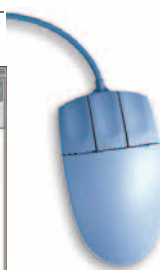
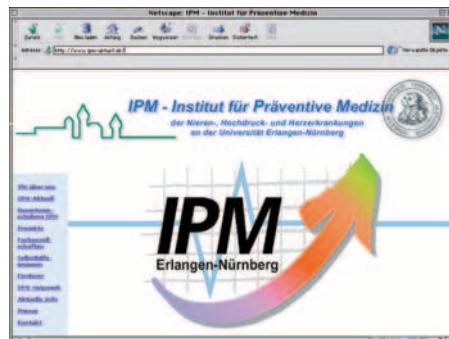


2/2008



Professor Dr. Roland E. Schmieder



Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Thema auch dieser *ipm-aktuell* Ausgabe ist wieder eine Studie. Nicht verwunderlich, denn ohne Studien mit vielen Patienten kommt die moderne, auf Gewissheit oder Evidenz basierte Medizin heute nicht mehr aus. Nur in Studien lässt sich überprüfen, ob die Beobachtungen und Erfahrungen der Mediziner auf Zufall oder Gesetzmäßigkeit beruhen.

Heute nun geht es um das **DIRECT** Studienprogramm, an dem 5.231 Diabetiker aus 309 Zentren in 30 Ländern weltweit teilgenommen haben. DIRECT steht für **D**iabetic **R**etinopathy **C**andesartan **T**rials. Demnach geht es um den AT1-Blocker Candesartan, der sehr erfolgreich zur Behandlung des Bluthochdrucks (Hypertonie) und der Herzschwäche (Herzinsuffizienz) eingesetzt wird, und um die diabetische Retinopathie, das ist eine Erkrankung der Netzhaut im Auge, die sich als Folge der Zuckerkrankheit ausbildet und zur Erblindung führen kann.

Diabetiker haben dafür ein erhöhtes Risiko. Die Retinopathie lässt sich aber abwenden oder ihre Entwicklung hinauszögern, indem sie den Blutzucker und Blutdruck strikt kon-

trollieren. Doch mehrten sich die Anzeichen dafür, dass die günstige Wirkung einer AT1-Blocker-Therapie auf die diabetische Retinopathie nicht allein auf die Blutdrucksenkung zurückzuführen ist, sondern ein eigenständiger, blutdruckunabhängiger Effekt der Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) ist, das auch in der Netzhaut unseren Augen vorkommt. Dieser Effekt gilt mit den DIRECT Ergebnissen nun als erwiesen, die im September 2008 bei der Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Diabetes-Forschung in Rom erstmals vorgestellt wurden. Einzelheiten dazu finden Sie in dieser *ipm-aktuell* Ausgabe.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr

Prof. Dr. Roland E. Schmieder,
Vorstand Institut für Präventive Medizin

INHALT

TITELTHEMA

Candesartan gegen die diabetische Retinopathie – Häufigkeit und Verlauf werden günstig beeinflusst

kurz & bündig

TERMINE

für Ihren Kalender

Retinopathie: eine Komplikation des Diabetes

DIRECT: Konsequenzen für die Praxis

Mit Candesartan lässt sich die diabetische Retinopathie günstig beeinflussen: Interview mit Professor Dr. Roland E. Schmieder, Facharzt für Innere Medizin, Nieren- und Hochdruckspezialist und Vorstand des Nürnberg-Erlanger Instituts für Präventive Medizin.

Candesartan gegen die diabetische Retinopathie Häufigkeit und Verlauf werden günstig beeinflusst

Im DIRECT Studienprogramm wurde untersucht, welche Wirkungen eine Angiotensin-Rezeptor-Blockade mit dem AT1-Blocker Candesartan auf die diabetische Retinopathie hat – und zwar bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern, die einen normalen Blutdruck hatten oder wegen eines Bluthochdrucks mit Blutdrucksenkern behandelt wurden.

Das Wichtigste zuerst

Insgesamt kam es unter Candesartan im Vergleich zu Placebo seltener zu einer Verschlechterung und häufiger zu einer Verbesserung der diabetischen Retinopathie.

Dazu heißt es in einer Mitteilung des renommierten Wissenschaftsmagazins ▶





Normales Sehen (links) und eingeschränktes Sehen eines Patienten mit diabetischer Retinopathie

◀ „The Lancet“, das die DIRECT Ergebnisse kurz nach ihrer Präsentation bei der Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Diabetes-Forschung in Rom am 26. September 2008 veröffentlicht hat: „Die Behandlung mit Candesartan kann die Rückbildung der Retinopathie bei Diabetes Typ 2 beschleunigen sowie die Häufigkeit der Erkrankung bei Diabetes Typ 1 verringern.“

Die drei „Arme“ von DIRECT

DIRECT ist ein Studienprogramm mit drei Armen. In jedem Arm werden Patienten nach dem Zufallsprinzip (randomisiert) entweder mit Candesartan oder mit Placebo über insgesamt

vier Jahre therapiert – weder Arzt noch Patient wissen, was der jeweilige Patient erhält (doppelblind). Unabhängig davon werden alle Patienten wie gewohnt wegen ihres Diabetes oder eines Bluthochdruck weiterbehandelt.

In der **DIRECT-Prevent-1** Studie wurden Patienten mit Typ-1-Diabetes, die noch keine Augenschäden hatten, entsprechend therapiert. Wie das „Prevent“ im Studiennamen andeutet, wurde geprüft, ob sich die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie mit Candesartan verhindern lässt. Tatsächlich ließ sich die Häufigkeit der Retinopathie mit Candesartan um 18 Prozent senken.

In der **DIRECT-Protect-1** Studie wurde bei Typ-1-Diabetikern, die bereits eine Schädigung der Netzhaut entwickelt hatten, der Einfluss von Candesartan auf das Fortschreiten der Netzhauterkrankung überprüft. Wie Analysen am Ende der Studie ergaben, war das Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung im Sinne einer Verschlechterung im Lesetest um mindestens drei Stufen unter Candesartan um 35 Prozent niedriger als unter Placebo.

In der **DIRECT-Protect-2** Studie wurde – diesmal bei Typ-2-Diabetikern – analysiert, ob Candesartan das Fortschreiten der Retinopathie verlangsamen oder sogar eine Rückbildung der Erkrankung herbeiführen kann. Tatsächlich war die Chance, bis zum Ende der Studie eine Verbesserung der Erkrankung in Richtung weniger Netzhautschäden zu erreichen, unter Candesartan um 17 Prozent höher als unter Placebo.

Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen waren unter Candesartan und Placebo vergleichbar – ein weiterer Beleg für die gute Verträglichkeit des AT1-Blockers.

kurz & bündig • kurz & bündig • kurz & bündig

Erblich belastet • Wenn Vater oder Mutter in jüngeren Jahren an Typ-2-Diabetes erkrankten und einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten, besteht auch für die erwachsenen Kinder ein deutlich erhöhtes Risiko. Wie eine US-Studie zeigt, gibt es bei derart erblich belasteten Kindern überdurchschnittlich häufig Zeichen einer fortgeschrittenen Veränderung der Herzkranzgefäße; gleichzeitig waren sie überdurchschnittlich häufig übergewichtig, körperlich inaktiv und Raucher und hatten ihren Lebensstil nicht an die bestehende Vorbelastung angepasst.

[Patel MJ et al.; Am Heart J 2007; 154:454-460]

Pillendosen • Für morgens, mittags, abends und oft auch zur Nacht hat die praktische Tabletten-Dosierbox ein eigenes Fach, was die Einnahme nach Verordnung erleichtert. Aber bitte keinen Wochenvorrat in der Dosierbox anlegen. Werden die Pillen schon Tage vor der Einnahme aus der Originalverpackung entnommen, können Qualität und Wirksamkeit durch Feuchtigkeit oder andere Einflüsse erheblich leiden.

[Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker]

Pillenflut • Nehmen Sie verschiedene Medikamente ein, sollten Sie eine vollständige Liste anfertigen, in der alle verordneten und auch frei erworbenen Präparate aufgeführt und immer wieder aktualisiert werden. Diese Liste sollte bei jedem Arzt- und Apothekenbesuch

vorgelegt werden, damit der Arzneimittel-Mix immer wieder hinsichtlich Sinnhaftigkeit und möglicher Wechselwirkungen überprüft wird.

[Spinewine A; Lancet 2007; 370:173-184 und 185-191]

Risiko Fettleber • Bei jedem fünften Erwachsenen im Nordosten Deutschlands ist mit Ultraschall eine Fettleber nachweisbar, wie Reihenuntersuchungen der Universität Greifswald ergaben. Betroffene weisen überdurchschnittlich häufig Gefäßverkalkungen auf; ihr Risiko für weitere Erkrankungen zusätzlich zur Zirrhose ist somit erhöht. Eine Fettleber tritt auf, wenn die Produktion oder die Zufuhr von Fetten deren Abbau überschreitet; Ursachen sind zumeist regelmäßiger Alkoholkonsum, Übergewicht und Diabetes.

[Baumeister S et al.; Gastroenterology 2008; 134:85-94]

Medizinerlatein • Was Ärzte sagen, ist mitunter schwer oder gar nicht zu verstehen. Sogar unter Kollegen können durch die Fachsprache Missverständnisse entstehen, so eine englische Wissenschaftlerin, z.B. bei Vorsilben mit gegensätzlicher Bedeutung wie hypo- und hyper-. Da sie häufig in Notfallsituationen mit Begriffen wie Hypoglykämie (Unterzuckerung), Hyper- oder Hypotonie (hoher bzw. niedriger Blutdruck) verwendet werden, kann es zur Gefahr durch Verwechslung kommen. Ähnliches gilt für die Vorsilben intra-, inter-, anti- und ante-. [Lyons M.; Lancet 2008; 371:1321-1322]

TERMINE für Ihren Kalender:

12. Tag der gesunden Ernährung

7. März 2009

»So einfach geht's: Gesund, lecker und fix zubereitet«
www.vfed.de

Internationaler Tag gegen Lärm

29. April 2009

»Horch, was kommt von draußen rein!«
www.tag-gegen-laerm.de

Tag des herz- kranken Kindes

5. Mai 2009

www.bvhk.de

Tag gegen den Schlaganfall

10. Mai 2009

www.schlaganfall-hilfe.de

Welt Hypertonie Tag

17. Mai 2009

www.hochdruckliga.info/dhikalend.htm

Welt nichtrauchertag

31. Mai 2009

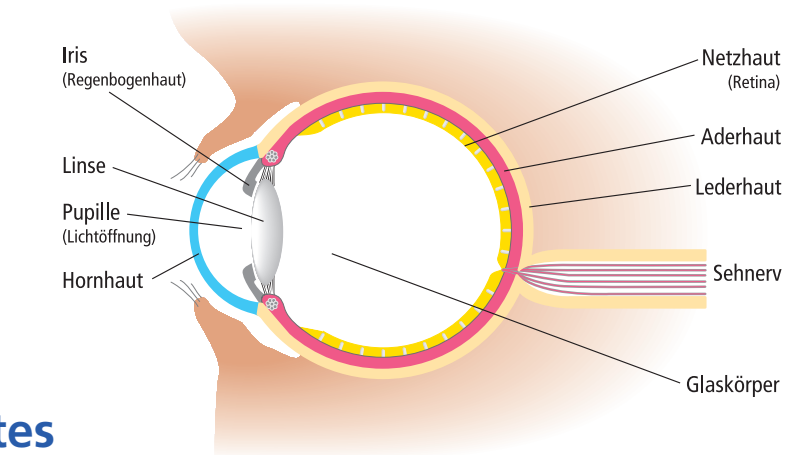
www.nichtraucherschutz.de

Vorteile nicht nur für die Augen

„Die Entwicklung und das Fortschreiten einer Retinopathie zu vermeiden oder auch deren Rückbildung anzuregen, hätte ohne Zweifel umfassende Vorteile für die Augen und die sonstige körperliche Gesundheit von Diabetes-Patienten.“ Das schreiben zwei anerkannte australische Ärzte in einem Kommentar, der als Ergänzung zu den Studienergebnissen in „Lancet“ erschienen ist.

Retinopathie: eine Komplikation des Diabetes

Unter dem Diabetes leiden die Blutgefäße. Das Leiden ist besonders groß, wenn der Blutzuckerspiegel schlecht eingestellt und der Blutdruck womöglich auch noch erhöht ist. Darunter entwickeln sich vaskuläre Schäden (Vas = lateinisch = Gefäß), die früher oder später zu Diabetes-Komplikationen führen.



Der Arzt unterscheidet zwischen mikrovaskulären und makrovaskulären Komplikationen. Das sind, wie die Bezeichnungen vermuten lassen, Komplikationen durch Schäden an kleinen („mikro-“) Blutkapillaren unserer Organe oder an größerer („makro-“) Versorgungsarterien (siehe Tabelle).

Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

Mikrovaskuläre Komplikationen			Makrovaskuläre Komplikationen		
diabetische Retinopathie (Netzhautschaden)	diabetische Nephropathie (Nierenschaden)	diabetische Neuropathie (Nervenschaden)	koronare Herzkrankheit (Angina pectoris und Herzinfarkt)	Schlaganfall kann auch mikrovaskulär bedingt sein	Herzinsuffizienz (Pumpschwäche des Herzens)

Fakten zur diabetischen Retinopathie

Die diabetische Retinopathie entwickelt sich sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern als mikrovaskuläre Komplikation. Schon bei der Diagnose „Diabetes“ bieten viele Patienten Zeichen einer Retinopathie. Im Frühstadium sind das kleine rote Einblutungen und Gefäßbaussackungen in der Netzhaut des Auges, die nur der Augenarzt erkennen kann. Die Betroffenen merken dies lange nicht und können damit immer noch relativ gut sehen.

Von den Patienten, die ihren Diabetes seit 20 Jahren haben, ist jeder Dritte von der diabetischen Retinopathie betroffen. Vor 20 Jahren hatte fast jeder Patient mit einem Typ 1 Diabetes und rund 80 Prozent der Patienten mit Typ 2 Diabetes diese Diabetes-Komplikation, schreibt Professor Hans-Peter Hammes, ein Experte von der Universität Heidelberg, für Diabetes-Deutschland.de und erklärt, dass sich die Gefäßbaussackungen (Aneurysmen) immer dort bilden, wo es zuvor zu einem Verschluss der Kapillare gekommen ist. Dem Verschluss wiederum liegt eine Schädigung der Zellen zugrunde, welche die Kapillaren auskleiden; Auslöser dieser Zellschädigung ist der Diabetes bzw. der entgleiste Blutzucker.

An Stellen mit Kapillarverschluss können Blutfettablagerungen (harte Exsudate), Ödeme, Punktblutungen sowie perl schnurartige Aussackungen der Venen (Perlschnurvenen) auftreten. Außerdem mangelt es der Netzhaut um die Gefäßverschlüsse an Sauerstoff, so dass es schließlich zur Gefäßausprossung aus der Netzhaut kommt (proliferative diabetische Retinopathie).

Unter allen diesen Veränderungen wird das Sehvermögen zunehmend schlechter. An Stellen der Veränderungen wird die

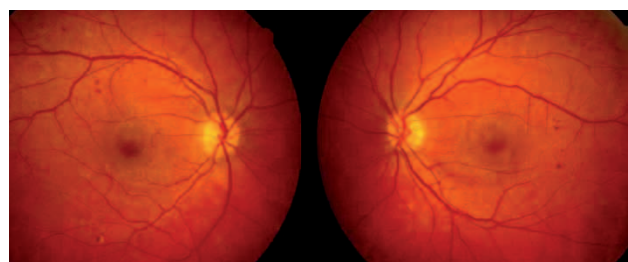
Netzhaut nämlich blind; diese blinden Flecken breiten sich beim Fortschreiten der Retinopathie immer weiter aus (siehe Abbildung).

Sie können selbst etwas dagegen tun

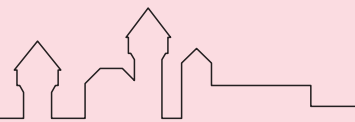
Verhindern oder Hinauszögern lässt sich die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie durch eine dauerhaft gute Blutzucker- und Blutdruckeinstellung. Wichtig ist außerdem, sich als Diabetiker regelmäßig vom Augenarzt untersuchen zu lassen.

Und wie das DIRECT Studienprogramm jetzt gezeigt hat, spricht die diabetische Retinopathie auf eine Behandlung mit dem AT1-Blocker Candesartan an – darunter kommt es seltener zur Verschlechterung und häufiger zur Verbesserung der Retinopathie, und zwar unabhängig von der Höhe des Blutdrucks.

Das ist nicht verwunderlich, denn man weiß heute, dass die Netzhaut wie die Niere ein eigenes Renin-Angiotensin-System (RAS) besitzt. Dieses System wird durch Candesartan blockiert, wodurch die Netzhautgefäße für schädigende Einflüsse durch den Diabetes weniger empfänglich sind.



Ihr Augenarzt wird in dieser Übersicht der Retina Anzeichen einer diabetischen Retinopathie Grad 20 erkennen. An welchen Stellen er die Aneurysmen und Exsudate ausmacht, sehen Sie in der Abbildung auf Seite 4.



DIRECT in die Praxis

Mit Candesartan lässt sich die diabetische Retinopathie günstig beeinflussen

Interview mit Professor Dr. Roland E. Schmieder, Facharzt für Innere Medizin, Nieren- und Hochdruckspezialist und Vorstand des Nürnberg-Erlanger Instituts für Präventive Medizin.

Über die diabetische Retinopathie wurde bisher – im Vergleich zu anderen Diabetes-Komplikationen – eher wenig geredet. Ist sie nicht so bedeutend?

Schmieder: Natürlich ist die diabetische Retinopathie bedeutend. Ist der Blutzucker nicht perfekt eingestellt, so muss man als Diabetiker früher oder später mit dieser Komplikation rechnen. Nach außen mögen Herzinfarkt, Schlaganfall oder Nierenversagen eine dramatischere Wirkung als die Retinopathie haben, aber für den Betroffenen sind alle diese Ereignisse niederschmetternd. Auch für uns wäre es gewiss eine große Belastung, wenn wir feststellten, dass wir immer schlechter sehen. Und für den, der erblindet, ist es in jeder Beziehung eine Katastrophe. Vor diesem Hintergrund ist jede Verbesserung von Prävention und Therapie der diabetischen Retinopathie ein Segen.

Meinen Sie damit, jeder Diabetiker sollte Candesartan einnehmen, damit er so gut wie möglich vor einer Retinopathie geschützt ist?

Schmieder: Zunächst sollte man natürlich alles therapeutisch Mögliche tun, um den Blutzucker perfekt einzustellen. So beugt man Diabetes-Komplikationen am sichersten vor.

Bestehen neben dem Diabetes noch andere Krankheiten, müssen auch diese entschlossen behandelt werden. Diesbezüglich ist die Kontrolle des Blutdrucks besonders wichtig; bei Diabetikern sollte er auf Werte unter 130/80 mmHg gesenkt werden.

Die Wahl eines Blutdrucksenkers fällt dabei nicht allzu schwer – Candesartan bietet sich an. Es senkt nicht nur den Blutdruck sondern schützt auch die Nieren, das Herz und – so wissen wir seit DIRECT – auch die Augen. Außerdem wird dieses Medikament sehr gut vertragen; auch das hat DIRECT erneut bestätigt.

Ähnlich ist es mit der Herzinsuffizienz; auch sie kommt bei vielen Diabetikern vor und spricht gut auf einen AT1-Blocker wie Candesartan an. Den Zusatznutzen für die Augen berücksichtige ich bei der Therapieauswahl gern mit.

Würden Sie Candesartan nach DIRECT auch Diabetikern ohne Begleiterkrankungen verordnen?

Schmieder: Nicht kategorisch. Denn zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz ist Candesartan zugelassen, aber bisher nicht zur Therapie der Retinopathie. Ob ein Arzt seinen Diabetikern ohne Bluthochdruck und ohne Herzinsuffizienz Candesartan trotzdem auch ohne amtliche Zulassung – also „Off-Label“ verordnet, muss er kritisch abwägen, denn die Krankenkasse könnte die Erstattung der Behandlungskosten verweigern.

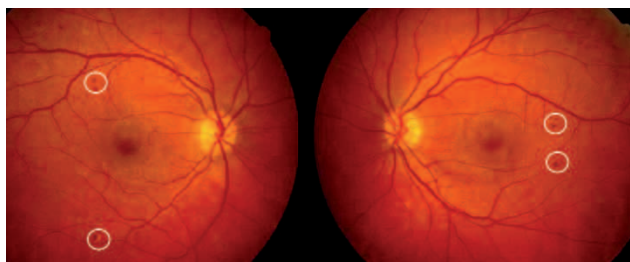
Diese Überlegungen sind aber eher theoretisch. Der Typ 2 Diabetiker hat fast immer einen Blutdruck über dem Ziel von 130/80 mmHg und bedarf daher einer effektiven Therapie. Candesartan ist hier als Hochdruckmedikament und auch zum Schutz der Netzhaut gut eingestellt.

Werden AT1-Blocker wie Candesartan, die offenbar viel mehr können als nur den Blutdruck senken, mit den DIRECT Ergebnissen zum Tausendsassa in der Medizin?

Schmieder: Tatsächlich gibt es Arzneimittel, die vielfältige Wirkungen entfalten, von denen Patienten profitieren können. Dazu zählen Statine und wahrscheinlich auch AT1-Blocker; sie können mehr als das Cholesterin bzw. den Blutdruck senken. Das sollte aber nicht zum unkritischen Einsatz dieser Arzneimittel verleiten. Was vielfältig wirkt und gut verträglich ist muss damit noch längst nicht harmlos sein. Den Begriff Tausendsassa, angewendet auf ein Medikament, halte ich deshalb für abwegig und sogar gefährlich.

Professor Dr. Roland E. Schmieder: „Sollten Sie selbst noch Fragen haben, wenden Sie sich bitte per Brief, Fax oder E-Mail an mich und mein Team – wir antworten gern! Nutzen Sie auch unser Informationsangebot im Internet unter www.ipm-aktuell.de.“

Zeichen einer diabetischen Retinopathie (siehe auch das Bild auf Seite 3 unten).



Institut für Präventive Medizin
der Nieren-, Hochdruck- und Herzkrankungen
an der Universität Erlangen-Nürnberg und am Klinikum Nürnberg Süd (B.U1.302)
Breslauer Straße 201
90471 Nürnberg
Telefon 0911 - 398 54 05
Telefax 0911 - 398 50 74
e-mail: ipm@rzmail.uni-erlangen.de

Oder Sie besuchen uns auf unserer Homepage unter www.ipm-aktuell.de

Impressum

© Herausgeber
Förderverein IPM e.V., Nürnberg-Erlangen

Redaktion
Eckhard Böttcher-Bühler
90542 Eckental
boebue@t-online.de

Verlag, Gestaltung
Novum Verlag & Werbung GmbH
90542 Eckental
novum@novum.de