

Diabetisches Fußsyndrom – der vergessene Gefäßpatient

Hintergrund

Die Komplexität des diabetischen Fußsyndroms (DFS) macht ein fundiertes Wissen der zugrunde liegenden Pathophysiologie sowie einen interdisziplinären Ansatz zur wirksamen Therapie unabdingbar. Dies gilt insbesondere bei einer peripheren Ischämie als Folge einer arteriellen Durchblutungsstörung. Periphere Durchblutungsstörungen der Becken- und Beinarterien sind eine der wichtigsten Folgekomplikationen bei Diabetes mellitus.

Arterielle Gefäßläsionen treten abhängig vom Lebensalter und der Erkrankungsdauer zumeist im höheren Lebensalter auf. Diabetespatienten sind in Abhängigkeit der Dauer ihrer Stoffwechselerkrankung oft vorzeitig davon betroffen. Bei diesen Patienten verlaufen die Atheromatose der peripheren Gefäße durch chronische inflammatorische Gefäßwandprozesse und die Hyperkoagulabilität aggraviert, und Diabetespatienten mit PAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) haben geschlechterunabhängig eine Exzessmortalität gegenüber Nichtdiabetespatienten oder Menschen mit PAVK ohne Diabetes mellitus [1]. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit repräsentiert bei dieser Gruppe nur die Spitze des Eisberges und ist ein hocho sensitiver Indikator für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Dies gilt für Frauen und Männer in gleichem Maße [2].

Diabetes ist nach dem Nikotinabusus der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen [3] und für eine Amputation. In einer Kohortenstudie

von 40.335 PAVK-Patienten hatten 6996 (17,3 %) ein DFS [4].

Aktuelle Untersuchungen zur absoluten Anzahl von Amputationen bei Diabetespatienten in der Bundesrepublik Deutschland liegen nicht vor. Allerdings zeigt eine Kohortenanalyse auf Basis von Krankenkassendaten unverändert eine Anzahl von 15.900 Majoramputationen in Deutschland. Dabei sind in etwa 70 % die diabetische Angiopathie bzw. das diabetische Fußsyndrom die Hauptursache [5].

Prävalenz von Diabetes und peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Patienten mit Diabetes mellitus haben ein 2- bis 4-fach höheres Risiko, eine PAVK zu entwickeln, als Menschen ohne diese Stoffwechselerkrankung [6]. Abhängig vom untersuchten Kollektiv und dem Einsatz diagnostischer Mittel haben 20–40 % der Diabetespatienten eine PAVK; bei Patienten mit einer diabetischen Fußläsion beträgt die Koprävalenz der PAVK sogar bis zu 50 % [7]. Umgekehrt haben 25–30 % der PAVK-Patienten im Stadium der Claudicatio und 45–50 % der PAVK-Patienten im Stadium der kritischen Ischämie einen Diabetes mellitus [8].

» Diabetes mellitus ist einer der Hauptrisikofaktoren für das Auftreten einer PAVK

Diabetes ist nicht nur mit einer frühen Manifestation, sondern auch häufig mit einer schweren Form der PAVK assoziiert. Patienten mit Diabetes und PAVK

haben häufiger eine kritische Extremitätenischämie (CLI), entwickeln ein DFS und erleiden öfter Amputationen der unteren Extremitäten [9].

Bei PAVK-Patienten mit Diabetes liegen typische anatomisch-morphologische sowie klinische Charakteristika vor, die es beim diagnostischen und therapeutischen Herangehen zu berücksichtigen gilt:

- Keine diabetesspezifische Makroangiopathie
- Keine geschlechterbedingten Unterschiede
- Häufig multisegmentale PAVK
- Progressiver Verlauf
- Häufiger Befall der Unterschenkelgefäße
- Assoziation mit autonomer Neuropathie
- Oft vorhandene Mediasklerose

Im Vergleich zu Nichtdiabetespatienten entwickelt sich die PAVK bei Menschen mit Diabetes früher, schreitet schneller voran und geht häufiger in die kritische Ischämie über. Anatomisch-morphologisch ist eine multisegmentale Manifestation mit langstreckigen, kalzifizierten Stenosen/Verschlüssen der Unterschenkelarterien mit unzureichender Kollateralbildung typisch [10].

Bei Menschen mit Diabetes mellitus fehlen oft die typischen Symptome der peripheren Durchblutungsstörung der Beine (Claudicatio, Ruheschmerz), da häufig eine symmetrisch sensible Polyneuropathie (PNP) vorliegt und die Warnsignale der PAVK fehlen. Somit präsentieren sich diese Menschen klinisch häufig mit einer kritischen Ischämie, weil die vorausgehende Claudicatio in-

termittens durch die diabetische PNP lange Zeit maskiert bleibt.

Diabetespatienten mit Ruheschmerzen sind selten, häufig findet sich ein symptomarmer oder fehlender Übergang aus dem asymptomatischen Stadium I in das Stadium IV mit Fußulzerationen oder Gangrän (neuroischämisches diabetisches Fußsyndrom).

» Bei peripheren Durchblutungsstörungen ist das Amputationsrisiko deutlich erhöht

Die schlechte Prognose hinsichtlich des amputationsfreien Überlebens bei Diabetespatienten ist einerseits durch die hohen Ischämie- und Ulkusrezidivrate und die damit einhergehenden Minor- und Majoramputationen bedingt, andererseits durch eine hohe Rate an Komorbiditäten und Koprävalenzen von Endorganschäden wie Herz- und Niereninsuffizienz, welche die Mortalität unabhängig erhöhen.

Die Fontaine- und Rutherford-Klassifikation zur Beurteilung des Schweregrades einer Durchblutungsstörung können bei Diabetespatienten nicht herangezogen werden, da diese selbst bei ausgeprägter Ischämie eine relativ blande klinische Symptomatik aufweisen [11].

Verlauf und Prognose von Patienten mit Diabetes und Verschlusskrankheit

Während das Risiko für eine Amputation bei Nichtdiabetespatienten mit PAVK im Stadium der Claudicatio gering ist – ca. 2 % innerhalb der nächsten 10 Jahre –, haben Diabetespatienten ein um das 7- bis 8-Fache höheres Risiko, eine Amputation zu erleiden [11]. Meistens geht der nichttraumatischen Amputation der unteren Extremitäten eine Fußwunde/-läsion voraus.

Diabetespatienten mit PAVK im Stadium der kritischen Ischämie und mit Gewebse nekrosen (Rutherford-Kategorien 5 und 6) haben ein 4-Jahres-Amputationsrisiko von 41 % im Rutherford-Stadium 5 und von 71 % im Rutherford-Stadium 6,

und die 4-Jahres-Mortalität beträgt 50 % im Rutherford-Stadium 5 und 60 % im Rutherford-Stadium 6 [4].

Über einen Zeitraum von 10 Jahren sind nahezu alle Diabetespatienten mit PAVK und DFS verstorben [9]. Besonders dramatisch ist die Prognose bei Menschen mit Diabetes und fortgeschrittener Niereninsuffizienz.

Patienten mit einem DFS und PAVK stellen somit ein Kollektiv mit einem besonders hohen Risiko für Amputation und Mortalität dar. Jeder 4. Diabetespatient erleidet im Laufe seines Lebens eine Fußläsion. Die diabetische Angiopathie und das DFS sind die Hauptursachen für ca. 70 % der Majoramputationen und ca. 85 % der Minoramputationen in Deutschland [5]. Das amputationsfreie 4-Jahres-Überleben beträgt bei Patienten mit einem DFS nur 45 % [4].

» Diabetespatienten mit PAVK sollten in interdisziplinären Fußeinrichtungen behandelt werden

Die Rezidivrate der diabetischen Fußulzera ist hoch. Innerhalb von 1 Jahr erleiden ca. 40 % der Patienten ein Ulkusrezidiv, innerhalb von 5 Jahren beträgt die Rezidivrate sogar 65 % [12]. Neben der Fußdeformität und der PNP ist die PAVK einer der Hauptrisikofaktoren für Rezidive. Daher sind engmaschige Verlaufskontrollen in einem interdisziplinären Setting unter Einbeziehung von Gefäßmediziner zur Vermeidung von Rezidivulzera und der damit einhergehenden erhöhten Morbidität und Mortalität unentbehrlich [13].

Eine begleitende PAVK ist, wie bereits oben angeführt, bei 50–60 % der Patienten mit einer diabetischen Fußläsion nachweisbar. Während für die Entstehung eines DFS die diabetische Polyneuropathie die entscheidende Komponente darstellt, ist für die Abheilung eines ischämischen Ulkus die Revaskularisation die entscheidende therapeutische Maßnahme [11, 14]. Die Ulkusheilungsrate ist nach erfolgreicher Revaskularisation mit 78–85 % deutlich höher als mit 43 % ohne Revaskularisation [15]. Daher

ist es wichtig, jede diabetische Fußläsion auf eine Ischämie hin zu untersuchen und – im Fall einer relevanten Durchblutungsstörung – zeitnah zu revaskularisieren [14].

Diagnostik der arteriellen Verschlusskrankheit bei diabetischem Fußulkus

Nichtinvasive Verfahren

Bei Diabetespatienten mit DFS sollen nichtinvasive diagnostische Verfahren großzügig angewandt werden, wenn der Verdacht auf eine PAVK besteht oder eine Fußläsion vorliegt bzw. nicht heilt. Diese sind:

- Knöcheldruckmessung oder Zehendruckmessung (ABI [„ankle brachial index“ bzw. Knöchel-Arm-Index]; TBI [„toe brachial index“ bzw. Zehen-Arm-Index])
- Farbkodierte Duplexsonographie mit Spektralanalyse des Doppler-Spektrums
- Pulsoszillographie der Digitalarterien (DPO [digitale Photoplethysmographie] bzw. LRR [Lichtreflexionsrheographie])
- Transkutane Sauerstoffdruckmessung (tcpO₂)

Die nichtinvasive hämodynamische Funktionsdiagnostik in Gefäßen von Diabetespatienten erlaubt die Aussage zur Schwere der Durchblutungsstörung, gibt prognostische Hinweise zum Sontanverlauf, zum kardiovaskulären Risiko oder zur Wundheilung.

» Palpable Fußpulse schließen eine PAVK nicht aus

Die zielgerichtete Diagnostik erleichtert die Wahl der geeigneten Therapie und ermöglicht eine Verlaufsbeobachtung unter und nach gefäßmedizinischer Behandlung [14].

Klinisch ist neben der Palpation der Fußpulse die Untersuchung der reaktiven Hautdurchblutung der Füße (Kapilarpuls) von Bedeutung. Gerade bei Diabetespatienten liefert diese einfache kli-

nische Methode wichtige Informationen zur lokalen Fußdurchblutung.

Die Pulsuntersuchung der unteren Extremitäten ist zwar hilfreich, im Falle fehlender Pulse wird die Häufigkeit der PAVK aber überschätzt. Umgekehrt schließen tastbare Fußpulse das Vorhandensein einer PAVK nicht aus.

Der Kapillarpuls als reaktive Füllung nach Druck gibt Hinweise für das Vorliegen einer kritischen Durchblutungsstörung. Der Hautstatus wird nach Integrität, Turgor, Schweißbildung und Temperatur beurteilt und durch die Begutachtung von Muskelatrophie und Deformität der Extremität ergänzt. Insbesondere beim Diabetespatienten lassen sich so Anhalte für eine Differenzierung zwischen primär ischämischen (rein ischämisch oder ischämisch-neuropathisch) und neuropathischen Läsionen gewinnen.

Die Bestimmung des Knöchel-Arm-Indexes mittels nichtinvasiver Messung des Doppler-Verschlussdrucks ist ein geeigneter Test zum Nachweis der PAVK. Für deren Diagnose ist der ABI-Wert mit dem niedrigsten Knöchelarteriendruck maßgeblich. Ein ABI-Wert in Ruhe unter 0,9 gilt als beweisend für das Vorliegen einer PAVK [14]. Bei Vorliegen einer Mediasklerose (ABI >1,3) kommen der Pulsoszillographie der Digitalarterien und der Zehendruckmessung mit Bestimmung des TBI (Zehendruckindex) eine besondere Bedeutung zu.

» Der ABI ist wichtig zum Nachweis der PAVK und zur Risikostratifizierung

Ein Gefäßmediziner muss konsultiert werden, wenn bei Patienten mit DFS ein ABI <0,7, absolute Knöcheldruckwerte kleiner 50 mmHg und systolische Zehendrucke kleiner 40 mmHg oder ein tcpO₂-Wert kleiner 30 mmHg ermittelt werden [11]. In diesem Fall ist das Risiko für die Entstehung einer Fußläsion und einer Wundheilungsstörung bei diabetischem Fußulkus (DFU) erhöht, weil die arterielle Durchblutung am Bein kritisch eingeschränkt ist. Bei Knöcheldruckwerten unter 70 mmHg ist die Wundheilung signifikant beeinträchtigt. In diesen Fäl-

Diabetologie 2020 · 16:339–348 <https://doi.org/10.1007/s11428-020-00625-8>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

H. Lawall

Diabetisches Fußsyndrom – der vergessene Gefäßpatient

Zusammenfassung

Bundesweit steigt die Zahl stationär behandelter Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK). Dabei nahm der Anteil von Diabetespatienten in den letzten Jahren ebenfalls kontinuierlich zu, er beträgt bei kritischer Extremitätenischämie mittlerweile fast 50 %.

Die Zahl der hohen Amputationen infolge Durchblutungsstörungen beträgt etwa 16.000 pro Jahr, davon werden über 70 % bei Menschen mit Diabetes mellitus durchgeführt. Das Risiko einer hohen Amputation ist für diese Patienten um das ca. 8-Fache erhöht. Ein wesentlicher Risikofaktor dafür ist die kritische Extremitätenischämie bei PAVK. Trotz aktueller Leitlinienempfehlungen wird gerade bei Diabetespatienten häufig keine bildgebende Diagnostik der PAVK vor Amputationen durchgeführt.

Multimorbide diabetische Patienten mit kritischer Extremitätenischämie sollen, sofern möglich und bei geeigneter Expertise,

zunächst endovaskulär revaskularisiert werden. Neue technische Entwicklungen (DES [„drug eluting stent“], DEB [„drug eluting balloon“]) verbessern die Offenheitsraten weiter. Obwohl diese nach endovaskulärem Eingriff etwas schlechter sind, ist die hiermit erreichte Beinerhaltungsrate vergleichbar dem Ergebnis nach Bypassanlage. Endovaskuläre und offene chirurgische Eingriffe sind keine konkurrierenden Methoden, sondern ergänzen sich in spezialisierten Gefäßzentren. Diabetespatienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und Fußulzerationen haben eine deutliche schlechtere Prognose hinsichtlich technischem Erfolg, Offenheitsrate, Beinerhalt und Überleben.

Schlüsselwörter

Periphere arterielle Verschlusskrankheit · Diabetes mellitus · Extremitätenischämie · Diabetisches Fuß-Syndrom · Diabetische Angiopathien

Diabetic foot syndrome—the forgotten vascular patient

Abstract

Nationwide, the number of inpatients with peripheral arterial occlusive disease (PAOD) is increasing. The proportion of diabetes patients has also risen continuously in recent years and now amounts to almost 50% in cases of critical ischemia of the extremities. The annual number of high amputations due to circulatory disorders is about 16,000, of which more than 70% are performed in people with diabetes mellitus. The risk of a high amputation is about 8 times higher for people with diabetes. A major risk factor for this is critical limb ischemia in PAOD. Despite current guideline recommendations, imaging diagnostics of PAOD prior to amputations is often not performed, especially for patients with diabetes. Multimorbid diabetes patients with critical limb ischemia should, if possible and with appropriate expertise, first undergo

endovascular revascularization. New technical developments (drug-eluting stent [DES], drug-eluting balloon [DEB]) further improve the patency rates. Despite a slightly worse patency rate after endovascular surgery, the leg preservation rate is comparable to results observed after bypass surgery. Endovascular and open surgery are not competing methods but complement each other in specialized vascular centers. Diabetes patients with advanced renal insufficiency and foot ulcerations have a significantly worse prognosis in terms of technical success, patency rate, leg preservation, and survival.

Keywords

Peripheral arterial occlusive disease · Diabetes mellitus · Ischemia, limb · Diabetic foot syndrome · Diabetic angiopathies

len besteht eine dringliche Indikation zur arteriellen Rekonstruktion, soweit möglich [16]. Eine regionale Fußischämie kann auch bei palpablen Fußpulsen oder annähernd normalen Zehendruckwerten vorliegen (Beispiel: Fersenläsion bei dialysepflichtigen Diabetespatienten).

Alternativ zur Knöcheldruck- und Zehendruckmessung kann einfach und schnell die Pulsoszillographie der Digitalarterien zur Bestimmung einer kritischen Ischämie durchgeführt werden.

In einem aktuellen europäischen Konsensusdokument wird bei Diabetespatienten mit DFS und PAVK die An-

wendung der WIfI-Klassifikation (WIfI: „wound, ischemia and foot infection“) zur Stratifizierung des Amputationsrisikos und des Nutzens einer möglichen Revaskularisation empfohlen [17]. In dieser werden ABI, absolute Knöchel- und Zehendruckwerte sowie der tcpO₂-Wert am Fuß zur Beurteilung des Schweregrades der Extremitätenischämie ermittelt [18].

Klinische Relevanz.

- Nichtinvasive hämodynamische Funktionsuntersuchungen der Bein-gefäße sind zur Beurteilung des Schweregrades, des Verlaufs und zur Therapiestratifikation bei Patienten mit PAVK erforderlich. Auch bei Risikopatienten für die Entstehung einer Fußläsion kann so frühzeitig eine geeignete Behandlung ins Auge gefasst werden.
- Die Beurteilung der Ischämie bei DFS soll anhand der WIfI-Klassifikation erfolgen.

Bildgebung

Bildgebende Verfahren (Ultraschallsonographie, MR-Angiographie [MR: Magnetresonananz-], CT-Angiographie [CT: Computertomographie], DSA [digitale Subtraktionsangiographie]) sollten bei symptomatischen Patienten nur bei therapeutischer Konsequenz durchgeführt werden [14]. Dabei ist wegen der Komorbiditäten der Diabetespatienten (Niere, Auge, Herz) die interdisziplinäre Diagnostik- und Therapieplanung indiziert.

Als nichtinvasive Methode hat die farbkodierte Duplexsonographie eine herausragende Bedeutung. Sie verknüpft hämodynamische Ergebnisse mit morphologischen Befunden und erlaubt damit Aussagen zur Lokalisation und Morphologie von Gefäßläsionen. Allerdings kann ihre Qualität bei Vorliegen einer Mediasklerose eingeschränkt sein.

Bei unklarer Situation wird die radiologische Schnittbildgebung mittels kontrastverstärkter MR- oder CT-Angiographie empfohlen, wobei auf Kontraindikationen und Nebenwirkungen zu achten sind. Gerade die oft eingeschränkte Nierenfunktion bei Diabetespatienten spielt in diesem Zusammenhang bei

Kontrastmittelgabe eine besondere Rolle. Eine Möglichkeit zur Reduktion kontrastmittelinduzierter Nierenfunktionsstörungen bietet die CO-Angiographie, die gezielt im Rahmen interventioneller Eingriffe eingesetzt werden kann.

Eine intraarterielle Angiographie (Übersichtsangiographie oder selektive hochauflösende Angiographie) muss die Frage nach einem für die Anlage eines Bypasses geeigneten Anschlusssegment beantworten oder sollte ggf. in Interventionsbereitschaft durchgeführt werden.

Therapie der Verschlusskrankheit bei ischämischem Fußsyndrom

Grundprinzipien der Behandlung

Die Therapie der PAVK bei Diabetespatienten mit DFS hat 2 grundsätzliche Ziele:

- Optimierung des peripheren Blutflusses zur Verbesserung der Abheilung der Fußwunde und zur Vermeidung einer Amputation sowie
- die Therapie vaskulärer Risikofaktoren und Begleiterkrankungen unter besonderer Berücksichtigung koronarer, renaler und zerebrovaskulärer Gefäßerkrankungen (Abb. 1).

Aufgrund der Multimorbidität und der hohen Amputationsgefahr bei ischämischen Fußläsionen steht der Gliedmaßen-erhalt im Stadium der kritischen Extremitätenischämie im Vordergrund. Die Behandlungsziele sind infolgedessen:

- Abheilung der Wunde
- Reduktion von Schmerzen
- Verbesserung von Gehleistung und Lebensqualität
- Extremitätenerhalt

Die konservative Behandlung bei Diabetespatienten mit PAVK umfasst die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern (ASS [Azetylsalizylsäure] 100 mg oder Clopidogrel 75 mg täglich), die Gabe von Statinen Cholesterin LDL-Zielbereich <70 mg/dl (LDL: „low density lipoprotein“) und ein strukturiertes Gefäßsportprogramm [14]. Dabei sind armergometrische Übungsbehandlungen bei Kontraindikationen oder Einschrän-

kungen (z.B. orthopädische Probleme, PNP, DFS u. a.) ebenso effektiv wie Gehtraining [19].

» Thrombozytenfunktionshemmer, Statine und strukturierter Sport sind für die PAVK-Behandlung wichtig

Bei Diabetespatienten wird ASS zur Primärprävention nicht empfohlen.

Subgruppenanalysen aus der COM-PASS-Studie ergaben, dass Diabetespatienten mit stabiler PAVK von der kombinierten Gabe von ASS und 2-mal täglich 2,5 mg Rivaroxaban hinsichtlich Reduktion der Amputationsrate, der akuten Extremitätenischämie und der Mortalität profitieren [20]. Aktuelle Studiendaten weisen zudem darauf hin, dass nach erfolgreicher Revaskularisation die kombinierte Gabe von ASS, 100 mg, und Rivaroxaban, 2-mal 2,5 mg täglich, das Risiko von akuter Extremitätenischämie, Majoramputation, Herzinfarkt und kardiovaskulärem Tod um 15 % gegenüber ASS, 100 mg, reduziert [21]. Das Blutungsrisiko für schwere Blutungen ist unter dieser Therapie allerdings erhöht.

Vorgehen bei kritischer Extremitätenischämie und Fußläsionen

In nahezu allen Behandlungsstudien (operative und interventionelle Revaskularisation, medikamentöse Therapie) wurden nicht zwischen Diabetes- und Nichtdiabetespatienten unterschieden. In aktuellen Leitlinien wird, falls anatomisch möglich, ein endovaskuläres Vorgehen aufgrund der geringeren Invasivität empfohlen [22, 23], insbesondere wenn damit kurz- und langfristig die gleiche Verbesserung erzielt werden kann, wie mit einem gefäßchirurgischen Eingriff. In Deutschland spiegelt sich dieses Vorgehen auch im klinischen Alltag bei Patienten mit ischämischem DFS wider [8]: Die Anzahl endovaskulärer Ereignisse bei Diabetespatienten steigt, wogegen die Anzahl offener gefäßchirurgischer Bypassanlagen sinkt. Dabei werden zu-

mindest kurzfristig gleiche klinische Ergebnisse erreicht ([24]; **Abb. 2**).

Vor einer drohenden Amputation bei diabetischem Fußsyndrom müssen schnellstmöglich alle Möglichkeiten der arteriellen Revaskularisation genutzt werden. Ein multidisziplinärer Behandlungsansatz ist bei kritischer Extremitätenischämie zur Kontrolle der Schmerzen, der kardiovaskulären Risikofaktoren und der Komorbidität indiziert.

» Vor einer drohenden Amputation bei DFS muss schnellstmöglich arteriell revaskularisiert werden

Bei Patienten mit Diabetes mellitus ergeben sich – abgesehen von erhöhten Kontrastmittelrisiken – keine Einschränkungen für die Indikationsstellung zur interventionellen oder offenen operativen Behandlung. Indikationsstellung und Verfahrenswahl zur arteriellen Revaskularisation unterscheiden sich nicht zwischen Menschen mit und ohne Diabetes mellitus [14].

Beim diabetischen Fußsyndrom mit relevanter Ischämiekomponente ist die Wiederherstellung eines unbehinderten arteriellen Zuflusses von besonderer Bedeutung.

Die Verfahren zur arteriellen Rekonstruktion können in gefäßmedizinischen Zentren als Hybrideingriffe (offen operativ und endovaskulär) sinnvoll kombiniert werden, um in einer Sitzung Mehrtagenläsionen zu behandeln. Dies kann gerade bei Diabetespatienten mit kritischer Ischämie indikationsgerecht angewandt werden, um Risiken und Ressourcen zu minimieren.

Neue Entwicklungen

Vergleichende Untersuchungen zur endovaskulären und operativen Revaskularisation bei Diabetespatienten mit PAVK oder Menschen mit DFS gibt es nicht, größere Fall-Kontroll-Serien bei Patienten mit kritischer Ischämie weisen einen Diabetespatientenanteil von etwa 50 % auf. Dabei zeigen sich für Diabetes- und Nichtdiabetespatienten gleiche Kurzzeit-



HEUTE FÜR MORGEN FÜR IHRE TYP-2-DIABETES PATIENTEN

Starke Prävention von Hospitalisierungen
HbA1c-Senkung¹ aufgrund von Herzinsuffizienz
und Reduktion von Nephropathie¹

* Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gemäß G-BA Beschluss gilt für Dapagliflozin in den Teilpopulationen b2), c2), d2) und für Dapagliflozin/Metformin in den Teilpopulationen n2), b2), c2). Beschluss zu FORXIGA[®]: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2019-12-19_Am-RL-XII_Dapagliflozin_D-461.pdf; Beschluss zu XIGDUO[®]: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4089/2019-12-19_Am-RL-XII_Dapagliflozin-Metformin_D-462.pdf
1. Fachinformation FORXIGA[®] und XIGDUO[®], Stand November 2019.

Forxiga[®] 5 mg Filmtabletten / **Forxiga[®]** 10 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Dapagliflozin.
Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten / **Xigduo[®]** 5 mg/1000 mg Filmtabletten. Wirkstoffe: Dapagliflozin, Metformin. Verschreibungspflichtig. Zusammensetzung: **Forxiga[®]**: 1 Filmtablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) (1 H₂O), entsprechend 5 mg bzw. 10 mg Dapagliflozin. **Xigduo[®]**: 1 Filmtablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) (1 H₂O) (entsprechend 5 mg Dapagliflozin) und 850 mg bzw. 1000 mg N-Methyl-2-pyrrolidonhydrochlorid. Sonstige Bestandteile: **Filmüberzug**: Polyvinylalkohol, Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Eisen(III)-oxid (nur Xigduo[®] 5 mg/850 mg). **Tablettenkern Forxiga[®]**: Mikrokristalline Cellulose, Lactose, Croscopolidon, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. **Tablettenkern Xigduo[®]**: Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A). Anwendungsgebiete: **Forxiga[®]** 5 mg und 10 mg: Indiziert bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird; zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2 Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen von Behandlungen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 der Fachinformationen. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung: Es wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden. **Forxiga[®]** 5 mg: Indiziert bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ 1 Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m², wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert. **Xigduo[®]**: Indiziert bei erwachsenen Patienten für die Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend kontrolliert wird; in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln unzureichend kontrolliert sind; bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen von Behandlungen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 der Fachinformationen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der sonstigen Bestandteile. **Xigduo[®]** zusätzlich: jede Art von akuter metabolischer Azidose (z.B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose), diabetisches Präkoma; schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min); akute Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock; eine akute oder chronische Erkrankung, die zu einer Gewebehypoxie führen kann, wie Herz- oder Lungeninsuffizienz, kürzlich erlittener Myokardinfarkt, Schock; Leberfunktionsstörung; akute Alkoholvergiftung, Alkoholisismus. Nebenwirkungen: **Sehr häufig**: Hypoglykämie (bei Anwendung mit einem Sulfonharnstoff oder Insulin). **Häufig**: Vaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs, Harnwegsinfektionen, Schwindel, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Dysurie, Polyurie, erhöhter Hämatokrit, verminderte renale Kreatinin-Clearance zu Behandlungsbeginn, Dyslipidämie. **Gelegentlich**: Pilzinfektionen, Volumenmangel, Durst, Verstopfung, Mundtrockenheit, Rötung, vulvovaginaler Pruritus, Pruritus genitalis, erhöhtes Kreatinin im Blut zu Behandlungsbeginn, erhöhter Harnstoff im Blut, Gewichtszunahme. **Selten**: diabetische Ketoazidose (bei Typ 2 Diabetes). **Sehr selten**: Nekrotisierende Faszitis des Perineums (Fournier-Gangrän). **Forxiga[®]** zusätzlich: **Häufig**: diabetische Ketoazidose (bei Typ 1 Diabetes). **Sehr selten**: Angioödem. **Xigduo[®]** zusätzlich: **Sehr häufig**: gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit). **Häufig**: Geschmacksstörungen. **Gelegentlich**: Beschwerden beim Wasserlassen. **Sehr selten**: Laktatazidose, Vitamin-B12-Mangel, Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, Urtikaria, Erythem, Pruritus. Weitere Hinweise: siehe Fachinformationen. Packungsgrößen: **Forxiga[®]**: 28 Filmtabletten, 98 Filmtabletten. **Klinikpackung Xigduo[®]**: 56 Filmtabletten, 196 Filmtabletten, Klinikpackung. Pharmazeutischer Unternehmer: AstraZeneca GmbH, 22876 Wedel. E-Mail: azin@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. Stand: November 2019.

AstraZeneca

forxiga
(dapagliflozin)

xigduo
(dapagliflozin und metformin)

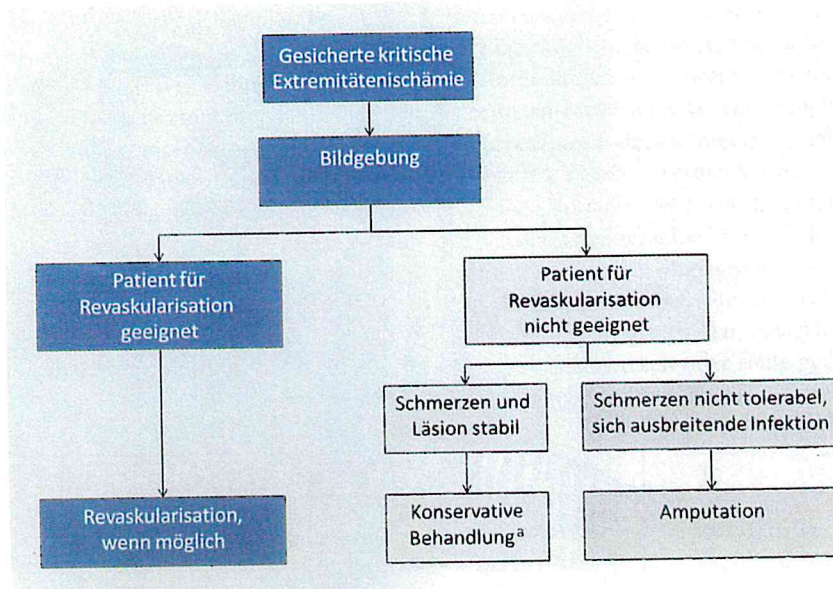


Abb. 1 ▲ Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit kritischer Extremitätenischämie, ^amedikamentös, Wundbehandlung, Druckentlastung, Schmerztherapie, ggf. Antibiose. (Aus [14])

ergebnisse nach offenen gefäßchirurgischen Verfahren. Die Bypassöffenheitsrate und das klinische Ergebnis hängen im Wesentlichen vom Abstrom, dem verwendeten Bypassmaterial (autologe Vene besser als Gefäßprothese) und der Komorbidität (Herz- und Niereninsuffizienz) ab [11].

Die Restenoserate nach endovaskulärer Behandlung ist bei Diabetespatienten erhöht. Deshalb sind bei ihnen regelmäßige klinische Verlaufskontrollen erforderlich. In diesem Fall ist die sekundäre Offenheitsrate nur minimal schlechter als nach gefäßchirurgischen Eingriffen, und das klinische Ergebnis (Beinerhalt) ist gleich [11, 24].

Für endovaskuläre Verfahren im kralen Bereich gibt es heute keine morphologischen Einschränkungen, allerdings existieren Hinweise, dass das Ergebnis nach PTA (perkutane transluminale Angioplastie) mehrerer Unterschenkelarterien besser ist. Empfohlen werden primär lange Ballons, ergänzt durch medikamentenbeschichtete Ballons (DEB [„drug eluting balloon“]) und beschichtete Stents (DES [„drug eluting stent“]) bei Verschlüssen bzw. unzureichendem Primärergebnis [22, 25]. Für die Verwendung von DEB am Unterschenkel liegt im Gegensatz zur Angioplastie am Oberschenkel noch keine ausreichende Evidenz vor. Beschichtete Stents am

Unterschenkel haben bei kurzen Läsionen hinsichtlich der Reduktion der Restenoserate positive Effekte.

Für die typischen langen Unterschenkel-läsionen bei Diabetespatienten liegen bislang noch keine ausreichenden Daten vor.

Die Rate für Wundheilung und Beinerhalt nach endovaskulärer Behandlung liegt bei ca. 80 % und ist damit vergleichbar zur offenen Bypasschirurgie, obwohl die Gefäßöffenheitsrate nach 1 Jahr deutlich geringer ist (im Mittel 60 %, [11]).

Die relevanten klinischen Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich zwischen endovaskulär und offen operierten diabetischen Patienten. Die Komplikationsrate für beide Vorgehensweisen beträgt bei Diabetespatienten etwa 10 %.

Ein großes Problem ist die PAVK bei niereninsuffizienten Diabetespatienten. Ihre Prävalenz beträgt bei Diabetespatienten mit terminaler Niereninsuffizienz über 70 %. Das Amputationsrisiko bzw. das Risiko für nichtheilende Wunden ist in diesen Fällen signifikant erhöht (OR [„odds ratio“] 2,5–3), und die niereninsuffizienten Patienten weisen eine Exzessmortalität trotz funktionierender Bypassanlage auf [26]. Prädiktor für ein Therapieversagen bei niereninsuffizienten Diabetespatienten mit DFS ist der Grad der Nierenschädigung. Je

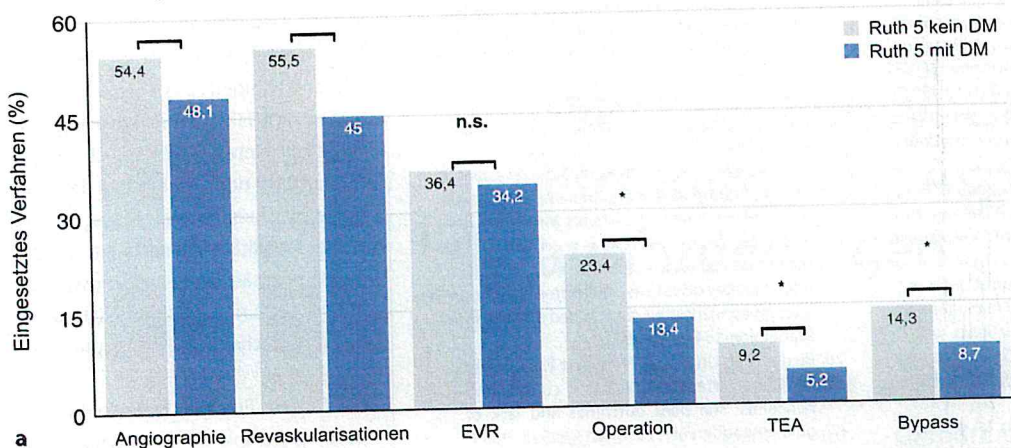
höher dieser ist, umso schlechter ist das Ergebnis (Beinerhalt, Offenheitsrate, Gesamtüberleben, [27]).

Die fehlende Implementierung der aktuellen Leitlinienempfehlungen zur Behandlung der kritischen Ischämie ist in Deutschland unverändert ein großes Problem [28]. Nur bei etwa der Hälfte aller Patienten mit kritischer Ischämie wird vor einer Majoramputation eine Revaskularisation durchgeführt, und bei über 1/3 aller Patienten mit Ischämie erfolgt vor der Amputation keine geeignete Bildgebung (z. B. Angiographie).

Eine aktuelle Studie belegt, dass gerade bei Diabetespatienten mit DFS trotz der höchsten Amputationsrate der Anteil arterieller Revaskularisationen am geringsten war (18,2 % bei ischämischem DFS vs. 67,8 % bei PAVK und Diabetes vs. 70 % bei alleiniger PAVK; [4]). Entsprechend war das Therapieergebnis amputationsfreies Überleben nach 4 Jahren in der Gruppe der Patienten mit DFS signifikant reduziert gegenüber den diabetischen Patienten mit PAVK und den PAVK-Patienten ohne Diabetes (45,4 % vs. 74,4 % vs. 86,5 %). Diese Daten belegen den dringenden Handlungsbedarf und die Aufklärung aller Beteiligten.

Klinische Relevanz.

- Die Bedeutung der Revaskularisation zum Beinerhalt und zur Wundheilung ist unstrittig.
- Endovaskuläre und offen-chirurgische Behandlungsmethoden ergänzen sich in spezialisierten Gefäßzentren.
- Aufgrund der geringeren Invasivität wird bei technischer Machbarkeit zunächst das endovaskuläre Vorgehen angestrebt.
- Um die Zahl von hohen Amputationen zu verringern, müssen Diabetespatienten mit peripheren Durchblutungsstörungen regelmäßig und rechtzeitig bei Gefäßspezialisten vorgestellt werden. Dies ist insbesondere vor geplanten Majoramputationen als sog. Zweitmeinungsverfahren zu fordern.
- Diabetespatienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und/oder ausgedehnten Defekten haben trotz



* $p < 0,001$ ** $p < 0,05$

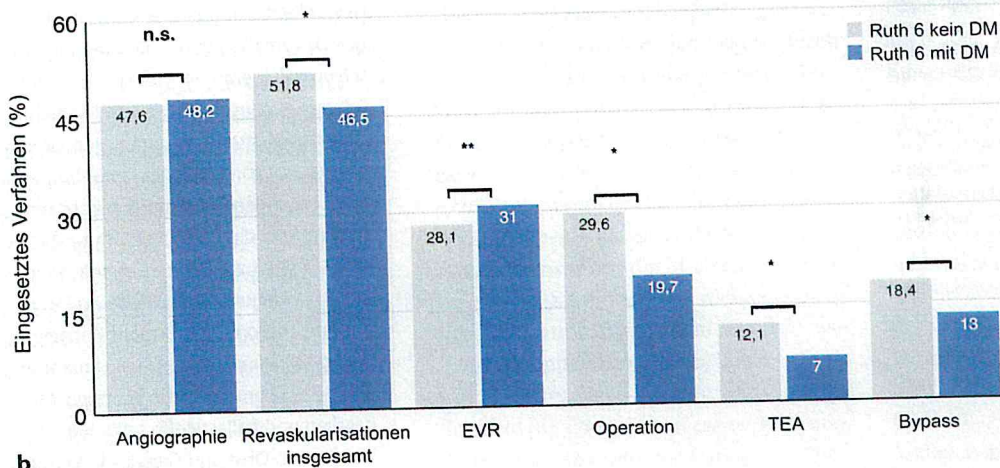


Abb. 2 ◀ Anteil (%) revas-kularisierender Behandlungsverfahren bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom in Deutschland, a Rutherford-Kategorie (Ruth) 5, b Rutherford-Kategorie 6, Unterschiede zwischen DM/kein DM wurden bei $p < 0,05$ als signifikant angesehen, DM Diabetes mellitus, EVR endovaskuläre Revaskularisation, TEA Thrombendarteriektomie. (Aus [8])

erfolgreicher Revaskularisation eine schlechtere Prognose.

Fazit für die Praxis

- Die Anzahl von Patienten mit PAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) und Diabetes nimmt stetig zu.
- Das Amputationsrisiko von Diabetespatienten ist bei Vorhandensein einer PAVK deutlich erhöht.
- Rechtzeitiges Erkennen der peripheren Durchblutungsstörungen reduziert die Amputationsrate und verringert bei leitliniengerechter Behandlung die kardiovaskuläre Ereignisrate.
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit und rasche Revaskularisation sind bei kritischer Extremitätenischämie

und diabetischem Fußsyndrom entscheidend.

Korrespondenzadresse

Holger Lawall
Praxis für Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Ettlingen
Lindenweg 1, 76275 Ettlingen, Deutschland
Holger.Lawall@gmail.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Lawall gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Diehm C, Darius H, Burghaus I, Mahn M, Pittrow D (2008) Ankle brachial index vs metabolic syndrome for risk prediction. *Lancet* 372:1221
- Lawall H, Lüdemann C (2015) Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Diabetespatienten. *Diabetologie* 11:12–21
- Fowkes GFR, Rudan D, Rudan I et al (2013) Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0)
- Malyar NM, Freisinger E, Meyborg M et al (2016) Amputations and mortality in in-hospital treated patients with peripheral artery disease and diabetic foot syndrome. *J Diabetes Complications* 30(6):1117–1122
- Kröger K, Berg C, Santosa F et al (2017) Amputationen der unteren Extremität in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int* 114:130–136
- Criqui MH, Aboyans V (2015) Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 116:1509–1526
- Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J et al (2007) High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic

Gesund durch die Coronazeit

Vitalität, Gesundheit, Wohlbefinden – Low-Carb Rezepte, gesunde Fette und ausreichend Vitamine: Das Thema gesunde Ernährung erfährt mehr denn je ein breites öffentliches Interesse. Entsprechend gilt dies auch vor dem Hintergrund der aktuellen Coronasituation. Viele Menschen sind in ihrer Mobilität eingeschränkt, unterliegen einer zusätzlichen Ausgangssperre, ernähren sich nicht gesundheitsbewusst oder entsprechend bedarfsadaptiert.

Prof. Dr. Jens Putziger, Professor für Ernährungstherapie und -beratung im Bachelorstudiengang Ernährungstherapie und -beratung an der SRH Hochschule für Gesundheit, hat nun einige Empfehlungen zu Verhalten und Ernährung für diese schwere Zeit erarbeitet, die jeder persönlich aus ernährungsmedizinischer Sicht einfach beachten kann, um gesund durch die Krise zu kommen. „Vom Standpunkt einer gesunden Ernährung ist es besonders wichtig, das Immunsystem zu stärken und Mobilität zu sichern. Entsprechend gehen Bewegung und Ernährung Hand in Hand“, betont Prof. Dr. Jens Putziger. Wichtig sei eine ausgeglichene Ernährung, die auf Vollkornprodukte, Vitamine, Mineralien und Ballaststoffe setzt. Wer also viel frisches Obst und Gemüse in Verbindung mit ausreichend Fleisch-, Fisch- und Milchprodukten zu sich nimmt, beugt einer Infektion vor und stärkt die Abwehrkräfte. Besonders ist auf eine Antioxydantien reiche Ernährung zu achten.

Hinsichtlich des Wasserhaushaltes wird empfohlen, mindestens 1,5 bis 2 Liter pro Tag zu trinken. „Gerade in Hinblick auf die steigenden Temperaturen ist dies von immanenter Bedeutung. Etwa 1 Liter Flüssigkeit ist bereits vormittags zuzuführen“, ergänzt Prof. Dr. Jens Putziger. Zahlreiche Studien zeigen, dass ausgewogene Ernährung, ausreichende Bewegung und gesunde Lebensweise zu psychischen sowie physischen Wohlbefinden und Lebensfreude beitragen, was in Anbetracht der aktuellen Situation von besonderer Bedeutung ist.

Quelle:

www.gesundheitshochschule.de

foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 50:18–25

8. Freisinger E, Malyar NM, Reinecke H, Lawall H (2017) Impact of diabetes on outcome in critical limb ischemia with tissue loss: a large-scaled routine data analysis. *Cardiovasc Diabetol* 16(1):41
9. Morbach S, Furchert H, Gröbblinghoff U et al (2012) Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care* 35:2021–2027
10. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ (2001) Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 24(8):1433–1437
11. Hinchliff RJ, Forsythe RO, Apelquist J et al (2020) Guidelines, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3276>
12. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA (2017) Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med* 376:2367–2375
13. Morbach S, Lobmann R, Eckhard M et al (2018) Diabetisches Fußsyndrom. *Diabetologie* 13(2):S244–S252
14. Lawall H, Huppert P, Rümenapf G (2015) S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der PAVK (AWMF-LL065/003)
15. Hinchliff RJ, Brownrigg JR, Andros G et al (2016) International working group on the diabetic foot. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 32(1):136–144
16. Game FL, Hinchliff RJ, Apelquist J et al (2012) A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic foot ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 28:119–141
17. Monteiro-Soares M, Russel D, Boyko EJ et al (2020) IWGDF Guideline on the classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev*. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3276>
18. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG et al (2014) The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *Vasc Surg* 59:220–234
19. Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJ, Hunink MG, Teijink JA, Spronk S (2014) Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009638.pub2>
20. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW et al (2018) Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol* 71:2306–2315
21. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS et al (2020) Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularisation. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJM/oa2000052>
22. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL et al (2018) 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery. *Eur Heart J* 39:763–816
23. Conte S, Bradbury AW, Kolh P et al (2019) Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 59(1S):S1–S109
24. Hinchliff RJ, Andros G, Apelquist J et al (2012) A systematic review of the effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients

with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Res Rev* 28:179–217

25. Jaff MR, White CJ, Hiatt WR et al (2015) An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: a supplement to the inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Endovasc Ther*. <https://doi.org/10.1177/15266028115592206>
26. Lepäntalo M, Fiengo L, Biancari F (2012) Peripheral arterial disease in diabetic patients with renal insufficiency: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 28:40–45
27. Venermo M, Biancari F, Arvola E et al (2011) The role of kidney disease as a predictor of outcome after revascularisation of ulcerated diabetic foot. *Diabetologia* 54:2971–2977
28. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E et al (2015) Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J* 36:932–938