

10-Jahresergebnisse der VADT-Studie

Strikte Blutzuckerkontrolle reduziert langfristig kardiovaskuläre Komplikationen



Eine Langzeitauswertung der sog. VADT-Studie zeigt, dass eine strikte Blutzuckereinstellung bei älteren Typ 2-Diabetikern doch eine gewisse Schutzwirkung vor kardiovaskulären Komplikationen zeigt.

Typ 2-Diabetiker weisen ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen auf. Die dadurch bedingte Morbidität und Mortalität liegt eine Grössenordnung höher als jene, die durch diabetische Mikroangiopathien verursacht wird. Deshalb steht die Prävention makrovaskulärer Komplikationen ganz oben auf der Liste der Therapieziele dieser Patienten.

Viele Beobachtungsstudien hatten nahe gelegt, dass eine gute Blutzuckereinstellung dazu einen Beitrag leisten kann. Doch vier grosse randomisierte Studien konnten dies nicht bestätigen. Nur die UKPDS-Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen guter Blutzuckereinstellung und erniedrigter kardiovaskulärer Morbidität. Die Studie lief im Vergleich zu anderen Studien länger, hatte weniger strikte HbA1c-Ziele und fokussierte auf jüngere Patienten mit noch nicht allzu langer Diabeteskarriere.

Die drei anderen Studien VADT, ADVANCE und ACCORD fanden hingegen in einem Beobachtungsfenster von 5-6 Jahren keinen Nutzen einer intensiven Blutzuckertherapie bei überwiegend langjährigen Diabetikern.

Es ist nun schon einige Jahre her, dass diese Ergebnisse berichtet wurden. Nun ist es Zeit für ein Ergebnis-Update bei einer längeren

Beobachtungszeit von ca. zehn Jahren. Die Autoren der ACCORD-Studie hatten kürzlich berichtet, dass nach längerer Beobachtungszeit die intensive Diabetestherapie dann doch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert. Allerdings steht dem eine erhöhte Mortalität in der eigentlichen Studienphase gegenüber. Im Follow-up der ADVANCE-Studie konnte hingegen kein positiver Effekt auf das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse festgestellt werden.

Nun berichten die Autoren der VADT-Studie ihre 10-Jahres-Ergebnisse. In dieser Studie waren 1791 Militärveteranen mit langjährigem Diabetes entweder sehr strikt (HbA1c: 6,9%) oder relativ lax (HbA1c: 8,4%) eingestellt worden. Nach einem Follow-up von 5,6 Jahren hatte die intensive Therapie keine positiven Effekte gezeigt.

Nach Studienende wurden die Patienten weiterbeobachtet. Die HbA1c-Differenz zwischen den Gruppen sank nach Studienende rasch auf 0,2 bis 0,3 HbA1c-Prozentpunkte.

Dennoch liess sich feststellen, dass die intensivere Therapie in den ersten 5,6 Jahren doch positive Wirkungen hatte: Nach im Schnitt 9,8 Jahren hatten intensiv behandelte Patienten signifikant weniger kardiovaskuläre Komplikationen. Die Differenz betrug 8,6 Ereignisse pro 1000 Patientenjahre. Das relative Komplikationsrisiko war um 17% erniedrigt. Ein Effekt auf die kardiovaskuläre oder die Gesamtmortalität zeigte sich indes noch nicht.

▼ WFR

Quelle: RA Hayward, et al., Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcome in Typ 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 372: 2197-206

Herzstillstand ausserhalb des Krankenhauses

Frühe Wiederbelebung erhöht die Überlebenschancen

Breites kardiopulmonales Reanimation-Training lohnt: Eine schwedische Autorengruppe hat nachgewiesen, dass die präklinische Laienreanimation die Überlebenaussichten verbessert.

Etwa 275 000 Personen in Europa erleiden jährlich einen Herzstillstand ausserhalb des Krankenhauses. Um den Patienten zu retten, ist Eile geboten: Laut aktueller Leitlinien gilt es, den Herzstillstand zu vermuten, Hilfe zu rufen, die kardiopulmonale Wiederbelebung zu beginnen und so früh wie möglich zu defibrillieren. In vielen Ländern werden dazu weite Teile der Bevölkerung in mehr oder weniger regelmässigen Abständen trainiert.

Ob dieses Vorgehen wirklich etwas bringt, war bisher nicht gesichert: Es mangelte an randomisierten Studien.

In der vorliegenden Studie haben die Autoren 30381 ausserhalb des Krankenhauses auftretende Herzstillstände im Zeitraum

zwischen 1990 und 2011 ausgewertet, bei denen andere Personen zugegen waren. Bei 15 512 Personen wurde eine kardiopulmonale Reanimation begonnen, in 14 869 Fällen war dies unterblieben.

Tatsächlich zeigte sich: Nach Reanimation überlebten 10,5% der Patienten, ohne Reanimation nur 4% der Patienten. Nach Adjustierung für alle möglichen Variablen erhöhte die Laienreanimation die Wahrscheinlichkeit eines Überlebens nach 30 Tagen statistisch signifikant um den Faktor 2,15. Auch wenn die Zeit bis zur Defibrillation bei Patienten mit Kammerflimmern berücksichtigt wurde, blieben die Ergebnisse bestehen. Je schneller die Reanimation begonnen wurde, desto besser war die Prognose des Patienten.

▼ WFR

Quelle: I. Hasselqvist-Ax, et al.; Early Cardiopulmonary Resuscitation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. N Engl J Med 2015; 372: 2307-15

Endovaskuläre Schlaganfall-Therapie

Nun gibt es bereits fünf Studien mit überzeugenden Resultaten

Erneut bestätigen zwei Studien, dass eine rasche interventionelle Therapie bei Schlaganfall-Patienten mit Verschlüssen der proximalen anterioren intrakraniellen Gefässe die Prognose deutlich verbessert.

In der Therapie des akuten Schlaganfalls konnten jüngst signifikante Fortschritte erzielt werden. Wenn Patienten mit Okklusionen von intrakraniellen Arterien rechtzeitig mit einer Kombination aus Lyse und interventioneller Thrombektomie mit Hilfe sog. Stent-Retriever behandelt wurden, erhöhte dies signifikant die Aussichten auf ein von fremder Hilfe unabhängiges Outcome nach 90 Tagen. Drei Studien (info@herz+gefäss berichtete) hatten dies ergeben (MR CLEAN; EXTEND 1A, ESCAPE, B.C.V. Campbell, et al.; N Engl J Med 2015; 372: 1009-18. M.Goyal, et al.; N Engl J Med 2015; 372: 1019-30).

Die SWIFT-PRIME-Studie

Nun publizierten zwei Arbeitsgruppen zwei weitere Studien mit erfolgreichem Ausgang in dieser Indikation. In der sog. SWIFT-PRIME-Studie der Arbeitsgruppe um L. Saver und M. Goyal ging es um Patienten, die innerhalb von sechs Stunden nach einem Schlaganfall mit bestätigtem Verschluss der proximalen anterioren intrakraniellen Zirkulation, aber ohne ausgedehnte ischämische Kernläsion, mit einer endovaskulären Thrombektomie behandelt werden konnten.

In 39 Zentren waren 196 Patienten randomisiert worden zwischen Thrombektomie plus Lyse versus Lyse allein. Die Patienten der Interventionsgruppe konnten im Median knapp eine Stunde nach Vorliegen der massgeblichen Bildgebungsdiagnostik behandelt werden. Eine substantielle Reperfusion gelang bei 88% der Patienten.

Thrombektomierte Patienten schnitten in der modifizierten Ranking-Skala im Median einen Punkt besser ab (2 vs. 3) als die Patienten der Kontrollgruppe. Funktionell unabhängig nach 90 Tagen waren 60% vs. 35% der Patienten. Die Unterschiede waren signifikant. Die 90-Tage-Sterblichkeit unterschied sich hingegen nicht (9 vs. 12%), ebenso wenig die Rate intrakranieller Blutungen (0% vs. 3%).

Wie die Autoren berichten, konnte einem Patienten signifikant geholfen werden, wenn 2,6 Patienten behandelt wurden. Pro vier behandelte Patienten wurde einem Patienten die funktionelle Unabhängigkeit erhalten. Die Studie bestätigt die Notwendigkeit einer raschen Intervention: Im Median dauerte es 90 Minuten von der Einlieferung der Patienten bis zur Punktion in der Leiste. Die hohe Rate funktioneller Unabhängigkeit (60%) sei vergleichbar mit derjenigen in den Studien ESCAPE (53%) und EXTEND 1A (71%).

Die REVASCAT-Studie

Die zweite, in der gleichen Ausgabe des New England Journal of Medicine publizierte Studie war die in vier Zentren in Katalonien

durchgeführte REVASCAT-Studie. Teilnehmer waren 206 Patienten mit – wie in der anderen Studie auch - Verschlüssen der proximalen anterioren zerebralen Zirkulation ohne grosse Infarktzone. Für die Studie qualifizierten sich Patienten, die innerhalb von 8 Stunden behandelt werden konnten. Verglichen wurden medikamentöse Therapie (einschliesslich Lyse) allein oder in Kombination mit einer Thrombektomie. Bei allen Studienpatienten war mit Alteplase entweder keine Revaskularisierung erzielt worden oder Alteplase war kontraindiziert.

Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, nachdem andere Studien mit ähnlichem Patientenklintel die Überlegenheit des interventionellen Vorgehens bewiesen hatten. Zum Zeitpunkt des Abbruches hatte auch die spanische Studie bereits einen Vorteil des interventionellen Vorgehens ergeben: 44% vs. 28% der Patienten waren nach 90 Tagen funktionell unabhängig.

Die Studie unterschied sich von anderen Studien wie SWIFT PRIME oder ESCAPE dadurch, dass die Autoren keine Patienten behandeln wollten, die eine frühe Response auf die Alteplase-Behandlung zeigten. Die dafür notwendige zusätzliche Diagnostik hatte längere Verzögerungszeiten zwischen Einlieferung und interventioneller Therapie zur Folge, was niedrigere Reperfusionraten und niedrigere Raten funktioneller Unabhängigkeit erklären mag.

Erst drei negative, jetzt fünf positive Studien: Woran liegt es?

Entsprechend schrieb der Editorialist im NEJM Antony Furlan vom Case Medical Center der Universitätsklinik in Cleveland treffend in seiner Überschrift: „Endovascular Therapy for Stroke – It’s about Time“.

Er fasste noch einmal den aufregenden Erkenntniszuwachs zusammen:

- ▶ Bis 2013 war unklar, ob die intrakranielle Intervention der intravenösen Lyse mit t-PA überlegen ist.
- ▶ Im Jahr 2013 wurden mit IMS III, MR RESCUE und SYNTHESIS drei Studien publiziert, die keinen Vorteil der Intervention gegenüber der alleinigen Lyse fanden.
- ▶ 2015 nun folgte die Publikation von fünf Studien, die einen eindeutigen Vorteil der Intervention belegen, mit einer Number Needed to Treat von nur 3.

„It’s about Time“

Was ist die Ursache für diesen Therapiefortschritt in nur zwei Jahren? Furlan diskutiert drei Gründe: a.) Eine bessere Technologie der Stent-Retriever, mit denen eine schnellere und komplettere Revaskularisation gelingt. b.) ein erhöhtes Bewusstsein, dass bei der Therapie Eile geboten ist. c.) Fortschritte in der neuronalen Bildgebung, wodurch die Patientenselektion optimiert und die Risiken intrakranieller Blutungen minimiert werden konnte.

▼ WFR

Quellen: J.L. Saver, et al.; Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. N Engl J Med 2015; 372: 2285-95 ; T.G. Jovin, et al.; Thrombectomy within 8 Hours after Symptom onset in Ischemic Stroke. N Engl J Med 2015; 372: 2296-306 5400 Z