Medikamentöse Therapie von Mikrozirkulationsstörungen

Altbewährtes und Neues

Sibylle Kohler[a], Christoph Thalhammer[b], Kaspar Berneis[a]

[a] Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung und [b] Klinik für Angiologie; UniversitätsSpital Zürich

Quintessenz

- Mikrozirkulationsstörungen treten vor allem bei Diabetikern auf. Von altbewährtem Nutzen ist neben präventiven Massnahmen eine Blutdruck-, Blutzucker- und Lipidsenkung mit Reduktion der Energiezufuhr.
- Altbewährt ist die Lasertherapie bei Retinopathie. Neue Möglichkeiten zur Behandlung beinhalten den Einsatz von Somatostatin-Analoga, Antikörper gegen «Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF) und Protein-Kinase-C-Inhibitoren.
- Eine vasodilatatorische Therapie steht bei Störungen der Mikrozirkulation aufgrund von Vasospasmen an erster Stelle. Altbewährt sind hier Kalziumantagonisten. Neu sind Therapien mit Prostaglandin-E1-Analoga.
- Bei Vaskulitiden sind neben den bekannten Behandlungen mit Antimetaboliten und Entzündungshemmern neu immunmodulierende Therapien mit Antikörpern gegen TNF-α und CD20 möglich.
- Hinsichtlich der Behandlung von mikrovaskulären Störungen mit Thrombozyten-Aggregationshemmern gibt es entgegen der oft gehörten Vermutung nur wenig Evidenz.
- Neu diskutiert wird die Anwendung von Fibraten zur Verzögerung der Progression einer Retinopathie. Dies kann aufgrund der Datenlage bei einer klar definierten Subgruppe (Diabetiker mit Retinopathie und einem atherogenen Lipoproteinprofil) erwogen werden.

Einführung

Die Evidenz bezüglich Behandlung von makro- und mikrovaskulären Störungen ist in einigen Bereichen höchst unterschiedlich – gerade betreffend Blutzuckersenkung, Lipidmodifikation, Thrombozyten-Aggregationshemmung, immunmodulierende Therapie und Antimetaboliten. Trotzdem wird im klinischen Alltag häufig impliziert, dass Richtlinien zur Behandlung von makrovaskulären Erkrankungen auch auf mikrovaskuläre Störungen übertragen werden dürfen. Dies ist jedoch oft nicht der Fall, und eine differenzierte Betrachtung von mikrovaskulären Störungen und deren Behandlung ist notwendig. Die grösste sozioökonomische Bedeutung haben zweifelsfrei Störungen der Mikrozirkulation im Rahmen des Diabetes mellitus. Diese organisch fixierten Störungen der Mikrozirkulation äussern sich vor allem an der Niere, Augen und dem peripheren Nervensystem. Andere Beispiele für Mikrozirkulationsstörungen sind funktionelle Störungen (z.B. Raynaud-Syndrom) und Durchblutungsstörungen mit vorwiegendem Befall der kleinen Gefässe (z.B. Vaskulitiden). Präventive Massnahmen wie körperliche Bewegung, Ernährungsmassnahmen, Gewichtsabnahme und vor allem Nikotinstopp sollten allen therapeutischen Bemühungen vorausgehen. Die diabetische Nephropathie ist die häufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz. Mikrovaskuläre Störungen verlaufen am Anfang meist schleichend und verursachen keine oder geringe klinische Symptome. So ist es für Patienten, aber auch für Ärzte eine Herausforderung, die Erkrankung frühzeitig zu erkennen und eine Therapie einzuleiten, die potentiell das Sehvermögen bei einer Retinopathie und damit die Selbständigkeit des Patienten erhalten oder die Progression einer Nephropathie verzögern kann. Die häufigsten auslösenden oder begünstigenden Faktoren von Mikrozirkulationsstörungen wie Diabetes mellitus, Dyslipidämie und arterielle Hypertonie können systemisch mit Antihypertensiva, Lipidsenkern und Antidiabetika behandelt werden. Hinzu kommen lokal wirkende Therapeutika wie z.B. Hemmer der Angiogenese und lokale mechanische Eingriffe wie z.B. Lasertherapie bei Retinopathie. Neu sind in diesem Bereich Therapiemöglichkeiten mit Somatostatin-Analoga, Antikörpern gegen «Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF) und Protein-Kinase-C-Inhibitoren. Funktionelle Störungen der Mikrozirkulation können unter anderem mit Vasodilatatoren und Prostaglandin-E1-Analoga behandelt werden. Bei den Vaskulitiden kommen metabolische, entzündungshemmende und neu immunmodulierende Behandlungen zum Tragen. Thrombozyten-Aggregationshemmer wie z.B. Azetylsalizylsäure haben wenig Evidenz in der Behandlung von Mikrozirkulationsstörungen. Bei schweren Mikroangiopathien (z.B. M. Buerger) werden Prostazykline teilweise mit Erfolg eingesetzt. Diese hemmen insbesondere die Aggregation von Thrombozyten und führen zu einer Dilatation von Arteriolen und Venolen.

Im Artikel können nicht sämtliche Behandlungsmöglichkeiten abschliessend besprochen werden. Dies liegt an der Komplexität und Fülle der Daten, dem Unwissen der Autoren und der Begrenzung auf maximal 17 000 PC-Zeichen dieses Artikels – ohne diese Erklärung.

Sibylle Kohler

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Prävention von Mikrozirkulationsstörungen

Nikotinkonsum wird mit dem vorzeitigen Auftreten mikrovaskulärer Störungen in Zusammenhang gebracht. Die freien Radikale und Oxidantien, die im Zigarettenrauch enthalten sind, vermindern die Produktion und Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid («nitric oxide» [NO]) und Prostazyklin und reduzieren dadurch die Fä-

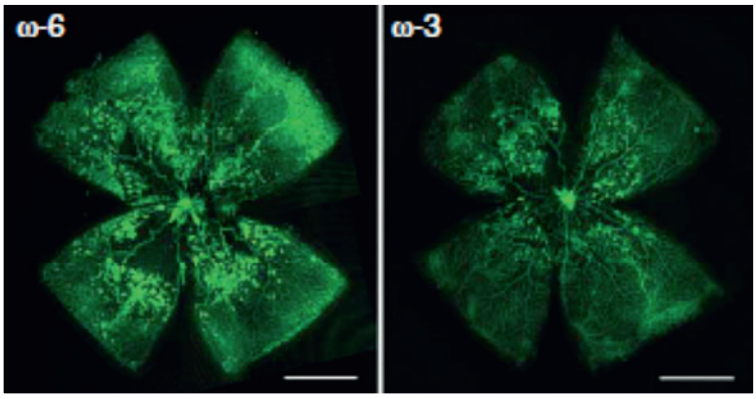

Abbildung 1
Bei Mäusen wurde gezeigt, dass eine Ernährung reich an Omega-3-Fettsäuren verglichen zu einer Diät reich an Omega-6-Fettsäuren zu einer Reduktion der retinalen Zeichen einer Mikroangiopathie führte. Die Abbildung zeigt Retinas von Mäusen, nachdem eine «oxygen-induced retinopathy» induziert wurde. In der Abbildung rechts bei mit Omega-3-Fettsäuren gefütterten Mäusen und links bei mit Omega-6-Fettsäuren gefütterten Mäusen.
(Aus: Connor KM, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. Nat Med. 2007;13(7):868–73. Copyright © 2010, reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd. P17 retinal vasculature stained with isolectin B4-FITC showing vaso-obliteration and neovascularisation in the omega-6- and omega-3-PUFA fed mice [omega-6, n ¼ 14, and omega-3, n ¼ 27, scale bar, 1 mm].)

higkeit zur Vasodilatation. Untersuchungen konnten zeigen, dass bei rauchenden Diabetikern ein zirka 2fach erhöhtes Risiko für die Progression der Mikroalbuminurie und ein zusätzlich erhöhtes Risiko für eine Retino- und Nephropathie besteht.
Zur Unterstützung beim Nikotinstopp stehen spezifische Medikamente (z.B. Bupropion, Vareniclin) und Nikotinersatzpräparate (Kaugummi, Pflaster, Inhaler und Sublingualtabletten) zur Verfügung. Unter Vareniclin wurde über vermehrte Suizidraten und psychische Störungen berichtet, so dass von der FDA 2009 eine Überprüfung angeordnet worden ist.

Antihypertensiva in der Behandlung von Mikrozirkulationsstörungen

Eine arterielle Hypertonie hat einen wesentlichen Einfluss auf mikrovaskuläre Erkrankungen der Niere und des Auges. Bei Diabetikern ist eine fortschreitende Nephropathie mit dem Ausmass der Proteinurie assoziiert. Liegt bei Diabetes mellitus eine Mikroalbuminurie vor, wird auch bei normalem Blutdruck eine Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-(AT-)II-Antagonisten empfohlen. Die UKPDS-36-Studie fand bei einer Blutdrucksenkung unter 150/85 mm Hg eine über 30%ige Senkung der Progressionsrate der diabetischen Retinopathie und Reduktion von Laser-Behandlungen, dies allerdings im Vergleich zu einem Zieldruck von unter 180/105 mm Hg. Eine 2008 im Lancet publizierte Studie (EUCLID) verglich bei 530 Patienten mit Typ-1-Diabetes den ACE-Hemmer Lisinopril mit Plazebo. Die Progression der Retinopathie wurde unter Lisinopril im Vergleich zu Plazebo halbiert. Allerdings kam es zu einer stärkeren Blutdrucksenkung unter dem ACE-Hemmer, und das Ausgangs-HbA1c war in der ACE-Hemmer-Gruppe tiefer. Interessant sind auch die Ergebnisse der 2008 im Lancet veröffentlichten Publikationen «Protect» und «Prevent» im Rahmen des DIRECT-Programms: «*DI*abetic *R*etinopathy *C*andesartan *T*rials». Candesartan hatte bei Diabetes Typ 2 keinen Einfluss auf das Risiko der Progression einer Retinopathie, insgesamt war jedoch die Retinopathie in der Behandlungsgruppe nach Abschluss der Studie weniger stark ausgeprägt. Bei Typ-1-Diabetes zeigte sich zwar eine Reduktion der Inzidenz einer Retinopathie unter Candesartan, jedoch kein Effekt auf die Progression.
Die Irbesartan-in-Diabetes-Nephropathie-(IDNT-)Studie zeigte, dass eine Blockade der Angiotensin-II-Wirkung mit Irbesartan zu einer absoluten Reduktion renaler Ereignisse von knapp 8% führte. Eine weitere Analyse bei Patienten mit Diabetes Typ 2, Hypertonie und Nephropathie aus dem Jahre 2004 zeigte, dass eine Behandlung mit Irbesartan über 10 Jahre auch kosteneffektiv war. Die 1998 im BMJ veröffentlichten Daten der UKPDS-39-Studie fand keine Unterschiede betreffend mikrovaskuläre Ereignisse bei Diabetikern, die entweder mit Captopril oder Atenolol behandelt wurden. Aufgrund der insgesamt vorliegenden Datenlage sind jedoch ACE-Hemmer und AT-II-Antagonisten-Inhibitoren Therapeutika erster Wahl bezüglich Blutdruckbehandlung zur Verhinderung von Mikroangiopathien bei Diabetikern [1].
Abgesehen davon, dass ACE-Hemmer und AT-II-Antagonisten den glomerulären Filtrationsdruck reduzieren, verbessern ACE-Hemmer bei Diabetikern die Glukoseverwertung und den Glukosetransport in die Skelettmuskeln und beeinflussen dadurch den Glukosestoffwechsel positiv.
Aufgrund der Datenlage wird bei Personen mit unkomplizierter arterieller Hypertonie, d.h. ohne das Vorliegen einer Mikroalbuminurie, kardiovaskulärer Erkrankungen oder Diabetes mellitus, ein Blutdruck unter 140/90 mm Hg empfohlen. Sobald eine der genannten Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus vorhanden ist, liegt das empfohlene Blutdruckziel ≤130/80 mm Hg, wobei Daten der ACCORD-Studie vom März 2010 dies neuerdings in Frage stellen, weil eine intensivere Blutdrucksenkung die kardiovaskuläre Mortalität nicht reduzierte.

Lipidsenker in der Behandlung von Mikrozirkulationsstörungen

Aufgrund der gesamten Datenlage sind und bleiben Statine die erste Wahl zur Prävention und Behandlung vaskulärer Erkrankungen insgesamt. Mikrovaskuläre Störungen werden zunehmend mit Dyslipidämien in Verbindung gebracht. Interessante Erkenntnisse gibt es auch zur Rolle von Fibraten hinsichtlich mikrovaskulärer Erkrankungen. So konnte die 2005 im Lancet veröffentlichte FIELD-Studie («*F*enofibrate *I*ntervention and *E*vent *L*owering in *D*iabetes») zeigen, dass Fenofibrat zu einem geringeren Anstieg der Albuminurie und Reduktion von Laser-Behandlungen (absolute Reduktion von Laser-Behandlungen von 1,6%) führte [2]. Eine

Kombination mit Statinen und zusätzlichem Einfluss auf HDL, Triglyzeride und Qualität von LDL-Partikeln könnte somit die mikrovaskuläre Progression einer Retinopathie verzögern. Eine sichere Kombination von Statinen und Fibraten mit mikro- und makrovaskulärem Benefit scheint aufgrund der oben besprochenen Arbeiten und aufgrund der im März 2010 im NEJM publizierten ACCORD-Studie und den weiteren 2009 im Diabetes Care publizierten Analysen der FIELD-Studie bei einer definierten Subgruppe von Diabetikern mit atherogenem Lipoproteinprofil belegt.

Neu wird eine antiangiogenetische Therapie mit Antikörper gegen den «Vascular Endothelial Growth Factor» versucht

Die Thematik der qualitativen Beeinflussung von Lipidpartikeln ist höchst interessant, da dies in Zukunft eine stärker individualisierte Therapie ermöglichen sollte (Abb. 1 📷).

Antidiabetika in der Behandlung von Mikrozirkulationsstörungen

Die Hyperglykämie ist streng mit mikrovaskulären Schäden und Zirkulationsstörungen assoziiert, da es durch Akkumulation von Glykosylierungsendprodukten zu funktionellen und strukturellen Störungen in den kleinsten Gefässen kommt. Eine Senkung des HbA1c auf 7% verringert mikrovaskuläre und neuropathische Komplikationen. Eine Senkung des HbA1c unter 7% wird empfohlen, wenn dieses Ziel ohne signifikante Hypoglykämien oder andere Nebenwirkungen erreicht werden kann oder es sich um Patienten mit kürzlich diagnostiziertem Diabetes mellitus, einer langen Lebenserwartung und keinen kardiovaskulären Begleiterkrankungen handelt. Im Unterschied zu makrovaskulären Erkrankungen werden mikrovaskuläre Erkrankungen (Retinopathie, Neuropathie und Nephropathie) wesentlich stärker durch eine Blutzuckersenkung beeinflusst. Wie das Steno-Diabetes-Zentrum, Kopenhagen, Dänemark, unter anderem in einer 2003 im NEJM publizierten Arbeit gezeigt hat, ist ein kombinierter Ansatz von Blutdruckeinstellung, Lipid- und Blutzuckersenkung bei Diabetes Typ 2 Voraussetzung für eine optimale Behandlung von mikro- und makrovaskulären Erkrankungen [3].

Neue Ansätze bei der Behandlung von Mikrozirkulationsstörungen der Retina

Die diabetische Retino- und Makulopathie sind die häufigsten Erblindungsursachen bei Erwachsenen. Die Laser-Therapie ist sehr effektiv und kann das Risiko eines schweren Visusverlustes deutlich senken. Beim diabetischen Makulaödem kann die fokale Laser-Therapie den Visusverlust verringern, aber die Sehkraft selten verbessern. Neu wird eine antiangiogenetische Therapie mit Antikörpern gegen «Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF) versucht, welche intravitreal injiziert werden, um den Visus zu verbessern (u.a. Bevacizumab, Pegaptanib, Ranibizumab) [4].

Allerdings gibt es bisher wenige Daten aus grossen randomisierten Studien für die Wirksamkeit dieser Therapien, wobei die Ergebnisse einiger Studien erwartet werden. Auch gibt es experimentelle und klinische Daten zu Somatostatin-Analoga wie Octreotide und Protein-Kinase-C-Inhibitoren in der Behandlung der diabetischen Retinopathie. Der selektive Protein-Kinase-C-Inhibitor Ruboxistaurin soll die Progression der diabetischen Retinopathie und des Makulaödems verhindern.

Symptomatische Behandlung von Mikrozirkulationsstörungen bei Neuropathie

25 Jahre nach Krankheitsbeginn sind etwa 50% aller Diabetiker von einer Polyneuropathie betroffen. Sauerstoffradikale, die die Zellfunktion und den axonalen Transport stören, spielen bei der Entwicklung einer Neuropathie eine wichtige Rolle. Es gibt symptomatische Therapieansätze, während zur Verhinderung einer Neuropathie einzig eine gute Blutzuckereinstellung wirksam ist. Zur symptomatischen Therapie können Antikonvulsiva (z.B. Pregabalin, Gabapentin), Antidepressiva (Duloxetin, Amitriptylin), Opiate, Alphaliponsäure oder topisches Capsaicin eingesetzt werden. Zur initialen Therapie wird entweder ein Antidepressivum oder ein Antikonvulsivum empfohlen.

Metabolische, entzündungshemmende und immunmodulierende Behandlung von Mikrozirkulationsstörungen

Auch Vaskulitiden können Erkrankungen kleinster Gefässe darstellen. Die Krankheitsbilder sind sehr vielfältig, es gibt ANCA-assoziierte Vaskulitiden (z.B. Wegener-Granulomatose, Churg-Strauss-Syndrom, mikroskopische Polyarthritis) und nicht-ANCA-assoziierte Vaskulitiden wie Polyarteriitis nodosa und das Kawasaki-Syndrom. Kortikosteroide eignen sich nach wie vor hervorragend, um die Krankheitsaktivität rasch zu bremsen. Zur weiteren Behandlung von Vaskulitiden wurden unter anderem Wirkstoffe wie Methotrexat, Cyclosporin, Azathioprin und Cyclophosphamid untersucht und eingesetzt. Neu hinzugekommen sind monoklonale Antikörper, die gegen Tumor-Nekrose-Faktor-α (TNFα) gerichtet sind und daher auch als TNF-alpha-Blocker bezeichnet werden (Infliximab, Adalimumab, Etanercept), sowie Rituximab, ein Antikörper gegen CD20 [5]. Für die rheumatoide Arthritis gibt es Daten zu dieser Therapie; eine im März 2010 im Journal of Rheumatology veröffentlichte Arbeit zeigte bei knapp 59 Patienten eine Verbesserung der mikrovaskulären endothelialen Funktion, allerdings bei denjenigen 31 Patienten, die auch auf eine Therapie mit dem Folsäure-Antagonisten Methotrexat oder verschiedenen TNF-α-Blockern ansprachen.

Im Gegensatz zu den makrovaskulären Störungen gibt es bei den mikrovaskulären wenig Evidenz zur Behandlung mit Azetylsalizylsäure

Vasodilatatorische Behandlung von mikrovaskulären Störungen

Beim primären Raynaud-Syndrom (Morbus Raynaud), einer Gefässerkrankung, die durch anfallsweises Abblassen der Hände oder Füsse aufgrund von Vasospasmen gekennzeichnet ist (u.a. bei Kälteexposition und psychischer Belastung), ist meist keine Therapie notwendig. Bei schwerer Symptomatik werden unter anderem Kalziumantagonisten wie Nifedipin, α-Rezeptorblocker und Prostaglandin-E1-Analoga wie Alprostadil eingesetzt. Die Möglichkeit, den Sympathikus der betreffenden Extremität zu durchtrennen, wurde verlassen, u.a. wegen unerwünschter Folgen wie Störung der Schweissregulation und Auftreten einer lokalen Hyperämie. Das sekundäre Raynaud-Syndrom ist eine Begleiterkrankung, so dass sich die Therapie primär nach der Ursache richtet. Zur Behandlung einer zugrunde liegenden Autoimmunkrankeit und Verhinderung einer Nekrose kommt hier in seltenen Fällen eine Apherese in Frage. Bei schweren Mikroangiopathien (z.B. diabetisches Fuss-Syndrom, M. Buerger) werden Prostazykline (z.B. Iloprost) teilweise mit Erfolg eingesetzt. Diese hemmen die Aggregation der Thrombozyten und haben eine vasodilatatorische Wirkung. Gezeigt wurde auch eine Reduktion von freien Sauerstoffradikalen, Erhöhung der Kapillardichte und Aktivierung der Fibrinolyse.

Thrombozytenaggregationshemmer in der Behandlung von Mikrozirkulationsstörungen

Azetylsalizylsäure hat seinen Stellenwert vor allem in der Sekundärprävention makrovaskulärer Ereignisse und nach Abschätzen der Vor- und Nachteile auch in der Primärprophylaxe makrovaskulärer Ereignisse. Hinsichtlich der Behandlung von mikrovaskulären Störungen gibt es wenig Evidenz. Wichtig ist zu wissen, dass eine Retinopathie keine Kontraindikation gegen eine Behandlung mit Azetylsalizylsäure darstellt.

Ausblick

Die Progression von mikrovaskulären Erkrankungen kann mit den oben geschilderten Massnahmen und Medikamenten deutlich reduziert werden. Gerade die neuen Ansätze in der Behandlung von mikrovaskulären Störungen der Retina mittels antiangiogenetischer Therapie sind vielversprechend. Die Behandlung des atherogenen Lipoproteinphenotyps ist ebenfalls ein neuer Ansatz in der Behandlung von mikrovaskulären Störungen. Es wird interessant sein, die Mechanismen, Zusammenhänge und Unterschiede zwischen mikro- und makrovaskulären Erkrankungen weiter aufzuschlüsseln und einen daraus folgenden interdisziplinären Therapieansatz zu formulieren, welcher ausreichend belegt ist. Der Einsatz von Antikörpern gegen TNF-α und CD20 eröffnet für Patienten mit entzündlichen, autoimmunen Formen von Mikrozirkulationsstörungen neue Möglichkeiten.

Korrespondenz:
PD Dr. Kaspar Berneis
Leitender Arzt
Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie und Klinische Ernährung
UniversitätsSpital Zürich
CH-8091 Zürich
kaspar.berneis@usz.ch

Literatur

1 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes, Holman RR et al. N Engl J Med. 2008;359(15):1577–89.
2 Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Keech A, et al. FIELD study investigators. Lancet. 2005;366(9500):1849–61.
3 Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Gaede P, et al. N Engl J Med. 2003;348(5):383–93.
4 Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. Parravano M et al. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4).
5 Current state of biologicals in the management of systemic vasculitis. Lamprecht P, Till et al. Ann N Y Acad Sci. 2007;1110:261–70.