

Kardiologie

<https://doi.org/10.1007/s12181-020-00378-0>

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2020



N. Marx<sup>1</sup> · S. Frantz<sup>2</sup> · A. K. Gitt<sup>3</sup> · A. Zirlik<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Med. Klinik I – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

<sup>2</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

<sup>3</sup> Medizinische Klinik B – Abteilung für Kardiologie, Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH, Ludwigshafen am Rhein, Deutschland

<sup>4</sup> Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Kardiologie, LKH-Univ. Klinikum Graz, Graz, Österreich

## Kommentar zu den Leitlinien (2019) der European Society of Cardiology (ESC) zu „Diabetes, Prädiabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen“

Beim Kongress der Europäischen Kardiologengesellschaft (ESC) 2019 wurden die neuen Leitlinien für Diabetes, Prädiabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen [2] vorgestellt, die in Zusammenarbeit der ESC mit der EASD (European Association for the Study of Diabetes) erstellt wurden. In die Empfehlungen dieser Leitlinien sind die in den letzten Jahren veröffentlichten Daten aus großen kardiovaskulären Endpunktstudien mit neuen antidiabetisch wirksamen Substanzen eingeflossen und haben zu einer völlig neuen Positionierung von blutzuckersenkenden Medikamenten in der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus geführt. Zum einen wurde die individuelle Kategorisierung von Patienten mit Diabetes entsprechend ihrem kardiovaskulären Risiko in den Vordergrund gestellt und das Konzept einer einheitlichen Primär- und Sekundärprävention bei Diabetes verlassen, und zum anderen richtet sich die Wahl der blutzuckersenkenden Medikamente für die kardiovaskuläre Risikoreduktion nun nach der verfügbaren Evidenz, kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren.

### Einteilung nach kardiovaskulärem Risiko

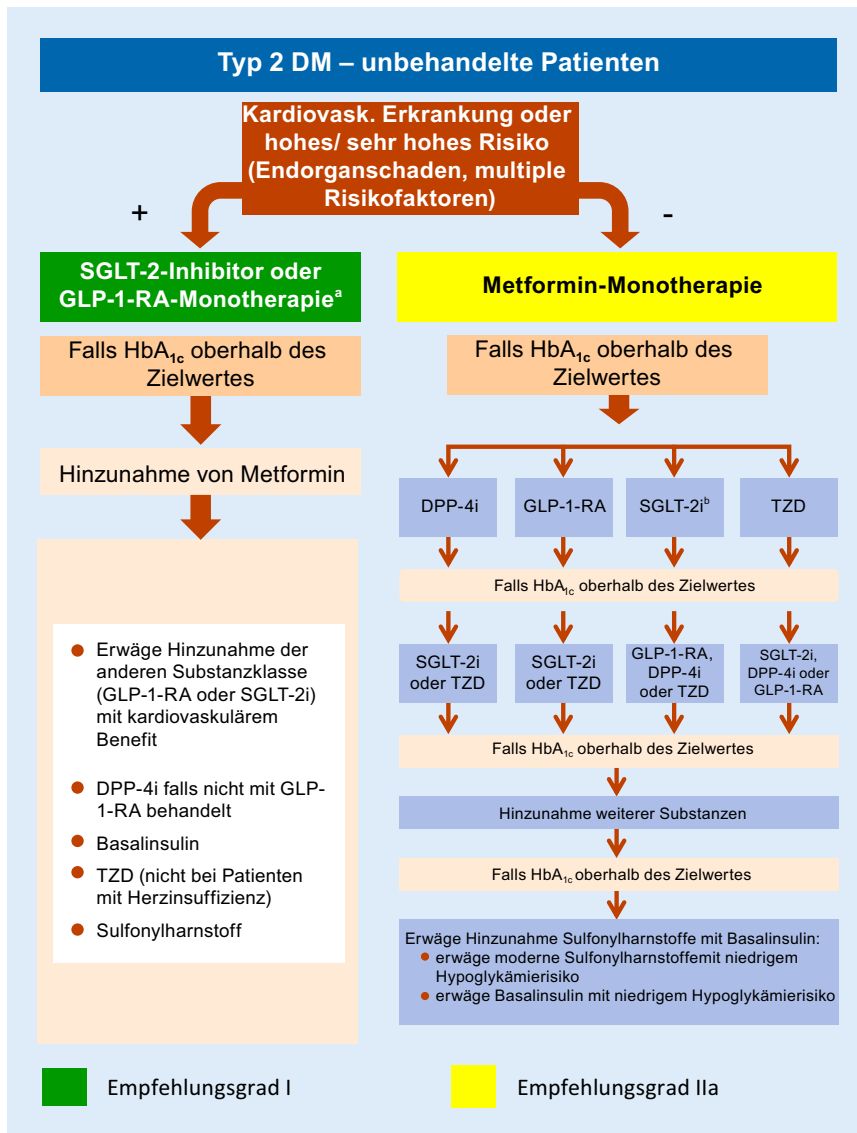
Vor dem Hintergrund, dass Patienten mit Diabetes mellitus bereits ohne Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung eine deutlich eingeschränkte Prognose haben, wurde die Unterscheidung in Primär- und Sekundärprävention bei Diabetes verlassen und durch die Einteilung in Risikogruppen ersetzt. Entsprechend werden Patienten mit Diabetes in die Gruppen mit sehr hohem, hohem oder moderatem Risiko eingeteilt.

Patienten mit *sehr hohem Risiko* sind solche mit Diabetes und etablierter

kardiovaskulärer Erkrankung oder Endorganschaden oder 3 oder mehr Risikofaktoren oder frühem Beginn eines Typ-1-Diabetes mit langer Dauer >20 Jahre. In die Kategorie *hohes Risiko* werden solche Patienten eingeteilt mit Diabetesdauer ≥10 Jahre ohne Endorganschaden, aber mit einem weiteren Risikofaktor. In die Rubrik Patienten mit *moderatem Risiko* fallen junge Patienten (Typ-1-Diabetes unter 35 Jahre oder Typ-2-Diabetes unter 50 Jahre) mit einer Diabetesdauer unter 10 Jahren ohne andere Risikofaktoren (■ **Abb. 1**). Diese Einteilung ist von entscheidender Bedeutung für die Reduktion des kardiovaskulären

Sehr hohes Risiko	Patienten mit DM <b>und</b> kardiovaskulärer Erkrankung <b>oder</b> Endorganschäden <sup>a</sup> <b>oder</b> 3 oder mehr Risikofaktoren <sup>b</sup> <b>oder</b> frühem Beginn eines Typ-1-Diabetes (>20 Jahre)
Hohes Risiko	Patienten mit einer Diabetesdauer ≥10 Jahren ohne Endorganschäden <sup>a</sup> mit einem anderen Risikofaktor
Moderates Risiko	Junge Patienten (T1DM <35 Jahre; T2DM <50 Jahre) mit einer Diabetesdauer <10 Jahre, ohne andere Risikofaktoren

**Abb. 1** ▲ Kardiovaskuläre Risikokategorien bei Patienten mit Diabetes mellitus (nach ESC [European Society of Cardiology]-Leitlinie 2019). <sup>a</sup> Proteinurie, eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR [geschätzte glomeruläre Filtrationsrate] ≤30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), linksventrikuläre Hypertrophie oder Retinopathie. <sup>b</sup> Alter, Hypertonie, Dyslipidämie, Rauchen, Übergewicht. DM Diabetes mellitus, T1DM Typ-1-Diabetes mellitus, T2DM Typ-2-Diabetes mellitus



**Abb. 2** ▲ Therapiealgorithmus zur kardiovaskulären Risikoreduktion mit blutzuckersenkenden Substanzen bei unbehandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (Typ 2 DM) (nach ESC[European Society of Cardiology]-Leitlinie 2019). *GLP-1-RA* „glucagon-like peptid 1 receptor antagonist“, *DPP-4i* Dipeptidyl-Peptidase-Inhibitor-4, *TZD* Glitazon, *SGLT-2* Natrium/Glukose-Cotransporter-2, *SGLT-2i* Natrium/Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor. <sup>a</sup> Verwendung von Substanzen mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Benefit. <sup>b</sup> Falls eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) angemessen

Risikos durch antidiabetisch wirksame Substanzen.

### Therapiealgorithmus bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

Der neue Algorithmus zur kardiovaskulären Risikoreduktion durch blutzuckersenkende Substanzen bei medikamentös unbehandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes sieht – unabhängig von HbA<sub>1c</sub>-Wert – zunächst eine Kategorisierung des Patienten entsprechend seines kardiovas-

kulären Risikos vor (Abb. 2). Patienten mit Atherosklerose-assoziiierter kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem/ sehr hohem Risiko sollten als Klasse-Ia-Empfehlung einen SGLT-2-Inhibitor (SGLT-2: Natrium/Glukose-Cotransporter-2) oder eine GLP-1-Rezeptor-Agonist-Monotherapie (GLP: „glucagon-like peptid“) mit solchen Substanzen erhalten, für die ein kardiovaskulärer Benefit gezeigt werden konnte. Für SGLT-2-Inhibitoren beruht diese Evidenz auf der EMPA-REG OUTCOME-Studie

mit Empagliflozin [12], dem CANVAS-Trial-Programm mit Canagliflozin [8] und der DECLARE-TIMI 58-Studie mit Dapagliflozin [11] sowie der unlängst veröffentlichten CREDENCE-Studie mit Canagliflozin [9]. In 3 dieser 4 Studien konnte eine Reduktion des 3-Punkt-MACE-Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt oder nichttödlicher Schlaganfall) gegenüber Placebo gezeigt werden. Zusätzlich zeigte sich für alle in diesen Studien untersuchten SGLT-2-Inhibitoren eine signifikante Reduktion der Hospitalisierung für Herzinsuffizienz oder des kardiovaskulären Todes. Die Evidenz für GLP-1-Rezeptor-Agonisten beruht auf den Ergebnissen von 5 Endpunktstudien (LEADER: Liraglutide vs. Placebo [7]; SUSTAIN-6: subkutanes Semaglutide vs. Placebo [6]; HARMONY: Albiglutide vs. Placebo [4]; REWIND: Dulaglutide vs. Placebo [3]; PIONEER-6: orales Semaglutide vs. Placebo [5]). In 4 der 5 Studien konnte eine signifikante Reduktion des 3-Punkt-MACE-Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt oder nichttödlicher Schlaganfall) gezeigt werden.

Liegen bei einem Patienten mit Typ-2-Diabetes weder kardiovaskuläre Erkrankungen noch ein sehr hohes/hohes kardiovaskuläres Risiko vor, so sollte eine Metformin-Monotherapie erwogen werden (Klasse-IIaC-Empfehlung). Die Evidenz für Metformin begründet sich auf der 1998 veröffentlichten UKPDS-Studie, in der in einer Subgruppe von 342 Übergewichtigen Patienten eine signifikante Reduktion des Risikos für einen akuten Myokardinfarkt durch Metformin im Vergleich zu einer konventionellen blutzuckersenkenden Therapie gezeigt werden konnte [1].

Im nächsten Schritt soll dann evaluiert werden, ob der HbA<sub>1c</sub>-Wert im Zielbereich liegt (s. unten). Ist dies nicht der Fall, sollte bei zuvor unbehandelten Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem/ sehr hohem Risiko Metformin hinzugefügt werden, wohingegen in der Metformin-Monotherapiegruppe eine ganze Reihe weiterer Antidiabetika zur Verfügung steht. Im weiteren Verlauf empfehlen die Leitlinien eine konsequente Hinzunahme anderer glucose-

senkender Substanzen, um den HbA<sub>1c</sub>-Wert-Zielbereich zu erreichen.

Bei Patienten, die bereits mit Metformin behandelt sind, sollte auf dem Boden der Risikokategorie in gleicher Weise verfahren werden und ein SGLT-2-Inhibitor oder GLP-1-Rezeptor-Agonist mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Benefit ergänzt werden (▣ Abb. 3).

Entscheidend in diesem Algorithmus im Vergleich zu den alten Leitlinien ist, dass in der initialen Therapie nicht der HbA<sub>1c</sub>-Wert, sondern das individuelle kardiovaskuläre Risiko des Patienten im Vordergrund steht und dementsprechend eine Therapie begonnen werden sollte.

Der neue Algorithmus wird ergänzt durch die Therapieempfehlungen für eine glukosesenkende Therapie. Neben den oben bereits angesprochenen Aspekten bekommt Empagliflozin eine Klasse-Ib-Empfehlung zur Reduktion der Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen. Die Daten hierfür stammen aus der EMPA-REG OUTCOME-Studie, in der Empagliflozin im Vergleich zu Placebo die Gesamtmortalität reduzierte [12]. Für Liraglutide besteht eine Klasse-Ib-Empfehlung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit kardiovaskulären Erkrankungen oder hohem/sehr hohem Risiko zur Reduktion der Mortalität. Die Empfehlungen beruhen auf der LEADER-Studie und der dort beobachteten Reduktion der Gesamtmortalität durch Liraglutide vs. Placebo [7].

## HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte

In Bezug auf den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert empfehlen die aktuellen Leitlinien einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von unter 7% oder <53 mmol/mol insbesondere bei jungen Patienten und solchen mit kurzer Diabetesdauer, wobei das Therapieziel bezüglich des HbA<sub>1c</sub>-Wertes individuell an Alter und Komorbiditäten sowie Diabetesdauer angepasst werden sollte. Ziel dieser normnahen HbA<sub>1c</sub>-Einstellung ist die Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit Diabetes.

Kardiologie <https://doi.org/10.1007/s12181-020-00378-0>

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2020

N. Marx · S. Frantz · A. K. Gitt · A. Zirlik

## Kommentar zu den Leitlinien (2019) der European Society of Cardiology (ESC) zu „Diabetes, Prädiabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen“

### Zusammenfassung

Die neuen ESC (European Society of Cardiology)-Leitlinien „Diabetes, Prädiabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen“, die in Zusammenarbeit der ESC mit der European Association for the Study of Diabetes (EASD) erstellt wurden, sind eine Weiterentwicklung der 2013 veröffentlichten Leitlinien. In die aktuelle Version von 2019 sind die in den letzten Jahren veröffentlichten Daten aus großen kardiovaskulären Endpunktstudien mit neuen antidiabetisch wirksamen

Substanzen eingeflossen und haben zu einer völlig neuen Positionierung von blutzuckersenkenden Medikamenten in der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus geführt.

### Schlüsselwörter

Blutzuckersenkende Medikamente · Antidiabetische Therapie · Acetylsalicylsäure · Lipide · Kardiovaskuläre Ereignisse

## Comments on the ESC guidelines (2019) on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases

### Abstract

The new European Society of Cardiology (ESC) guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases, which were compiled in collaboration of the ESC with the European Association for the Study of Diabetes (EASD), are a further development of the guidelines published in 2013. In the current version from 2019 recently published data from large cardiovascular endpoint studies with new antidiabetic substances are included. These

have led to a completely new positioning of hypoglycemic agents for the reduction of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus.

### Keywords

Hypoglycemic drugs · Antidiabetic treatment · Acetylsalicylic acid · Lipids · Cardiovascular events

## Thrombozytenaggregationshemmung

Änderungen in den neuen Leitlinien gibt es ferner bezüglich der Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) bei Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen. In diesem Kollektiv empfehlen die neuen Leitlinien, dass ASS bei Patienten mit Diabetes und moderatem kardiovaskulärem Risiko nicht gegeben werden sollte (Klasse III, B). Bei Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung, aber mit sehr hohem/hohem Risiko kann die Gabe von niedrig dosierter ASS (75–100 mg/Tag) erwogen werden, falls keine Kontraindikationen bestehen (Klasse IIB, A). Zusätzlich wird als Klasse-IIA-Empfehlung die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors bei solchen Patienten empfohlen, die eine ASS-Monotherapie oder eine duale Plättchen-

therapie oder eine orale Antikoagulationstherapie bekommen, sofern ein hohes Risiko für gastrointestinale Blutung vorliegt.

## Blutdruckeinstellung

Hier folgen die neuen Leitlinien den ESC/ESH (Europäische Fachgesellschaften für Hypertonie)-Empfehlungen zur Blutdruckeinstellung von 2018 [10]. Bei Patienten mit Diabetes soll die arterielle Hypertonie individualisiert behandelt werden. Der systolische Zielwert von 130 mm Hg sollte angestrebt werden und bei guter Verträglichkeit ein Wert <130 mm Hg, jedoch sollte der systolische Blutdruck nicht unter 120 mm Hg liegen.



## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** N. Marx hat Vorträge gehalten für Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Lilly, Novo Nordisk; N. Marx hat Forschungsprojekte durchgeführt, die von Boehringer Ingelheim unterstützt wurden, und als Berater für Amgen, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Novo Nordisk fungiert. Sämtliche Honorare sind an die Uniklinik Aachen gegangen, und N. Marx hat für seine Tätigkeit keine persönlichen Honorare erhalten. Darüber hinaus hat die Uniklinik Aachen Honorare für die Leitung klinischer Studien von Boehringer Ingelheim und Novo Nordisk erhalten. Vorträge bzw. Beratertätigkeit wurden durch S. Frantz für die Firmen Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim und Sanofi-Aventis durchgeführt. A.K. Gitt hat von folgenden Firmen finanzielle Unterstützung erhalten für Vorträge, Teilnahmen an Advisory Boards, allgemeine Beratung, ungebundene Forschungsunterstützung oder sonstige medizinisch-wissenschaftliche Leistungen: Alexion, Amgen, AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Merck, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sandoz, Sanofi. A. Zirlik hat Berater- oder Vortragshonorare und Reiseunterstützung von folgenden Firmen erhalten: Bayer Health Care, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Pfizer, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo.

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

## Literatur

1. Anonymous (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:854–865
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al (2019) 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. (2019) Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 394:121–130
3. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al (2019) Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 394(10193):P121–130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
4. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al (2018) Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 392(10157):1519–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)
5. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al (2019) Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 381:841–851
6. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al (2016) Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607141>
7. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al (2016) Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:311–322
8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al (2017) Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925>
9. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al (2019) Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 380:2295–2306
10. Williams B et al (2018) *Eur Heart J* 39:3021–3104
11. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al (2018) Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 380:347–357
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373(22):2117