

Kardiologie 2024 · 18:256–265
<https://doi.org/10.1007/s12181-024-00689-6>
 Angenommen: 10. April 2024
 Online publiziert: 15. Mai 2024
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2024



Kommentar zu den Leitlinien (2023) der ESC zum Management kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes

Nikolaus Marx¹ · Dirk Müller-Wieland¹ · Christine Espinola-Klein² · Martin Halle³ · Annette Birkenhagen⁴ · Patrick Diemert⁵ · Felix Mahfoud^{6,9} · Harm Wienbergen^{7,8} · Katharina Schütt¹

¹ Medizinische Klinik I – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Uniklinik RTWH Aachen, Aachen, Deutschland

² Kardiologie III-Angiologie, Zentrum für Kardiologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

³ Präventive Sportmedizin und Sportkardiologie, TUM School of Medicine and Health, TUM Universitätsklinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland

⁴ Kardiologisch-Angiologische Praxis, Stollberg, Deutschland

⁵ Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg, Hamburg, Deutschland

⁶ Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland

⁷ Bremer Institut für Herz- und Kreislaufforschung, Stiftung Bremer Herzen, Gesundheit Nord – Klinikverbund Bremen, Bremen, Deutschland

⁸ Medizinische Klinik II, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland

⁹ Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK), Düsseldorf, Deutschland

Zusammenfassung

Patienten mit Diabetes mellitus haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, und das Vorliegen beider Komorbiditäten hat nicht nur einen massiven Einfluss auf die Prognose der Patienten, sondern ist auch entscheidend für die Implementierung einer evidenzbasierten Therapie zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Die neue 2023 Leitlinie der europäischen Kardiologengesellschaft ESC gibt dezidierte, evidenzbasierte Empfehlungen zum Management kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes. Die Kernpunkte dieser Leitlinien werden in der folgenden Übersichtsarbeit zusammengefasst.

Schlüsselwörter

Diabetes mellitus · Kardiovaskuläre Erkrankung · Herzinsuffizienz · Niereninsuffizienz

Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autorinnen und Autoren gewählten Genderform. Bei der Verwendung des generischen Maskulinums als geschlechtsneutrale Form sind alle Geschlechter impliziert.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Der vorliegende Kommentar bezieht sich auf die Pocket-Leitlinie der 2023 ESC-Leitlinie zum Management kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes [16].

Das Management kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes bedeutete über Jahrzehnte, dass die mit Diabetes assoziierten Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Dyslipidämie gut eingestellt werden müssen und es sonst aber

keine spezifischen Therapiemöglichkeiten gab, das hohe kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Diabetes zu reduzieren. Mit der Publikation der ersten kardiovaskulären Endpunktstudien mit SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten im Jahr 2015 änderte sich diese Situation, und in den 2019 veröffentlichten Leitlinien der ESC wurden erstmals spezifische Therapieempfehlungen zur Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate bei Patienten mit

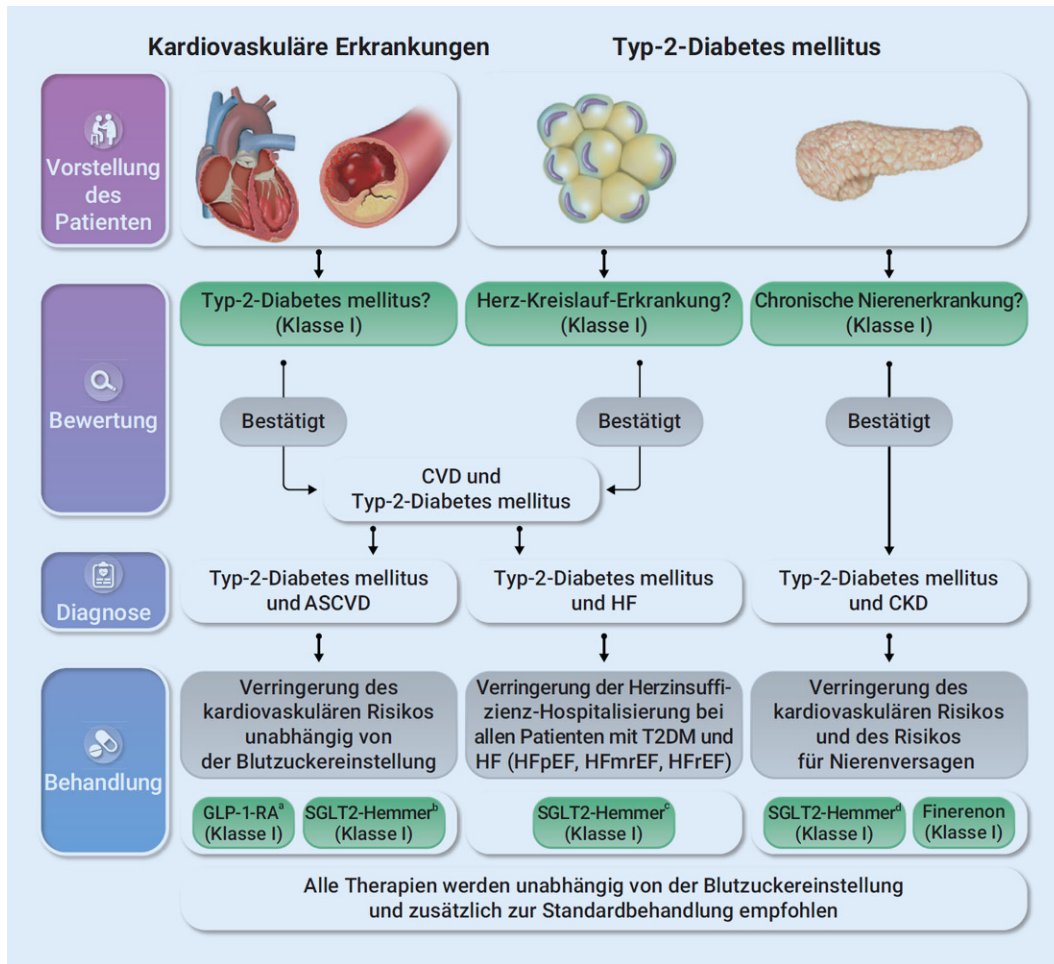


Abb. 1 ▲ Management von Herz-Kreislauf-/Nierenerkrankungen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: klinischer Ansatz und wichtigste Empfehlungen. (aus Marx et al. [30] mit freundl. Genehmigung von © ESC 2023. All Rights Reserved) ASCVD atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung, CKD chronische Nierenerkrankung, CVD kardiovaskuläre Erkrankung, GLP-1-RA GLP-1-Rezeptoragonisten, HF Herzinsuffizienz, HFmrEF Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion, HFpEF Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, HFrEF Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, s.c. subkutan, SGLT2 Natrium-abhängiger Glucose-Co-Transporter-2, T2DM Typ-2-Diabetes mellitus. ^aGLP-1-RA mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen: Liraglutid, Semaglutid s.c., Dulaglutid, Efpeglenatid. ^bSGLT2-Hemmer mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen: Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin, Sotagliflozin. ^cEmpagliflozin, Dapagliflozin, Sotagliflozin bei HFpEF; Empagliflozin, Dapagliflozin bei HFpEF und HFmrEF. ^dCanagliflozin, Empagliflozin, Dapagliflozin

Typ-2-Diabetes aufgenommen [7]. Seither wurden weitere kardiovaskuläre und kardionale Endpunktstudien sowie umfassende Metaanalysen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes veröffentlicht, und die Gesamtheit der jetzt verfügbaren Evidenz machte eine Revision der Leitlinie möglich.

Die aktuelle ESC-Leitlinie zum Management kardiovaskulärer Erkrankungen bei Diabetes wurden von Kardiologen, Diabetologen, Nephrologen, Angiologen, Pflegevertretern und einer Patientenvertreterin erarbeitet und im August 2023 präsentiert und publiziert. Gegenüber der vorherigen Version der Leitlinie zu diesem

Thema weist die aktuelle Version einige Veränderungen auf. Zunächst wurde der Aspekt des Prädiabetes in der gegenwärtigen Leitlinie nicht mehr abgebildet, da klare evidenzbasierte Therapiestudien zur kardiovaskulären Risikoreduktion bei Patienten mit Prädiabetes fehlen. Darüber hinaus wurde das Konzept der kardiovaskulären Risikoevaluation und Kategorisierung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes überarbeitet. Die Risikokategorisierung wird nun definiert auf dem Boden des Vorliegens atherosklerotischer, kardiovaskulärer Gefäßerkrankungen (ASCVD) oder schwerem Endorganschaden oder dem 10-

Jahres-Risiko für ein tödliches oder nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis durch Verwendung des Typ-2-Diabetes-spezifischen Risikoscores SCORE2-Diabetes.

Darüber hinaus finden sich in der vorliegenden Leitlinie auf dem Boden verschiedener Metaanalysen aus klinischen Studien zu SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten separate Empfehlungen für Patienten mit und ohne ASCVD. Ferner gibt die aktuelle Leitlinie dezidierte Empfehlungen für das Screening und die Diagnose der Herzinsuffizienz bei Diabetes sowie Empfehlungen für eine Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und

eGFR-Stufe (ml/min/1,73 m ²)	Stadium der Albuminurie		
	A1 < 3 mg/mmol (< 30 mg/g)	A2 3–30 mg/mmol (30–300 mg/g)	A3 > 30 mg/mmol (> 300 mg/g)
G1 (≥ 90)	Grün	Gelb	Orange
G2 (60–89)	Grün	Gelb	Orange
G3a (45–59)	Gelb	Orange	Rot
G3b (30–44)	Orange	Rot	Rot
G4 (15–29)	Rot	Rot	Rot
G5 (< 15)	Rot	Rot	Rot

Abb. 2 ▲ KDIGO-Einstufung nach Kategorien der glomerulären Filtrationsrate und des Albumin-Kreatinin-Quotienten im Urin mit Farbkarte für das Risiko des Beginns einer Nierenersatztherapie. (Aus Marx et al. [30] mit freundl. Genehmigung von © ESC 2023. All Rights Reserved). *CKD* chronische Nierenerkrankung, *eGFR* geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, *KDIGO* Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Beachten Sie, dass bei dieser Einstufung ein Verhältnis von 1:10 verwendet wird, um den Albumin zu Kreatinin-Quotienten im Urin von mg/mmol in mg/g umzurechnen, das genaue Verhältnis ist jedoch 1:8,84. *Grün* steht für ein niedriges Risiko (und bedeutet keine CKD, wenn es keine strukturellen oder histologischen Anzeichen für eine Nierenerkrankung gibt). Im Verhältnis zum niedrigen Risiko (schätzungsweise 0,04/1000 Patientenjahre) bedeutet *gelb* ein mäßig erhöhtes Risiko (mindestens ~5 ×), *orange* ein hohes Risiko (mindestens ~20 ×) und *rot* ein sehr hohes Risiko (mindestens ~150 ×). Das Risiko für einen kardiovaskulären Tod entspricht in etwa dem gleichen Muster. Die Tabelle wurde aus der KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease übernommen. Nachdruck mit Genehmigung von Elsevier

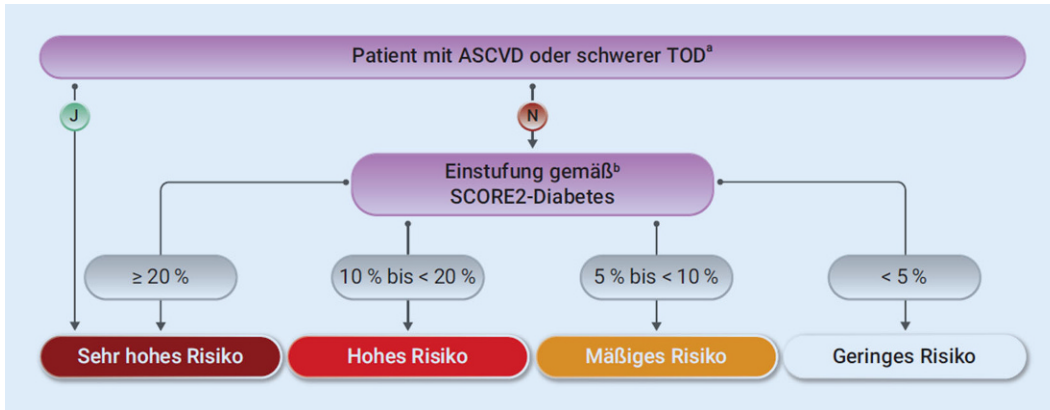


Abb. 3 ▲ Kardiovaskuläre Risikokategorisierung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (aus Marx et al. [30] mit freundl. Genehmigung von © ESC 2023. All Rights Reserved). *ASCVD* atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung, *CVD* kardiovaskuläre Erkrankung, *eGFR* geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, *J* ja, *N* nein, *TOD* Endorganschäden, *UACR* Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin. ^aSchwere TOD definiert als eGFR < 45 ml/min/1,73 m² unabhängig von der Albuminurie; oder eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² und Mikroalbuminurie (UACR 30–300 mg/g; Stadium A2); oder Proteinurie (UACR > 300 mg/g; Stadium A3), oder Vorhandensein einer mikrovaskulären Erkrankung an mindestens 3 verschiedenen Stellen (z. B. Mikroalbuminurie [Stadium A2] plus Retinopathie plus Neuropathie). ^bDie vorgeschlagenen Schwellenwerte (10-Jahres-CVD-Risiko) sind nicht endgültig, sondern sollen vielmehr dazu anregen, gemeinsam mit den Patienten über die Intensität der Behandlung sowie über zusätzliche Maßnahmen zu sprechen. SCORE2-Diabetes bezieht sich auf Patienten im Alter von ≥ 40 Jahren

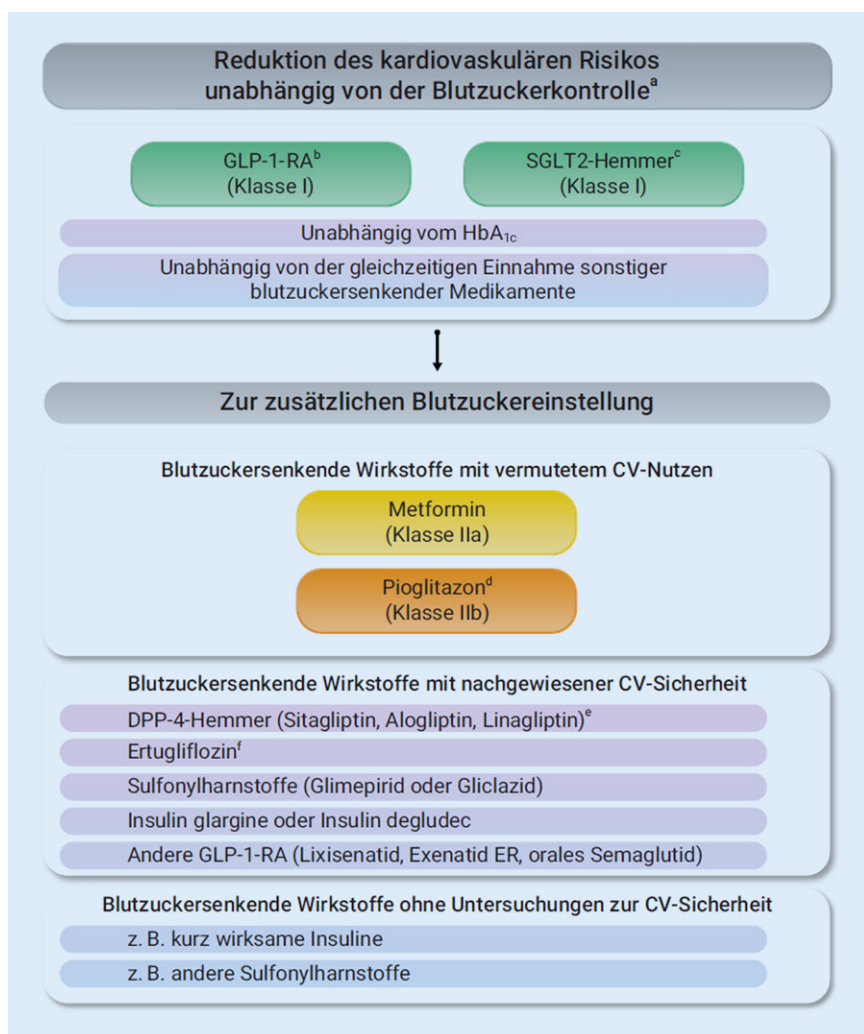


Abb. 4 ▲ Behandlung mit blutzuckersenkenden Wirkstoffen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und ASCVD zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos (aus Marx et al. [30] mit freundl. Genehmigung von © ESC 2023. All Rights Reserved). ASCVD atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung, CKD chronische Nierenerkrankung, CV kardiovaskulär, DPP-4 Dipeptidylpeptidase-4, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ER verlängerte Freisetzung, GLP-1-RA GLP-1-Rezeptoragonisten, HbA_{1c} glykiertes Hämoglobin, MACE schwere kardiovaskuläre Komplikationen, s.c. subkutan, SGLT2 Natrium-abhängiger Glucose-Co-Transporter-2, T2DM Typ-2-Diabetes mellitus. ^aBei Patienten mit ASCVD und T2DM wird eine Behandlung mit einem GLP-1-RA und SGLT2-Hemmer mit nachgewiesenem Nutzen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos empfohlen, unabhängig vom HbA_{1c}-Wert und der gleichzeitigen Einnahme von blutzuckersenkenden Medikamenten. Wenn eine zusätzliche Blutzuckerkontrolle erforderlich ist, sollte eine Behandlung mit Metformin erwogen werden, und eine Behandlung mit Pioglitazon kann erwogen werden. ^bGLP-1-RA mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen: Liraglutid, Semaglutid s.c., Dulaglutid, Efpeglenatid. ^cSGLT2-Hemmer mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen: Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin, Sotagliflozin. ^dPioglitazon sollte nicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden; die Anwendung bei CKD erfordert Vorsicht, da intravasale Volumenexpansion und Herzinsuffizienz bei reduzierter eGFR häufig sind. ^eDPP-4-Hemmer sollten nicht bei Patienten eingesetzt werden, die GLP-1-RA einnehmen. ^fErtugliflozin zeigte in der VERTIS-CV-Studie Sicherheit in Bezug auf den kombinierten 3-Punkt-MACE-Endpunkt, aber keine CV-Überlegenheit

Diabetes über das gesamte Spektrum der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

Neu eingeführt wurde ein dediziertes Kapitel zum Management des kardiovaskulären und renalen Risikos bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nie-

renerkrankung (CKD) sowie der Aspekt des CKD-Screenings mittels eGFR und Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio(UACR)-Bestimmung bei allen Patienten mit Diabetes.

Die **Abb. 1** bildet die zentralen Aspekte der Leitlinie zum Management von Herz-

Kreislauf-/Nierenerkrankungen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ab.

Screening und Evaluation des Vorliegens von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen bzw. chronischer Niereninsuffizienz

Patienten mit Diabetes mellitus haben ein hohes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, und das Vorliegen beider Komorbiditäten hat maßgebliche Implikationen für die Prognose und die Einleitung einer spezifischen Therapie zur kardiovaskulären Risikoreduktion. Darüber hinaus entwickeln Patienten mit Diabetes häufig eine CKD; das Vorliegen einer CKD verschlechtert per se die Prognose der Patienten, und gleichzeitig ist die CKD ein ursächlicher Akzelerator für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Vor diesem Hintergrund ist es von entscheidender Bedeutung, das Vorliegen einer CKD früh zu diagnostizieren. Somit empfehlen die 2023 ESC-Leitlinien, dass alle Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen gescreent werden auf das Vorliegen eines Diabetes durch Messung der Nüchternblutglukose und des HbA_{1c}-Wertes. Umgekehrt sollen alle Patienten mit Diabetes auf das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung evaluiert werden. Hierzu empfehlen die Leitlinien, dass Symptome oder Zeichen einer ASCVD regelmäßig erfragt/untersucht werden. Zusätzlich empfehlen die Leitlinien bei Patienten mit Diabetes ein systematisches Screening auf das Vorliegen von Symptomen oder Zeichen einer Herzinsuffizienz. Ferner soll bei allen Patienten mit Diabetes routinemäßig das Vorliegen einer CKD evaluiert werden durch Messung der eGFR und der UACR im Spontanurin. Zur Kategorisierung der Nierenschädigung und der prognostischen Einschätzung des renalen und kardiovaskulären Risikos wird die Verwendung der KDIGO (Kidney Diseases – Improving Global Outcomes)-Heatmap empfohlen (**Abb. 2**).

Risikostratifizierung und Risikokategorisierung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

Patienten mit Typ-2-Diabetes sollen bezüglich ihres kardiovaskulären Risi-

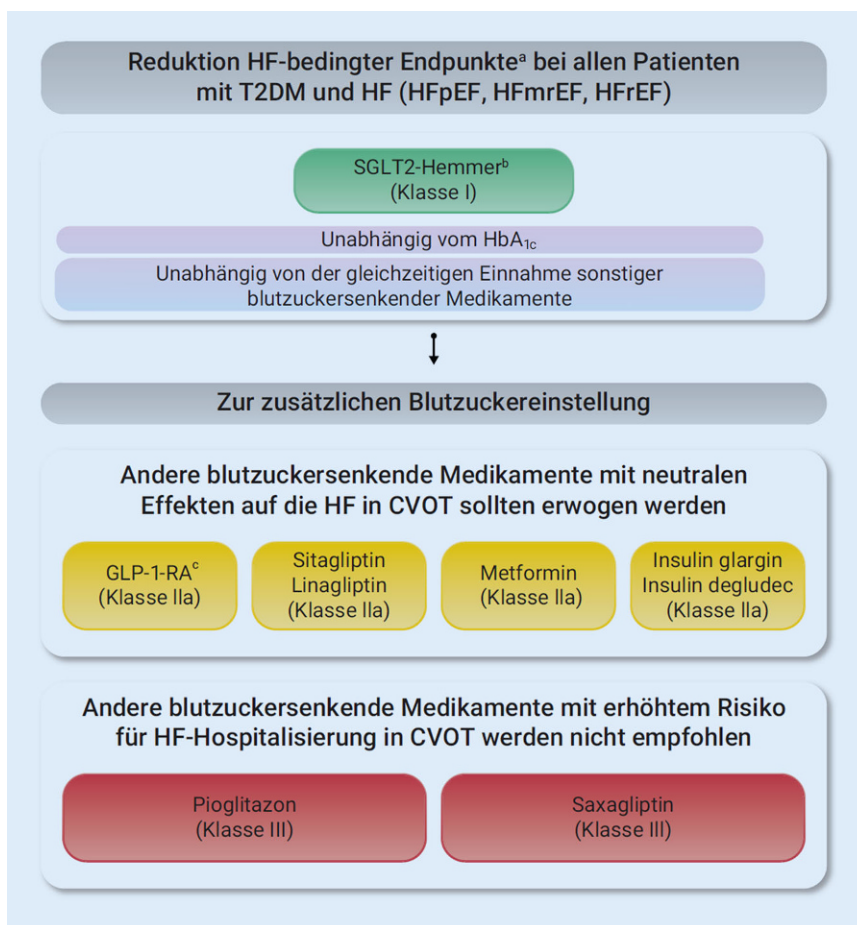


Abb. 5 ▲ Behandlung mit blutzuckersenkenden Wirkstoffen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus Typ 2 (aus Marx et al. [30] mit freundl. Genehmigung von © ESC2023. All Rights Reserved). CVOT kardiovaskuläre Endpunktstudie, DPP-4 Dipeptidylpeptidase-4, GLP-1-RA GLP-1-Rezeptoragonisten, HbA_{1c} glykiertes Hämoglobin, HF Herzinsuffizienz, HFpEF Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion, HFmrEF Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, HFrEF Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, SGLT2 Natrium-abhängiger Glucose-Co-Transporter-2, T2DM Typ-2-Diabetes mellitus. †Herzinsuffizienzhospitalisierung oder CV-Tod. ^bEmpagliflozin, Dapagliflozin oder Sotagliflozin bei Patienten mit HFpEF, Empagliflozin oder Dapagliflozin bei Patienten mit HFpEF und HFmrEF. ^cVorzugsweise bei Patienten mit atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und wenn eine Gewichtsreduktion erforderlich ist; nicht mit DPP-4-Hemmern kombinieren

kos kategorisiert werden entsprechend dem Vorliegen einer ASCVD oder einem schweren Endorganschaden (schwerer Endorganschaden definiert als eGFR <45 ml/min/1,73 m² unabhängig von der Albuminurie; oder eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² und Mikroalbuminurie [UACR 30–300 mg/g; Stadium A2]; oder Proteinurie [UACR >300 mg/g; Stadium A3]; oder Vorhandensein von mikrovaskulären Erkrankungen an mindestens 3 verschiedenen Stellen [z.B. Mikroalbuminurie (Stadium A2) + Retinopathie + Neuropathie]). Liegt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes keine ASCVD oder kein schwerer Endorganschaden vor, wird die Evaluation

des 10-Jahres-Risikos für ein tödliches oder nichttödliches kardiovaskuläres Ereignis mittels eines neuen Typ-2-spezifischen Risikoscores empfohlen. Dieser Score, SCORE2-Diabetes, ist die Erweiterung des bekannten SCORE2 um Diabetes-spezifische Faktoren wie Diabetesdauer, HbA_{1c}-Wert und Nierenfunktion [4]. Patienten mit Typ-2-Diabetes im Alter von 40 bis 69 Jahren ohne ASCVD oder schweren Endorganschaden werden entsprechend dem SCORE2-Diabetes in solche mit niedrigem (<5%), moderatem (5 bis <10%), hohem (10 bis <20%) oder sehr hohem (≥20%) Risiko eingeteilt (■ Abb. 3).

Entsprechend dieser Kategorisierung werden Therapieempfehlungen zur Erreichung des LDL-Cholesterin-Zielwertes gegeben. So sollten Patienten mit moderatem Risiko einen LDL-Zielwert <100 mg/dl, Patienten mit hohem Risiko einen Zielwert <70 mg/dl und Patienten mit sehr hohem Risiko einen LDL-Zielwert <55 mg/dl erreichen.

Patientenzentrierte, evidenzbasierte Behandlungsempfehlung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

Die aktuellen Leitlinien geben auf dem Boden der verfügbaren Evidenz klare Empfehlungen zur kardiovaskulären Risikoreduktion für Patienten mit Typ-2-Diabetes und ASCVD, Typ-2-Diabetes und Herzinsuffizienz sowie Typ-2-Diabetes und CKD. Die neue Leitlinie führt bezüglich der blutzuckersenkenden Medikation ein neues Konzept ein mit besonderem Fokus auf den in klinischen Endpunktstudien nachgewiesenen kardiovaskulären Nutzen und/oder die kardiovaskuläre Sicherheit dieser Substanzen. Die neue Leitlinie empfiehlt, den Einsatz von Wirkstoffen mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen (SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten) zu priorisieren und Substanzen ohne nachgewiesenen Nutzen (z. B. kurz wirksame Insuline oder bestimmte Sulfonylharnstoffe) entsprechend umzusetzen.

Typ-2-Diabetes und ASCVD

Patienten mit Typ-2-Diabetes und ASCVD haben eine Klasse-IA-Empfehlung für eine Therapie mit SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos unabhängig von der Glukosekontrolle und zusätzlich zur Standardtherapie. Diese Therapien sollten implementiert werden unabhängig vom HbA_{1c}-Wert und unabhängig von der sonstigen, begleitenden blutzuckersenkenden Medikation. Die Evidenz hierzu kommt aus großen kardiovaskulären Outcome-Studien, bei denen für beide Substanzen unabhängig ein klarer Benefit in der Risikoreduktion gezeigt werden konnte [6, 9–15, 17, 19, 21, 22, 24, 27, 29]. Daher müssen z.B. Patienten mit der Diagnose

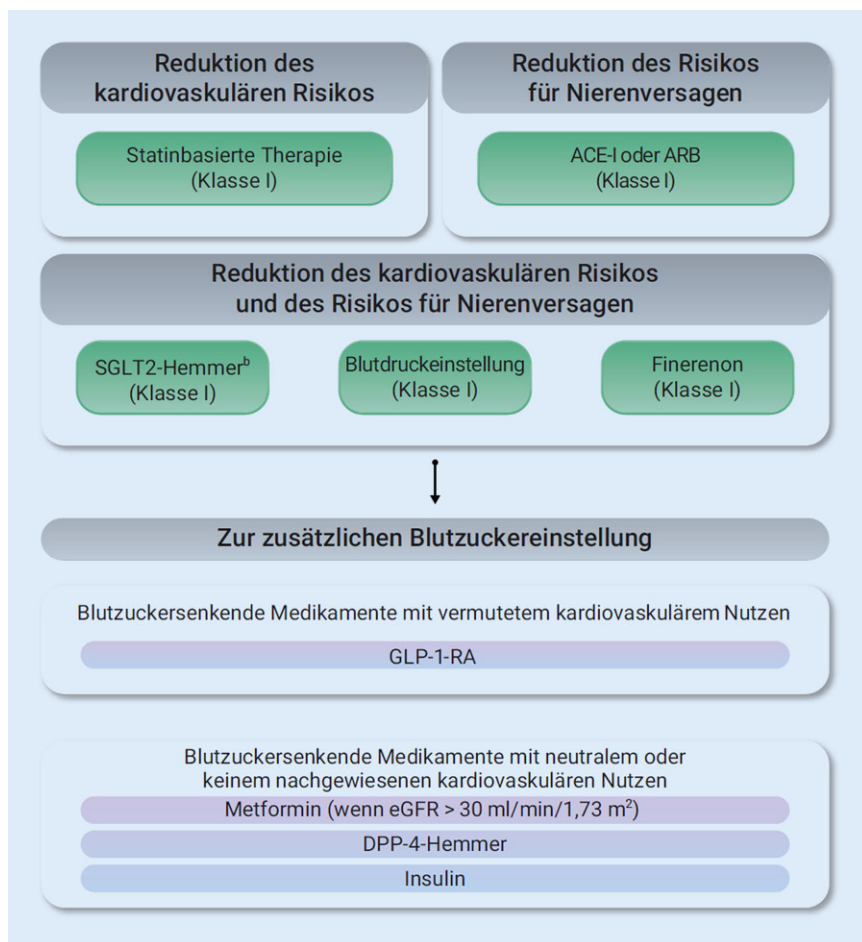


Abb. 6 ▲ Pharmakologische Behandlung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos und des Risikos für Nierenversagen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (aus Marx et al. [30] mit freundl. Genehmigung von © ESC 2023. All Rights Reserved). ACE-I ACE-Hemmer, ARB Angiotensinrezeptorblocker, CKD chronische Nierenerkrankung, CV kardiovaskulär, CVD Herz-Kreislauf-Erkrankung, DPP-4 Dipeptidylpeptidase-4, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, GLP-1-RA GLP-1-Rezeptoragonisten, RAS Renin-Angiotensin-System, SGLT2 Natrium-abhängiger Glucose-Co-Transporter-2, T2DM Typ-2-Diabetes mellitus, UACR Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin. ^aEin Statin-basiertes Therapieschema senkt das CV-Risiko bei CKD, während ACE-I oder ARB das Risiko für Nierenversagen reduzieren; SGLT2-Hemmer, Blutdruckeinstellung und Finerenon reduzieren sowohl das CV-Risiko als auch das Risiko für Nierenversagen. SGLT2-Hemmer, RAS-Hemmer und Finerenon sind besonders wirksam bei der Verringerung des Risikos für Nierenversagen, wenn eine Albuminurie vorliegt (z. B. UACR ≥ 3 mg/mmol [30 mg/g]; Stadium A2 und A3). ^bCanagliflozin, Empagliflozin oder Dapagliflozin

eines Typ-2-Diabetes und einer koronaren Herzerkrankung neben der Standardtherapie (z. B. Aspirin und Statin) mit gleicher Stringenz einen SGLT2-Inhibitor und einen GLP-1-Rezeptoragonisten mit nachgewiesenem Benefit erhalten. Die Risikoreduktion durch diese Substanzen liegt im gleichen Rahmen wie wir dies für die Thrombozytenaggregationshemmung und lipidsenkende Therapie kennen. Dies bedeutet, dass z. B. mit der Diagnose des Typ-2-Diabetes bei KHK beide Substanzklassen zwingend und möglichst zeitnah

implementiert werden müssen, um den Patienten die maximal mögliche Risikoreduktion zukommen zu lassen. Sollte bei diesen so behandelten Patienten dann eine weitere Blutzuckerkontrolle nötig sein, so empfehlen die Leitlinien Metformin mit einer Klasse-IIa-Empfehlung und Pioglitazon mit einer Klasse-IIb-Empfehlung. Andere Substanzen mit nachgewiesener oder bisher nicht untersuchter Sicherheit werden nachgeordnet ohne Empfehlung aufgelistet (▣ Abb. 4).

Typ-2-Diabetes und Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Herzinsuffizienz unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (HFpEF, HFmrEF und HFrEF) geben die Leitlinien eine klare Klasse-IA-Empfehlung für eine Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor (Dapagliflozin, Empagliflozin oder Sotagliflozin bei HFrEF; Empagliflozin oder Dapagliflozin bei HFmrEF oder HFpEF) zur Reduktion Herzinsuffizienz-assoziiierter Endpunkte wie kardiovaskulärem Tod oder Herzinsuffizienzhospitalisierung. Die Evidenz zu den SGLT2-Inhibitoren bei Herzinsuffizienz leitet sich aus den großen kardiovaskulären Endpunktstudien sowie den dazugehörigen Metaanalysen ab [2, 6, 8, 18, 20, 25, 26, 28]. Wichtig ist, dass diese Therapie unabhängig von der Blutzuckereinstellung, dem HbA_{1c}-Wert oder begleitenden blutzuckersenkenden Medikation durchgeführt werden sollte. Darüber hinaus ist entscheidend, diese Therapie zusätzlich zur Standardtherapie z. B. bei HFrEF zusätzlich zu ARNI/ACE-Hemmer, Betablocker oder Mineralokortikoidrezeptorantagonisten zu initiieren. Sollte bei diesen Patienten eine weitere Blutzuckersenkung nötig sein, geben die Leitlinien eine Klasse-IIa-Empfehlung für solche Substanzen, für die in großen klinischen Endpunktstudien kardiovaskuläre Sicherheit in Bezug auf Herzinsuffizienzendpunkte gezeigt werden konnte. Dies sind GLP-1-Rezeptoragonisten, die DPP4-Inhibitoren Sitagliptin und Linagliptin, Metformin sowie die lang wirksamen Insuline Insulin glargin und Insulin degludec. Demgegenüber sollten Pioglitazon und Saxagliptin bei Typ-2-Diabetes und Herzinsuffizienz nicht eingesetzt werden (Klasse-II-Empfehlung), da für diese Substanzen in klinischen Studien ein erhöhtes Risiko für die Hospitalisierung durch Herzinsuffizienz gezeigt werden konnte (▣ Abb. 5).

Typ-2-Diabetes und CKD

Für Patienten mit Typ-2-Diabetes und CKD geben die aktuellen Leitlinien Therapieempfehlungen zur Reduktion sowohl des kardiovaskulären als auch des renalen Risikos. Es wird eine Klasse-I-Empfehlung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos für

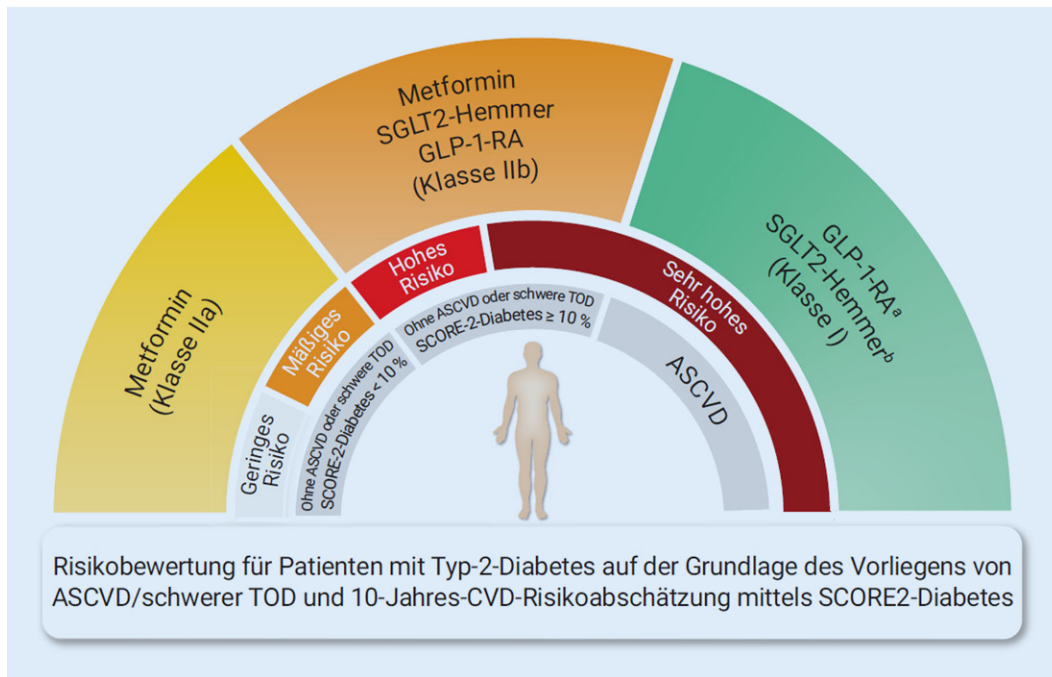


Abb. 7 ▲ Behandlung mit blutzuckersenkenden Wirkstoffen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos auf der Grundlage des Vorliegens von ASCVD/schwerer TOD und der Abschätzung des 10-Jahres-CVD-Risikos mittels SCORE2-Diabetes (aus Marx et al. [30] mit freundl. Genehmigung von © ESC2023. All Rights Reserved). ASCVD atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung, CVD kardiovaskuläre Erkrankung, GLP-1-RA GLP-1-Rezeptoragonisten, s.c. subkutan, SGLT2 Natrium-abhängiger Glucose-Co-Transporter-2, T2DM Typ-2-Diabetes mellitus, TOD Endorganschaden. Für Patienten mit ASCVD wird nur die Empfehlung der Klasse I angegeben. Schwere TOD ist definiert als eGFR < 45 ml/min/1,73 m² unabhängig von der Albuminurie; oder eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² und Mikroalbuminurie (UACR 30–300 mg/g; Stadium A2); oder Proteinurie (UACR > 300 mg/g; Stadium A3); oder Vorhandensein einer mikrovasculären Erkrankung an mindestens 3 verschiedenen Stellen (z. B. Mikroalbuminurie [Stadium A2] plus Retinopathie plus Neuropathie). ^aGLP-1-RA mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen: Liraglutid, Semaglutid s.c., Dulaglutid, Efpeglenatid. ^bSGLT2-Hemmer mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen: Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin, Sotagliflozin

eine Statin-basierte, lipidsenkende Therapie gegeben. Zur Reduktion des renalen Risikos sollten Patienten mit Typ-2-Diabetes und CKD eine RAS-Inhibition mit ACE-Hemmer oder einem Sartan erhalten.

Darüber hinaus gibt es Empfehlungen zur Reduktion von kardiovaskulärem und renalem Risiko. Hier bestehen Klasse-IA-Empfehlungen für eine Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor (Empagliflozin, Dapagliflozin oder Canagliflozin) und dem nichtsteroidalen Mineralokortikoidrezeptorantagonisten Finerenon zusätzlich zu einer stringenten Blutdruckeinstellung mit einem systolischen Blutdruckzielwert < 130 mm Hg (■ Abb. 6).

Die Evidenz für Finerenon leitet sich aus den großen kardierenalen Endpunktstudien FIGARO und FIDELIO und der Metaanalyse FIDELITY ab, in der im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und CKD eine Reduktion kardiovaskulärer

und renaler Endpunkte gezeigt werden konnte [1, 5, 23].

Blutzuckersenkende Medikation bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ohne ASCVD oder schweren Endorganschaden

Wie oben dargelegt, werden Patienten mit Typ-2-Diabetes ohne ASCVD oder schweren Endorganschaden entsprechend ihres kardiovaskulären Risikos in ein niedriges, moderates, hohes oder sehr hohes Risiko eingeteilt. Bei Patienten mit niedrigem und moderatem Risiko sollte eine Therapie mit Metformin (Klasse IIa) erwogen werden. Die dazugehörige Evidenz beruht auf der UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [3]. Für Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko, aber ohne ASCVD oder schweren Endorganschaden geben die Leitlinien eine Klasse-IIb-Empfehlung („kann erwogen werden“) für

Metformin, SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten. Dies ist eine Änderung im Vergleich zur 2019 Leitlinie. Die seither veröffentlichten Metaanalysen zu den großen kardiovaskulären Outcome-Studien mit SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten legen nahe, dass der Benefit in Bezug auf die Risikoreduktion bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren ohne ASCVD deutlich geringer ist, sodass hier nur eine Klasse-IIb-Empfehlung gegeben werden kann [17, 24]. Die 2019 Leitlinie hatte eine Klasse-I Empfehlung für Patienten mit ASCVD oder hohem/sehr hohem kardiovaskulärem Risiko ausgesprochen auf dem Boden der Einzeldaten der kardiovaskulären Outcome-Studien. Die Metaanalysen aber legen nahe, dass der Benefit v. a. bei solchen Patienten gegeben ist, die eine bestehende ASCVD haben, sodass die Leitlinie hier eine Veränderung vorgenommen hat (■ Abb. 7).

Neben den oben dargelegten Aspekten geben die Leitlinien detaillierte Empfehlungen zur Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Diabetes, zu Lebensstilmodifikation sowie zu KHK und PAVK sowie Arrhythmie. Darüber hinaus enthält die Leitlinie ein separates Kapitel für Typ-1-Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankung.

Zusammenfassend betonen die Leitlinien, dass die Betreuung von Patienten mit Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen einen interdisziplinären Ansatz erfordert, der Gesundheitsfachkräfte verschiedener Disziplinen und Fachgebiete einbeziehen sollte. Ziel ist es, gemeinsame Entscheidungsprozesse zu unterstützen und eine patientenzentrierte und personalisierte Behandlungsstrategie stringent zu implementieren, um so die Morbidität und Mortalität jedes einzelnen Patienten zu reduzieren und die Lebensqualität zu verbessern.

Korrespondenzadresse



Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx
 Medizinische Klinik I – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Uniklinik RTWH Aachen
 Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, Deutschland
 nmarx@ukaachen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Marx wird unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (TRR 219; Project-ID 322900939 [M03, M05]). NM hat Vorträge gehalten für Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Lilly, Novo Nordisk; NM hat Forschungsprojekte durchgeführt, die von Boehringer Ingelheim unterstützt wurden, und als Berater für Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Novo Nordisk fungiert. Sämtliche Honorare sind an die Uniklinik Aachen gegangen, und NM 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. D. Müller-Wieland hat Vorträge und Beratungen durchgeführt für Amarin, Amgen,

AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk und Sanofi. C. Espinola-Klein hat Vorträge und Beratungen durchgeführt für Amarin, Amgen, Abbott, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cordis, Daiichi-Sankyo, Novartis, Pfizer und Sanofi-Aventis. M. Halle hat Vortragshonorare erhalten von Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Pfizer und Sanofi-Aventis. A. Birkenhagen hat Vorträge gehalten für Apontis, Boehringer Ingelheim, BMS, Daiichi-Sankyo, Novartis und Pfizer. F. Mahfoud: Unterstützung durch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB TRR219, Project-ID 322900939) und Deutsche Herzziftung. Forschungsförderung an die Universität des Saarlandes: Ablative Solutions, Medtronic und ReCor Medical. Honorare und Beratertätigkeit: Ablative Solutions, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Inari, Medtronic, Merck, ReCor Medical, Servier und Terumo. H. Wienbergen hat Vorträge oder Beratungen durchgeführt für Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Novartis und Pfizer. HW hat Forschungsprojekte durchgeführt, die von Amgen, Novartis und Boehringer Ingelheim unterstützt wurden. K. Schütt wird unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (TRR 219; Project-ID 322900939 [C07]). KS hat Vorträge gehalten für Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Novartis, OmniaMed. KS hat als Berater für Amgen; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim und Novo Nordisk fungiert. P. Diemert hat Vorträge und Beratungen durchgeführt für Amarin, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo und Novartis.

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

Literatur

1. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B et al (2022) Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 43:474–484
2. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al (2021) Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 385:1451–1461
3. 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
4. Anonymous (2023) SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 44:2544–2556
5. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al (2020) Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 383:2219–2229
6. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B et al (2021) Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 384:129–139
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al (2020) 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 41:255–323

8. Filippatos G, Butler J, Farmakis D et al (2022) Empagliflozin for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction with and without diabetes. *Circulation* 146:676–686
9. 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* 394:121–130
10. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J et al (2021) Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 385:896–907
11. 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* 392:1519–1529
12. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al (2017) Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:1228–1239
13. 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
14. Marso SP, Bain SC, Consoi A et al (2016) Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:1834–1844
15. 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
16. Marx N, Federici M, Schütt K et al (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 44:4043–4140
17. Mcguire DK, Shih WJ, Cosentino F et al (2021) Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 6:148–158
18. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al (2019) Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 381:1995–2008
19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al (2017) Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:644–657
20. Packer M, Anker SD, Butler J et al (2020) Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 383:1413–1424
21. 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
22. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al (2015) Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 373:2247–2257
23. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R et al (2021) Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 385:2252–2263
24. Sattar N, Lee MM, Kristensen SL et al (2021) Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9:653–662
25. Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B et al (2022) Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 387:1089–1098
26. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL et al (2022) SGLT-2 inhibitors in patients with heart

- failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 400:757–767
27. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al (2019) Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 380:347–357
 28. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ et al (2020) SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 396:819–829
 29. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:2117–2128
 30. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca B, Sattar N; ESC Scientific Document Group (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 44:4043–4140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Comments on the guidelines (2023) of the ESC on the management of cardiovascular diseases in patients with diabetes

Patients with diabetes mellitus exhibit an increased risk for the development of cardiovascular diseases and the presence of both comorbidities has a major impact not only on the prognosis but also the implementation of evidence-based treatment to reduce the cardiovascular risk. The new 2023 guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) provide firm evidence-based recommendations for the management of cardiovascular diseases in patients with diabetes. The most relevant aspects of these guidelines are summarized in the following overview article.

Keywords

Diabetes mellitus · Cardiovascular disease · Heart failure · Kidney failure

MED UPDATE SEMINARE

2025

Cardio Update 2025

20. DGK-Kardiologie-Update-Seminar

14.–15. Februar 2025

Berlin und Livestream

14.–15. März 2025

Mainz und Livestream

Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Michael Böhm, Homburg

Prof. Dr. Stephan Achenbach, Erlangen

Prof. Dr. Ulrich Laufs, Leipzig

Prof. Dr. Thorsten Lewalter, München

Unter der Schirmherrschaft der DGK, DGIM

www.cardio-update.com

Auskunft für alle Update-Seminare:

MedUpdate GmbH

www.med-update.com

Tel.: 0611 - 736580

info@med-update.com



medupdate