteren Lebensweg alles erdenklich Gute, vor allem Gesundheit.

H.- P. Bestehorn