

Grundversorger fragen, Fachexperten antworten

VZI-Highlights vom ACP in Boston

Der Kongress des American College of Physicians (ACP) erfreut sich bei Schweizer Ärzten grösster Beliebtheit, so dass die Besucher aus der Schweiz am diesjährigen Kongress in Boston, mit welchem das 100-jährige Jubiläum des ACP gefeiert wurde, nach Kanada die zweitgrösste Delegation stellten.

Um den zu Hause Gebliebenen etwas Kongressatmosphäre, "best of ACP" vermitteln zu können, wurde das Format „Multiple Small Feedings of the Mind“ gewählt: In sechs Fachgebieten (Kardiologie, Komplementärmedizin, Diabetes, Schmerz-Management, Gastroenterologie und Infektionskrankheiten) werden aus Sicht des erfahrenen Grundversorgers jeweils drei praxisrelevante Hauptfragen gestellt, die von Experten prägnant beantwortet werden, so dass daraus „internistische Leckerbissen“ entstehen. Im Folgenden werden die Gebiete Kardiologie, Diabetes und Gastroenterologie resümiert.

Kardiologie

Dr. med. Stefan Zinnenlauf fragt,
Prof. Dr. med. Franz Eberli antwortet.

Welche Patienten mit stabiler KHK profitieren eher von einer Revaskularisation als von einer optimierten konservativen Behandlung?

Patienten, bei denen die Revaskularisation (R) gegenüber der optimalen medikamentösen Therapie zu einer Verbesserung des Überlebens führt, profitieren von der sogenannten prognostischen, und solche, die trotz optimaler medikamentöser Therapie weiterhin Beschwerden haben, von der symptomatischen R.

Eine prognostische R ist gemäss Empfehlung der ESC Guidelines on Revascularisation (Eur Heart J 2014) mit Evidenz 1A indiziert bei einer Hauptstammstenose, einer ostialen RIVA-Stenose sowie bei Zwei- und Dreifässerkrankung und verminderter LV EF (<40%), da diese Zustände im Mittel innert 2 Jahren zum Tode führen. Weiter bei grossem Ischämieareal (>10% des LV) und Stenosen im letzten verbleibenden Kranzgefäss bei Mehrgefässerkrankung, da diese funktionell einer Hauptstammstenose entsprechen. Eine symptomatische R ist indiziert bei Stenose >50%, wenn Beschwerden trotz medikamentöser Therapie persistieren.

Grundlage für die korrekte Indikationsstellung ist somit eine Koronarangiografie, wenn auch die Grösse der Ischämie mit nicht-invasiven Tests erfasst werden kann, und es stellt sich die Frage, welche Patienten einer invasiven Diagnostik zugeführt werden sollen. Die Indikation dazu ergibt sich aus der Vortestwahrscheinlichkeit (VTW) für eine KHK bei symptomatischen Patienten gemäss ESC Guidelines Eur Heart J 2013. Die VTW steigt mit zunehmendem Alter, zunehmender Typizität der Symptomatik und Männ-

lichkeit, z.B. hat ein 50-jähriger Mann mit atypischer Angina bereits eine VTW von 50%. Darüber hinaus steigt die Wahrscheinlichkeit für eine KHK, die einer prognostischen R bedarf mit zunehmendem Alter (APPROACH Registry, Circulation 2002) von 52% unter 70 auf 75% über 80 Jahre. Aber auch bereits mit 50 Jahren hat jeder 20. eine Hauptstammstenose mit der immanenten Gefahr eines plötzlichen Herztods! Bei Patienten, die nicht primär für ein Koronarangiogramm qualifizieren, stellt sich die in letzter Zeit heftig diskutierte Frage, ob man ein Koronar-CT oder funktionelle Tests wie Szintigrafie, Stress-Echo, MRI, Fahrradergometrie machen soll. Die PROMISE-Studie (NEJM 2015;372) beendet diese Diskussion indem sie aufzeigt, dass beide Wege vergleichbare Resultate bringen.

Gibt es spezifische Behandlungsansätze, welche die Mortalität von Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction senken?

Es handelt sich dabei meistens um ältere Patienten mit einem kleinen, hypertrophen Ventrikel/ mit steifem Herz, oft ohne relevante KHK, und die Antwort lautet NEIN. Unter Behandlung der Hypertonie und Hypertrophie mit Angiotensin-Rezeptor-Blocker (Candesartan in CHARM preserved und Iberosartan in I Preserved) wurden weder Mortalität noch Hospitalisationsrate gesenkt. Gleich ist das Resultat mit ACE-Hemmern (Perindopril in PEP-CHF). Unter dem Aspekt der Fibrose eingesetzte Aldosteronantagonisten (Spironolacton in TOPCAT) sind ebenso ohne Effekt auf die Mortalität.



Dr. med. Stefan Zinnenlauf



Prof. Dr. med. Franz Eberli

Welches sind die bevorzugten Behandlungen bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction?

An medikamentöser Therapie bei diastolischer Herzinsuffizienz stehen Diuretika zur Symptomlinderung (Dyspnoe) zur Verfügung (cave Hyponatriämie bei alten Patienten!). Notwendig ist eine adäquate antihypertensive Therapie bei hypertensiver Herzkrankheit, eine adäquate antiischämische Therapie bei koronarer Herzkrankheit (Herz in Ischämie noch steifer), eine Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern zur Verlängerung der Füllungszeit mit Kalziumantagonisten vom Typ Verapamil oder Betablocker. Obgleich in Guidelines nicht vermerkt, helfen Nitrate zur Symptomlinderung durch Reduktion der pulmonal-venösen Stauung resp. Senkung des pulmonalen Drucks.

Wann ist ein Katheter-gestützter Aortenklappenersatz (TAVI) indiziert?

Bei symptomatischer schwerer Aortenstenose (Klappenöffnungsfläche <1 cm²) bei Patienten mit hohem und sehr hohem Operationsrisiko. Das Operationsrisiko wird anhand von Euroscore II oder STS Score abgeschätzt, wobei diese Scores älteren Datums sind,

seinerzeit zur Berechnung des Risikos bei Bypass-Operation entwickelt wurden und Komorbiditäten, wie Leberzirrhose oder Porzellanaorta nicht berücksichtigen. Konkret liegt der Cutoff für die Durchführung eines TAVI bei 80 Jahren.

Viel wichtiger ist die Frage, wen man nicht zum TAVI schicken soll. Nicht indiziert ist TAVI bei

- ▶ zu kranken Patienten (Lebenserwartung <1 Jahr [die Antwort Nein auf die Frage, ob der Hausarzt erstaunt wäre, wenn der Patient im Laufe des nächsten Jahres sterben würde, hat einen hohen prädiktiven Wert für einen End-of-life Status], allgemeine Abnahme der Lebensfunktionen, demente oder gebrechliche Patienten, Patienten, deren Symptome nicht auf die Aortenstenose zurück zu führen sind, typisch sind allein Synkopen, Dyspnoe und Angina pectoris) oder
- ▶ zu gesunden Patienten (<75 Jahre ohne Komorbidität).

Während die Strategie TAVI bei hohem bis sehr hohem Risiko heute etabliert ist, laufen derzeit Studien für TAVI bei intermediärem Risiko, und es ist abzusehen, dass die Indikation für TAVI in absehbarer Zeit auf diese Gruppe ausgedehnt werden dürfte. Die Patientenselektion hat neben dem Risiko auch die anatomischen Gegebenheiten, kardiale Begleitpathologien und den Patientenwunsch zu berücksichtigen.

Diabetes

Dr. med. Regula Capaul fragt,

Prof. Dr. med. Roger Lehmann antwortet

Welche Rolle spielen die neuen oralen Medikamente bei der Behandlung von Patienten, deren Diabetes mit Metformin nur ungenügend kontrolliert ist?

Das Spektrum der Antidiabetika ist seit 1995 von 3 auf 7 Klassen erweitert worden und die Anzahl der Insuline ist von 4 auf 10 angestiegen. Damit steht heute für fast jede bekannte pathophysiologische Störung eine Klasse zur Verfügung. Verschiedene Medikamente innerhalb einer Klasse haben identische Wirkungsmechanismen, deren Vielzahl die Übersicht erschwert. Beispielsweise wirken alle GLP-1-Rezeptor-Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Inkretine und steigern Insulin resp. senken Glukagon, während SGLT-2 Inhibitoren die renale Glukoseausscheidung, aber auch Glukagon steigern. Somit kann die Kombination dieser Stoffklassen positive Effekte haben.

Metformin ist auch heute die Basis der Behandlung des Typ-2-Diabetes (T2D), und für die Kombination kommen, sofern Gewichtszunahme und Hypoglykämie vermieden werden sollen, DPP-4I, SGLT-2I und GLP-1RA in Frage. Zur weiteren Steigerung können diese Klassen unter sich kombiniert werden, wobei die Kombination GLP-1RA und DPP-4I nicht sinnvoll ist und vermieden werden soll und die Kombination GLP-1RA und SGLT-2I teuer und nicht kassenpflichtig ist.



Dr. Regula Capaul



Prof. Dr. med. Roger Lehmann

Nebenwirkungen (NW) von SGLT-2I sind genitale Mykosen sowie neu und wichtig die **euglykämische diabetische Ketoazidose**, häufiger bei T1D, aber auch bei T2D, v.a. im Umfeld von Operationen.

Nachteile der Inkretine sind Übelkeit und Erbrechen, v.a. am Anfang. GLP-1RA sind teuer, verursachen aber keine Pankreatitis und keine Pankreaskarzinome. Wirkung und NW sind dosisabhängig, mit oralen Medikamenten (DPP-4I) wird Insulin gesteigert und Glukagon gesenkt, mit injizierten Medikamenten werden supraphysiologische Spiegel erreicht und damit zusätzlich Appetit- und Gewichtsverlust, aber auch Nausea, Bauchschmerzen und Erbrechen.

Bei welchen Patienten mit T2D ist Insulin indiziert und welche kommen für eine Insulinpumpe in Frage.

Bei unklarer Diagnose und Dekompensation ist Insulin immer eine gute Therapie. Im Speziellen bei Patienten mit neu entdecktem T2D mit Gewichtsverlust und HbA1c >13%, bei Patienten mit elektiver Chirurgie und HbA1c > 8% sowie Patienten mit T2D und Diabetesdauer >15 Jahre mit Nüchtern-BZ >11.1 mM (Insulinmangel).

Wenn der individuelle Zielbereich des HbA1c mit 2 bis 3 OAD nicht erreicht wird, „bedtime“-Insulin (Basalinsulin). Hypoglykämien sind seltener bei langer Wirkungsdauer und geringer Variabilität, deshalb sind die neueren Insuline (Insulin glargin 300 E/ml [Toujeo®] und Insulin degludec 100E/ml [Tresiba®]) empfohlen, wenn eine Hypoglykämieproblematik vorliegt. Start 10 E pro Tag, Anpassung um 2-4 E pro Woche bis Ziel erreicht, bei Hypo Ursache eruieren, Dosis um 4 E reduzieren. Falls BZ nicht kontrolliert nachdem NBZ im Zielbereich oder hohe Dosen von >0.5 E/kg notwendig, Therapie mit Mahlzeiteninsulin beginnen, einmal schnell wirksames Insulin zur grössten Mahlzeit, respektive individuell zu 2-3 Mahlzeiten. Alternativ aber weniger flexibel 1-2 mal Mischinsulin pro Tag oder als neueste Möglichkeit iDegLira (Xultophy®), eine Kombination von Tresiba® und GLP-1RA.

Grosse Fortschritte sind in der Technologie der Insulinpumpe zu verzeichnen: v.a. Pumpe + CGMS, d.h. Pumpe mit prädiktiver Pumpenabschaltung, sobald BZ innert 30 Min. unter 4 sinkt und Anschaltung erst, wenn Zucker wieder steigt. Indikation in der Schweiz: Sowohl bei T1D wie auch bei T2D extrem labiler Diabetes, Einstellung auch mit Basis-Bolus unbefriedigend, allerdings bei T2D selten gegeben. Resultat: Erweiterter Schutz vor Hypoglykämie, besseres HbA1c, individualisierte Therapie.

Sollten alle Patienten mit Diabetes Statine einnehmen?

Das kardiovaskuläre Risiko bestimmt die Therapiestrategie in dem Sinn, dass in Amerika die Höhe des Risikos der Statindosis und in Europa die Höhe des Ziel-LDL-C massgeblich ist. Da alle T2D ein sehr hohes Risiko aufweisen, brauchen alle ein Statin, wobei davon auszugehen ist, dass Patienten mit T2D praktisch immer gefässkrank sind, so dass bei ihnen Statine ohnehin im Sinne einer Sekundärprävention hoch dosiert indiziert sind. T1D weist ein hohes Risiko auf, allenfalls mit Ausnahme von optimal eingestellten Patienten <40 Jahre ohne jegliche andere Risikofaktoren. Alle anderen brauchen ein Statin, einzig kann diskutiert werden ob in hoher oder mittlerer Dosierung.

Gastroenterologie

Prof. Dr. med. Stephan Vavricka fragt,
Dr. med. Beat Helbling antwortet.

Welche potentiellen Nachteile hat der langfristige Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren (PPI)?

Grundlage ist die Tatsache, dass langdauernde Hemmung von Säuresekretion zu einer Stimulation von Gastrin führt, welches via ECL-Zellen Parietalzellen stimuliert. Säuremangel kann die Resorption von Vitaminen und Mineralstoffen beeinträchtigen und fehlender Säureschutz Infekte begünstigen. PPIs werden metabolisiert und interagieren mit Cytochrom P450. Extrem selten (1/12 500 Pat. Jahre) tritt eine Nephritis auf.

Ob die Malabsorption von Magnesium und Calcium zu vermehrten Frakturen (Hüfte, Wirbel) führen würde, wird kontrovers diskutiert, das Frakturrisiko scheint aber bei Menschen mit anderen Risikofaktoren für Osteoporose rund 1.4-fach erhöht. Osteodensitometrische Veränderungen können nicht nachgewiesen werden.

Die vor wenigen Jahren heftig diskutierte Interaktion mit Clopidrogel via Hemmung von CYP 450 hat sich als klinisch irrelevant erwiesen. Die Frage nach Interaktionen mit den neuen Medikamenten gegen Hepatitis C ist noch nicht abschliessend beantwortet.

Langzeitige Säureblockade erhöht Bakterienkolonisation und das Risiko für Infektion mit *Clostridium difficile* ist 1.7-2.5 fach erhöht, für Pneumonie 1.3.

Wie könnten PPIs am besten abgesetzt werden?

Hypergastrinämie führt zu reaktiver Hypersekretion nach Absetzen von PPIs. Mit Latenz kann eine Verschlimmerung der Säuresymptome sogar neu auftreten, wie in einer Studie an gesunden Probanden nach doppelblinder Behandlung mit einem PPI gegen Placebo über 8 Wochen (Reimer, Gastroenterology 2009) gezeigt werden konnte. Nach mindestens 6- bis 8-wöchiger Therapie wird deshalb zum Absetzen ein Ausschleischschema mittels Halbierung der Dosis im Wochenintervall empfohlen. Der wirksamste Weg, PPI zu stoppen ist PPI nicht zu beginnen, z.B. reagiert funktionelle Dyspepsie selten auf PPI und braucht nicht jede NSAR-Therapie einen PPI-Schutz. Zur Langzeitbehandlung soll je nach Indikation die tiefst wirksame Dosis oder eine On-demand-Therapie gewählt werden. PPIs gelten gemäss Expertenmeinung als sehr sicher, nur nicht immer nötig.

Wie sollen Patienten behandelt werden, die auf das gängige Behandlungsregime bei *Clostridium difficile* (CD) nicht ansprechen?

Es gibt aktuell drei medikamentöse Optionen zur Behandlung von CD nach erfolgloser konventioneller Therapie, erstens Wiederholung Metronidazol (cave Compliance), 3-mal 500 mg über 10 Tage, Kosten Fr. 30.-, zweitens Vancomycin 4-mal 125-500 mg, Kosten Fr. 344.- für 10 Tage und neu Fidaxomicin (Difclir®) Fr. 2186.- für 10 Tage entsprechend einer Kostensteigerung um ca. Faktor 10 pro Stufe. Für unproblematische Fälle bleibt Metronidazol Therapie ers-



Dr. Beat Helbling

ter Wahl, Fidaxomicin Reservetherapie in ausgewählten Fällen. Schwere CD sollen primär mit Vancomycin behandelt werden. Risikofaktor für Metranidazolversager sind Therapie mit Cephalosporin und CD-Infekt nach Spitalaufenthalt. Seit 2000 haben CD-Infekte zugenommen und treten in höherem Alter häufiger auf.

Klinisch rezidivierende CD-Infekte treten in bis zu 25% nach Erstmanifestation auf (Alter >65 Jahre, schwere Grundkrankheit, Antibiotikumtherapie). Neben Wiederholung des ersten Regimes kommt Wechsel auf Alternativen (Vancomycin, Fidaxomicin) in Frage oder Ergänzung von Vancomycin mit Rifaximin. Eine Besonderheit ist die Therapie mittels Stuhltransplantation: Übertragung eines gesunden Mikrobioms resp. Vergrösserung der mikrobiellen Diversität durch Instillation von Fremdstuhl mit gesunder Darmflora ins Colon bringt auch komplexe CD-Infekte in über 90% zur Ausheilung (NEJM Leffler 2015; 372).

An welchen aussergewöhnlichen Symptomen können Patienten mit Glutenunverträglichkeit (GU) leiden und welche diagnostischen Fallstricke gibt es?

Das Problem der GU ist mit einem Eisberg vergleichbar, dessen Spitze die klassische, nicht nur bei Kindern zu diagnostizierende Zöliakie ist. In der Tiefe umfasst die GU aber auch Fälle von Zöliakie mit atypischer Klinik (mit unspezifischen Symptomen wie Obstipation, Blähungen, Osteoporose, Eisenmangel, Transaminasen). Dazu kommt eine pathogenetisch nicht geklärte Gluten-Hypersensitivität mit fließendem Übergang zum Reizdarm-Syndrom. Schliesslich umfasst sie auch Fälle eigentlicher Allergie gegen Gluten.

Die Symptomatik dieser drei Zustände ist praktisch identisch, die Anamnese erlaubt keine Differenzierung. Hingegen ist die Genetik unterschiedlich, indem eine Mutation von HLA-DQ2 oder -DQ8 eine notwendige aber nicht hinreichende Bedingung für eine Zöliakie ist (negative Genetik schliesst Zöliakie aus) und weist nur die Zöliakie im Labor durch Zöliakie-Antikörper auf. Zudem kann die unbehandelte Zöliakie zu Komplikationen führen, die Hypersensitivität und Allergie höchstens zu harmlosen, wenn auch unangenehmen Symptomen.

Fallstricke in der Labordiagnostik: Tissue-Transglutaminase-Antikörper können bei IgA-Mangel sowie unter glutenfreier Diät negativ sein (falls ein Patient von sich aus konsequent auf Gluten verzichtet, ist bei ihm keine Diagnostik bezüglich Zöliakie möglich). Zöliakie kann im Duodenum fleckförmig ausgeprägt sein, so dass multiple Biopsien entnommen werden müssen.

▼ Dr. med. Hans Kaspar Schulthess

Quelle: VZI-Highlights from Boston 2015, 2.7.2015, Zürich