

Neue Praxis-Leitlinie Metabolisch-Vaskuläres Syndrom (MVS)

U. Rothe, R. Dörr, M. Hanefeld, S. Fischer, G.H. Scholz, J. Schulze für die Fachkommission Diabetes SLÄK

Epidemiologie und Hintergrund

Trotz der großen Häufigkeit des Metabolisch-Vaskulären Syndroms (MVS) in der Bevölkerung, vor allem bei Männern – in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht ca. 25 bis 40 % – und seiner großen Krankheits-Bürde, werden Risikopersonen immer noch zu spät erkannt und unzureichend behandelt. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) liegt nach der IDF-Definition ein MVS sogar in über 80 % vor (Köhler et al. 2007), das bedeutet, die meisten Typ-2-Diabetiker sind per se multimorbid. Infolge von Über- und Fehlernährung und Bewegungsmangel ist es zu einem nahezu epidemieartigen Anstieg der Häufigkeit der (abdominalen) Adipositas gekommen und parallel dazu hat die Prävalenz des MVS deutlich zugenommen. Das Problem liegt nicht allein in der mangelnden Kenntnis und der ungenügenden Aufklärung der Bevölkerung (zum Teil auch bei Ärzten) über dieses gefährliche Syndrom. Das Problem besteht auch in einer geradezu unüberschaubaren Flut praktikabler und weniger praktikabler nebeneinander bestehender Leitlinien für einzelne Krankheitsfacetten. Komplexe Leitlinien für multimorbide Patienten existieren so gut wie nicht. Deshalb hat die Fachkommission Diabetes unter der Schirmherrschaft der Sächsischen Landesärztekammer (SLÄK) gemeinsam mit einem unabhängigen wissenschaftlichen Expertengremium verschiedener Fachdisziplinen aus ganz Deutschland die Praxis-Leitlinie MVS, die Hausärzten, Internisten, Diabetologen/Endokrinologen, Kardiologen, Angiologen, Neurologen und Gefäßchirurgen in Niederlassung und Klinik eine Handlungsanleitung bei der täglichen Arbeit am Patienten sein soll, völlig neu überarbeitet und im Dezember 2013 herausgegeben (*Mail an info@*

ag-sachsen.de oder Bestellformular auf *www.ag-sachsen.de*).

Hervorzuheben ist auch die Mitarbeit von praktisch tätigen Hausärzten und Patientenvertretern, was bundesweit einmalig ist. Die Praxis-Leitlinie berücksichtigt – soweit vorhanden – die „evidenzbasierten“ Empfehlungen europäischer und internationaler Fachgesellschaften. Sie ist eine wichtige Voraussetzung für die Zusammenarbeit zwischen Hausärzten, Schwerpunkteinrichtungen, Akut-Krankenhäusern und Rehabilitations-einrichtungen, um die Patienten mit einem MVS frühzeitig zu erkennen und effektiv und kosteneffizient zu behandeln. Damit liegt auch für die ärztlichen Körperschaften und die Kostenträger eine transparente Leistungsbeschreibung auf dem modernen Stand der Medizin vor, die Notwendiges von Verzichtbarem trennt. Eine effektive Behandlung von Patienten mit MVS spart letztlich auch Kosten für unsere Solidargemeinschaft durch Verhinderung einer Eskalation dieses Symptomkomplexes, besonders der kardiovaskulären Komplikationen und vermeidbarer Krankenhausbehandlungen.

Ätiologie und Definition

Beim MVS sind metabolische Störungen und kardiovaskuläre Endorganschäden eng assoziiert – sie erfordern ein breit gespanntes Risikomanagement. Hierbei werden Lebensstilmodifikationen von einer evidenzbasierten medikamentösen Therapie flankiert (Dörr et al. 2014). Bereits die Erstbeschreiber des Metabolischen Syndroms in Deutschland (Haller, Leonhardt, Hanefeld, Schulze, Fritz 1973) gingen vom gleichzeitigen Vorliegen metabolischer und vaskulärer Störungen bei diesem Syndrom aus (Hanefeld et al. 1981). Heute versteht man unter dem Begriff MVS entweder ein Risikofaktoren-Cluster aus Übergewicht, erhöhten/erniedrigten Blutfetten, erhöhtem Blutdruck und Prädiabetes oder – im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung – das gemeinsame Vorkommen der manifesten Krankheiten intraabdominale Adipositas, Dyslipidämie, Hypertonie und DMT2. Aufgrund der engen Vernetzung

metabolischer und vaskulärer Störungen und der hohen Relevanz für kardiovaskuläre Endorganschäden wie Herzinfarkt und Schlaganfall bezeichnen wir das Cluster metabolischer und vaskulärer Risikofaktoren resp. Erkrankungen seit 2007 als „Metabolisch-Vaskuläres Syndrom“ (MVS). Mit dem Begriff des MVS soll der Fokus verstärkt auf das Gefäßsystem gelenkt werden und zwar von Anfang an. Ein später auftretender DMT2 sowie eine Koronare Herzkrankheit (KHK) sind dabei zwei Seiten einer Medaille.

An der Entwicklung des epidemisch auftretenden MVS sind genetische Faktoren und falsche Lebensgewohnheiten in enger Wechselwirkung beteiligt. Am Anfang steht zumeist eine intraabdominale Adipositas, die den anderen Erkrankungen um 5 bis 10 Jahre vorausgeht. Die entscheidenden Prädiktoren für die Entwicklung des MVS sind der Taillenumfang, HDL und Proinsulin (Palaniappan et al 2004).

Entscheidend für die Praxis ist, dass zwar jeder Risikofaktor für sich bereits das kardiovaskuläre Risiko erhöht, aber das gemeinsame Auftreten dieses Risikofaktoren-Clusters MVS bei einem Patienten das Risiko für Gefäßkomplikationen vervielfacht/potenziert. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer umfassenden Diagnostik und Therapie aller Facetten dieses Syndroms, wobei pleiotrope und synergistische Effekte berücksichtigt werden sollen, um eine Polypharmazie zu vermeiden.

Folgeerkrankungen und Risikostratifizierung/-management

Das MVS ist ein bedeutsames Risikofaktoren-Cluster für die vital bedrohlichen kardiovaskulären Folgeerkrankungen Herzinfarkt und Schlaganfall. Neben den klassischen Risikofaktoren (Rauchen, Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes) führt das MVS zu einer weiteren Risikosteigerung für eine KHK um 35 bis 60 %. Speziell bei Diabetikern sind kardiovaskuläre Erkrankungen in bis zu 70 % die Haupttodesursache. Die 30-Tage-Mortalität beim Diabetiker im akuten

Myokardinfarkt ist etwa doppelt so hoch wie bei Nicht-Diabetikern. Infolge der Hochrisiko-Konstellation des Diabetikers gilt der DMT2 heute als KHK-Äquivalent. In einzelnen Studien entspricht das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko von Patienten mit DMT2 ohne vorausgegangenen Herzinfarkt dem von Nichtdiabetikern mit Herzinfarkt.

Beim Nachweis einer Einzelkomponente des MVS, zum Beispiel der intraabdominalen Adipositas, sollte gezielt nach den anderen Komponenten des Risikofaktoren-Clusters gesucht werden, da diese oft schon im Latenzstadium nachweisbar sind. Vor einer effizienten, risikoadjustierten Therapieeinleitung ist stets eine Risikostratifizierung erforderlich, zum Beispiel mittels PROCAM-Score, der online ermittelbar ist: www.chd.taskforce.de (Assmann et al. 2002). Das individuelle Risiko eines Patienten wird durch folgende Faktoren determiniert: genetische Faktoren, Geschlecht, Alter, Taillenumfang, Lipidstatus, Blutdruck, Prädiabetes und Diabetes, Rauchen, körperliche Aktivität, Ernährung (beeinflussbare Risikofaktoren), wobei nicht alle Faktoren in die verschiedenen Scores eingehen. Daneben erhöhen auch ein proinflammatorischer Zustand und eine nachweisbare Mikroalbuminurie das Risiko eines Patienten weiter. Nach Verifizierung eines MVS sind gezielt Manifestationen einer Atherosklerose an Koronargefäßen, Becken-Beingefäßen und Hirngefäßen abzuklären.

Das Belastungs-EKG ist nach den neuen Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) für die stabile Angina pectoris aus dem Jahre 2013 mit einer Sensitivität von nur 45 bis 50 % für die Erkennung einer stenosierenden KHK nur noch von untergeordneter Bedeutung, da ein normales Belastungs-EKG eine stenosierende KHK niemals sicher ausschließen kann. Hinzu kommt, dass viele übergewichtige Patienten mit MVS wegen Trainingsmangels gar nicht ergometrierbar sind. Zum Ausschluss einer *stenosierenden KHK* bedarf es deshalb bildgebender Be-

lastungstests wie der Stress-Echokardiografie, der SPECT-Myokardszintigrafie oder der Stress-Magnetresonanztomografie.

Bei Patienten mit einer *Herzinsuffizienz* und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion liegt ursächlich in über 70 % eine stenosierende KHK vor. Diagnostische Standardmethode zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und zur Differenzialdiagnose zwischen einer Herzinsuffizienz mit eingeschränkter oder erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion (diastolische Herzinsuffizienz) ist die transthorakale Echokardiografie.

Besondere Beachtung ist der Diagnostik der *stummen Myokardischämie des Diabetikers* zu widmen (pathologische Q-Zacken im Ruhe-EKG als Hinweis auf einen stumm abgelaufenen Myokardinfarkt, keine typische Angina-pectoris-Symptomatik trotz fortgeschrittener KHK, Belastungsdyspnoe als Angina-pectoris-Äquivalent).

Der *Schlaganfall* (manifeste Apoplex) tritt bei bis zu 11% aller Patienten mit MVS in Abhängigkeit von der Anzahl der Risikofaktoren auf. Andererseits konnte nachgewiesen werden, dass bereits 43 % aller Patienten mit einem Schlaganfall an einem MVS leiden. Ein besonders hohes Schlaganfallrisiko infolge kardial bedingter Embolien haben Patienten mit Vorhofflimmern, insbesondere Patienten mit Vorhofflimmern und reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion. Das individuelle kardioembolische Schlaganfallrisiko kann nach dem CHADS2-Score oder CHA2DS2-VASc-Score prozentual ermittelt werden.

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) gilt als gesicherte „Marker-Erkrankung“ für ein erhöhtes Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko. Diagnostische Standardmethode zum Nachweis einer pAVK ist die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index („Ankle Brachial Index“ = ABI). Bei ABI-Werten < 0,9 kann von einer manifesten pAVK ausgegangen werden.

Risikoadjustierte Therapieziele

Für jeden Patienten ist es notwendig, risikoadjustierte Therapieziele festzulegen, um eine Fehl-, Unter- oder Überversorgung zu vermeiden. Die strengerer Zielwerte sollten allmählich, schrittweise erreicht werden. Ziel der Behandlung von Patienten mit einem MVS ist es, die einzelnen Risikofacetten optimal einzustellen, um das Fortschreiten der Erkrankungen und besonders das Auftreten von kardiovaskulären Folgeerkrankungen zu minimieren. Die in der Praxis-Leitlinie angegebenen Zielwerte sollen in Abhängigkeit vom Vorliegen der Risikofaktoren bzw. des individuell bestehenden Risikos und der Begleiterkrankungen angestrebt werden. Auch das Vorliegen bereits bestehender Gefäßkomplikationen sollte die Therapieziele bestimmen. Bisher gibt es kaum Studien, die Aussagen zum Vorliegen mehrerer Risikofaktoren bei einem Patienten ermöglichen. Hier ist als einzige Studie die Steno-2-Studie (Gaede et al. 2003) bekannt, die nachweisen konnte, dass die effektive Beeinflussung mehrerer Risikofaktoren das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten deutlich senkt.

Lebensstilintervention

Die Basistherapie des MVS umfasst eine Ernährungs-, Verhaltens- und Bewegungstherapie mit dem Ziel von Nikotinabstinenz, dauerhafter Gewichtsreduktion und Besserung der Insulinresistenz.

Die Gewichtsreduktion sollte immer am Anfang der Behandlung stehen. Dabei ist die Motivation der Betroffenen zur Änderung ihres Lebensstils die Grundlage jeder effektiven Therapie. Die Ergebnisse von mehreren großen internationalen Studien belegen mit hoher Evidenz, dass die Prävention der Komponenten des MVS (insbesondere des DMT2) mit einer Lebensstilintervention in bis zu 60 % bei Risikopersonen mit einer eingeschränkten Glukosetoleranz (IGT) möglich und erfolgreich durchführbar ist. Die entscheidende Variable zur Senkung der Diabetesinzidenz war dabei jeweils die erreichte Gewichtsreduktion.

Multimodale Therapie

Selbst bei den besten Anstrengungen im Rahmen der Lebensstilintervention verbleibt ein Bedarf an medikamentöser Intervention, da etwa 50 % der Patienten mit MVS die Therapieziele ohne Medikamente nicht erreichen.

Hyperlipidämie: Die konsequente medikamentöse Korrektur einer Hyperlipidämie bei Patienten mit MVS ist prognostisch von entscheidender Bedeutung. Die Auswahl eines Medikamentes der ersten Wahl hängt aber vom Typ der Dyslipoproteinämie sowie von assoziierten Erkrankungen ab. Bei einer LDL-Hypercholesterinämie sind Statine die effektivsten LDL-Cholesterinsenkenden Medikamente mit der am besten gesicherten Evidenz für die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Statine haben gesicherte pleiotrope Effekte, die zu ihrer hohen antiatherosklerotischen Potenz und zur signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit MVS und KHK beitragen.

Arterielle Hypertonie: Antihypertensiva haben unterschiedliche Effekte auf die Teilerkrankungen des MVS. Bei Patienten mit MVS ohne KHK bzw. bei jungen adipösen Personen mit Dyslipidämie und/oder Prädiabetes sollten ACE-Hemmer/ AT1-Blocker die Medikamente der ersten Wahl sein, gefolgt von Kalziumkanalblockern. Bei unzureichender Blut-

druckeinstellung ist häufig zusätzlich ein Thiazid- oder Schleifendiuretikum erforderlich. Kalziumkanalblocker und Diuretika sind jedoch beim MVS nicht die blutdrucksenkenden Medikamente der ersten Wahl und auch nicht für eine Monotherapie geeignet. Für Patienten mit MVS, gesicherter KHK und reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion bzw. chronischer Herzinsuffizienz sind kardioselektive Betablocker zur Prävention des plötzlichen Herztodes essenzieller Bestandteil der Therapie. **Diabetes mellitus:** Seit der ACCORD-Studie wird eine risikoadaptierte antidiabetische Therapie mit risikobehängigen Therapiezielen favorisiert: bei jüngeren Patienten ohne KHK bleibt es bei einem HbA1c-Ziel von 6,5 %, bei älteren inadäquat eingestellten Patienten mit KHK ist vor einer zu konsequenten Blutzuckersenkung zu warnen. Metformin ist das Medikament der ersten Wahl bei Personen mit DMT2, die an einem MVS leiden. Die günstigen Effekte von Metformin auf Parameter des MVS bei klinisch manifestem DMT2 wurden in der UKPDS-Studie belegt. Metformin war in der UKPDS-Studie das einzige Medikament, das bei adipösen Patienten kardiovaskuläre Ereignisse signifikant vermindern konnte.

Antithrombotische Therapie und orale Antikoagulation: Acetylsalicylsäure (ASS) wird in der Primär- und Sekundärprävention bei DMT2 und MVS sowie bei DMT2 und

Makroangiopathie eingesetzt. ASS erhöht jedoch das Risiko für gastrointestinale Blutungen. Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder nach koronarer DES-Stentimplantation müssen trotzdem darüber hinaus zumeist über 12 Monate mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100 und zusätzlicher Gabe von Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor behandelt werden. Patienten mit MVS, insbesondere mit DMT2 und Vorhofflimmern und einem CHADS₂-Score bzw. einem CHA₂DS₂-VASc-Score > 1 haben ein deutlich erhöhtes kardioembolisches Schlaganfallrisiko und bedürfen einer oralen Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten oder einem der neueren oralen Antikoagulanzen (NOAKs) Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban.

Integrierte

Versorgungsstrukturen

Die Erkennung von Patienten mit MVS obliegt in erster Linie den Hausärzten. Hausärzten kommt bei der Erfassung Gefährdeter wie auch der Verbesserung des Gesundheitsverhaltens, der Schulung zu gesunder Ernährung und gesunder Lebensweise eine besondere Rolle zu. Problempatienten oder therapierefraktäre Fälle sind zur weiteren Diagnostik und Therapie einer Schwerpunktpraxis oder einer spezialisierten Stoffwechselambulanz zuzuweisen. Eine enge und gut funktionierende Kooperation im Sinne einer integrierten Versorgung ist für den Therapieerfolg bei der Behandlung des MVS entscheidend.

Perspektivisch stellen wir uns ein komplexes Chronic Care Management (anstatt DMP) auf der Basis des MVS vor, welches geeignet ist, Diagnose, Therapie und Prognose dieser großen risikoträchtigen, multimorbiden Patientengruppe zu verbessern.

Literatur bei den Verfassern sowie in der Praxis-Leitlinie MVS (unter www.ag-sachsen.de anzufordern)

Anschrift für die Verfasser:
Priv.-Doz. Dr. med. habil. Ulrike Rothe
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
der TU Dresden
IMB, Bereich Epidemiologie und
Versorgungsforschung
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Mitautoren und unabhängiger wissenschaftlicher Beirat:

U. JULIUS, Dresden	S. BERGMANN, Dresden
H.W.M. BREUER, Sulzbach	I. DÄNSCHEL, Hausärzterverband
R.H. STRASSER, Dresden	P. SCHWARZ, Dresden
H.J. VERLOHREN, Leipzig	M. WECK, Freital
A. BERGMANN, Dresden	M. BLÜHER, Leipzig
E. BODENDIECK, Wurzen	S.R. BORNSTEIN, Dresden
R. DÖRR, Dresden	B. DONAUBAUER, Oschatz
G. GERICKE, Chemnitz	TH. HAAK, Bad Mergentheim
S. HAAS, Dresden	S. JACOB, Villingen-Schwenningen
H. U. JANKA, München	C. KÖHLER, Dresden
R. KÖNIG, DDB	J. KRUG, Leipzig
H. KUNATH, Kleina	J. LINDNER, Schneeberg
T. LOHMANN, Dresden	I. MURAD, Aue
A. NÄKE, Dresden	M. NITSCHKE-BERTRAUD, Dresden
B. NOACK, Dresden	D. OTTO, Görlitz
K. RETT, Sachsenhausen	S. M. SCHELLONG, Dresden
H. SCHMECHEL, Erfurt	J. E. SCHOLZE, Berlin
P. SCRIBA, München	D. TSCHÖPE, Bochum
R. WALLIG, DDB	C. WOITEK, Wurzen