

# Kardiovaskuläres Risikomanagement bei Typ-2-Diabetes 2020

S. Jacob, T. Forst

Die Fallzahlen für Typ-2-Diabetes nehmen weltweit erheblich zu. Die Krankheit tritt bei immer jüngeren Patienten auf und ist mit einer deutlich erhöhten vaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert [1–4].

## HbA1c-Epidemiologie und Intervention

Während in der Epidemiologie klare Zusammenhänge zwischen dem aktuellen oder über Jahre gemittelten Messwert für Hämoglobin A1c (HbA1c) und den einzelnen vaskulären Komplikationen gesehen wird, haben Interventionsstudien, die den HbA1c deutlich senkten bzw. sogar normalisierten, keine Vorteile für die Morbidität und Mortalität von makrovaskulären Erkrankungen gebracht – im Gegenteil, die ACCORD-Studie zeigte sogar eine erhöhte Sterblichkeit in der intensiviert behandelten Gruppe [5].

### Gibt es einen Legacy-Effekt?

Die prospektiv geplanten Nachbeobachtungen der großen Studien

ADVANCE, ACCORD und VADT ergaben – im Gegensatz zur UKPDS – keinen Hinweis darauf, dass es einer längeren (Nach-)Beobachtungszeit bedarf, um den langfristigen Vorteil einer strengen Blutzuckersenkung zu zeigen (► Tab. 1). Dieser sog. „Legacy-Effekt“ konnte demnach in prospektiven Beobachtungen nicht nachgewiesen werden [5].

### Warum keine kardiovaskuläre Risikoreduktion trotz besserem HbA1c?

Bei der Ursachensuche für den ausbleibenden Erfolg der glukosenenkenden Intervention bezüglich Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisse wurden verschiedene Faktoren genannt, unter anderem die zu späte, konsequente Glukose-Einstellung, die Förderung einer Gewichtszunahme als Nebenwirkung der Therapie und vor allem die Verstärkung von Hypoglykämien durch die Intensivierung der glukosenenkenden Therapie mit Insulin und Sulfonylharnstoffen [5].

Ein weiterer wichtiger Punkt könnte das Nicht-Beachten begleitender Risikofaktoren sein; bei über 80 % der Menschen mit Typ-2-Diabetes liegen gleichzeitig weitere Risikofaktoren vor: d. h. die arterielle Hypertonie, die Fettstoffwechselstörung, das Übergewicht und die chronischen Entzündungen, die mit der (viszeralen) Adipositas assoziiert sind und die beim Risikomanagement beachtet werden müssen [6].

### Studien zeigen: Multiples Risikofaktoren-Management zahlt sich aus

Wie aus der kleinen STENO-2-Studie deutlich wurde, lohnt es sich ein konsequentes, breites, vaskuläres Risikomanagement durchzuführen: die intensiviert Behandelten hatten sowohl während der Studie als auch in der Nachbeobachtungsphase eine deutliche geringere vaskuläre Morbidität und Mortalität [7].

Diese Beobachtungen werden auch aus Registerdaten gestützt, zuletzt in dem großen schwedischen Nationalregister [6], dort wurde deutlich, dass Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 bei guter Kontrolle der Risikofaktoren (Blutdruck, Lipoproteine niedriger Dichte, HbA1c, Nikotinkarenz und keine Mikroalbuminurie) eine ähnliche Lebenserwartung wie Menschen ohne Diabetes haben [8].

Leider ist jedoch die Versorgungsrealität eine andere: mehrere Studien zeigen, dass gerade bei Hochrisikopatienten (z. B. in der Sekundärprävention) ein unzureichendes Risikomanagement erfolgt und die von den Fachgesellschaften emp-

	HbA1c-Differenz	Dauer der Intervention	F/up Jahre	HR	P	LEGACY-Effekt?
<b>ACCORDION</b>	0,9 %	3,7	9,7			
MACE				0,95	0,3	NO
Kardiovaskul. Tod				1,2	0,02	NO
<b>ADVANCE-ON</b>	0,7 %	5,0				
MACE			12,5	1,0	0,93	NO
Kardiovaskul. Tod				0,97	0,6	NO
<b>VADT-F</b>	1,5 %	5,6	15+			
MACE				0,91	0,2	NO
Kardiovaskul. Tod				0,94	0,6	NO

**Tab. 1:** LEGACY für makrovaskuläre Ereignisse (MACE und kardiovaskulärer Tod). Es zeigt sich kein Hinweis auf einen „Legacy-Effekt“ in drei prospektiv geplanten Nachbeobachtungen.

fohlenen Zielwerte nicht erreicht werden: dies hat gerade die EUROASPIRE-Studie ergeben [9].

### Glukosesenkung: Endlich erfreuliche Studienergebnisse

Von der FDA wurde ab 2008 die Durchführung von kardiovaskulären Sicherheits-/ Endpunktstudien gefordert, was mehrere große Placebo-kontrollierte-Studien in jeder neuen Substanzklasse nach sich zog. Hierbei wurde die neue Diabetes-Medikationen im Vergleich zur konventionellen Standardtherapie – meist bei Hochrisikopatienten – untersucht [1–4].

Diese Studien, die primär auf Nachweis einer Sicherheit (*non-inferiority*) ausgelegt waren, ergaben teilweise sensationelle Überraschungen: SGLT-2-Hemmer (*sodium dependent glucose co-transporter 2*) reduzieren nicht nur den 3-Punkt-MACE (*major adverse cardiac event*) (kardiovaskulär Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall), sondern auch renale und vor allen Dingen kardiale Komplikationen, wie die Hospitalisierung für Herzinsuffizienz [1–5]. Viele der GLP-1-Rezeptoragonisten (*Glucagon-like Peptide 1*) verbessern ebenso MACE und die Mikroalbuminurie [1–5] (► Abb. 1).

**Das Besondere dieser kardiovaskulären Sicherheits-Studien:** Diese Vorteile wurden in sehr kurzer Zeit bei sehr kranken und sehr gut kardiovaskulär-therapierten Patienten gesehen!

### Sicherheit auch bei anderen Glukose-Senkern gezeigt

In den CVOT (*Cardiovascular Outcome Trial*) haben sich die Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer (DPP-4) als sicher erwiesen, während die Basalinsuline Degludec und Glargin in einer direkten Vergleichsstudie auch keine Unterschiede bzgl. der kardiovaskulären Sicherheit zeigten



**Abb. 1:** Glukosesenkende Therapie und deren Effekte auf MACE (nach [1–5]): grün: Endpunkt-Studien belegen Überlegenheit; orange: Endpunkt-Studien belegen Sicherheit; rot: Keine Studien vorhanden, Sicherheit unklar.

(► Abb. 1). Glimepirid war in der CAROLINA-Studie dem Linagliptin vergleichbar [2].

Alle anderen Medikamente haben bisher meist nur metabolische (d. h. zuckersenkende) Wirkung bewiesen (Ausnahme Pioglitazon), aber – bis heute – keine großen randomisierten kontrollierten, kardiovaskulären Endpunkt-Studien vorgelegt, weder zur Effektivität, oder gar Überlegenheit oder zur kardiovaskulären Sicherheit. Daher ist deren Sicherheit strenggenommen nicht gezeigt [5]!

Somit bleiben die Medikamente, die keine CVOT vorweisen können, auch wenn sie seit Jahren genutzt werden, bis heute ohne Nachweis einer kardiovaskulären Sicherheit. Dies gilt vor allem für die Sicherheit beim Einsatz bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten, wie den Patienten in der Sekundärprävention. Demzufolge sind heute nur einige Medikamente evidenzbasiert mit einer besseren kardiovaskulären Prognose assoziiert (► Abb. 1).

### Welche Mechanismen sind für die Prognoseverbesserung verantwortlich?

Die in den Studien nachgewiesenen Verbesserungen der Prognose, MACE, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder renale Komplikationen

lassen sich nicht einfach durch die Verbesserung der Hyperglykämie und damit der Reduktion des HbA1c erklären; auch nicht durch andere „weiche“ Endpunkte wie beispielsweise eine zusätzliche Blutdrucksenkung, Gewichtsreduktion oder Änderung der Lipide [5]. Zudem hatte die geringere Anzahl an Hypoglykämien in den Studien keinen wesentlichen Einfluss auf den Studienausgang [5].

### Glukose-unabhängige Mechanismen?

Die DAPA-HF-Studie [10] bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (EF) zeigte einen ausgeprägten Effekt des SGLT-2-Hemmers Dapagliflozin auf die Prognose: das Spannende dabei ist, dass diese sehr positiven Effekte auch bei Nichtdiabetikern gesehen wurden.

Das deutet an, dass wahrscheinlich andere, Glukose-unabhängige, Mechanismen wesentlich beteiligt sein müssen. Dies wird momentan mit Hochdruck erforscht, es gibt bisher viele Hypothesen und experimentelle Hinweise auf vorteilhafte direkte Effekte der Substanzen. Mit großer Spannung werden daher auch die Ergebnisse der SELECT-Studie mit fast 17.500 Teilnehmern erwartet: in dieser Studie werden Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko (z. B. MI etc.) aber ohne Diabetes mellitus

Typ 2 wöchentlich einmal mit Semaglutid subkutan versus Placebo behandelt und bzgl. MACE untersucht [11].

### Paradigmenwechsel in den Empfehlungen der Fachgesellschaften

Während bis 2008 die reine HbA1c-Senkung im Vordergrund stand („so tief, so normal wie möglich“; [12]), wurde nach Veröffentlichung von ADVANCE, ACCORD und VADT in den Konsensus-Empfehlungen der ADA/EASD 2015 ein Absenken mit „Sicherheit“ gefordert: HbA1c-Senkung soweit wie sicher möglich ist, d. h. ohne Beeinflussung des Gewichtsmanagements und ohne Gefährdung durch die Hypoglykämie [13]. Ab 2018 wurden dann in den Empfehlungen die positiven Daten der Endpunktstudien aufgenommen und der Paradigmenwechsel eingeleitet [1–3] (► Abb. 2).

Durch die positive Datenlage bezüglich der kardiovaskulären Prognose steht nun eine andere Strategie in den Empfehlungen: das Ziel der Intervention ist nicht (mehr nur) die Reduktion des HbA1cs, sondern die Reduktion der (kardio-) vaskulären Komplikationen. Dabei werden zusätzlich der Reduktion der Hospitalisierung für Herzinsuffizienz und der Verbesserung/ bzw. dem Erhalt der Nierenfunktion immer mehr Beachtung geschenkt [1–3].

Patienten, welche eine kardiovaskuläre Erkrankung, eine Herzinsuffizienz oder eine renale Einschränkung haben, sollten – unabhängig vom HbA1c – eine der Prognose verbesserten Strategien verordnet bekommen [1–3]. Dabei gilt, dass sowohl GLP-1 als auch SGLT-2-Hemmer positive Effekte haben, wobei die SGLT-2-Hemmer bei Menschen mit Herzinsuffizienz und renalen Einschränkungen bevorzugt werden, dagegen punkten die GLP-1-

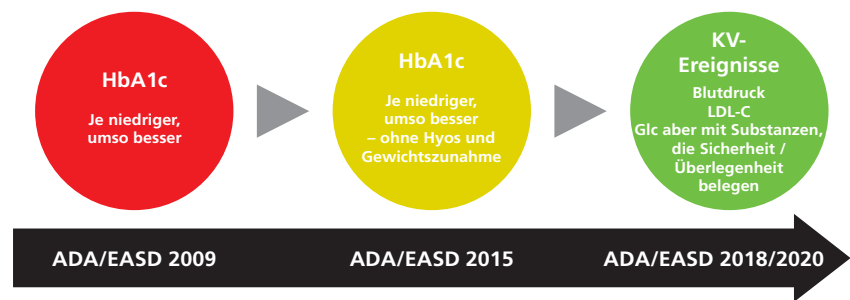


Abb. 2: Diabetes-Management im Laufe der Zeit: Empfehlungen der Fachgesellschaften (nach [1–3, 12, 13])

Rezeptoragonisten eher bei arteriosklerotischen Erkrankungen [2, 3].

Dennoch sollten beide – im Falle einer Therapieeskalation (wegen HbA1c) – am besten miteinander kombiniert werden, da sie die einzigen Substanzen mit einem guten Sicherheitsprofil und nachgewiesener Überlegenheit bei Hochrisikopatienten sind [5]. In einigen der Studien sind größere Subgruppen in der Primärprävention mit untersucht worden, auch hier fanden sich positive Effekte (z. B. HHF bei SGLT-2-H) und Reduktion von Schlaganfall und MACE (z. B. bei GLP-1RA). Daher wird auch heute empfohlen, Menschen in der Primärprävention auch diese Substanzen bevorzugt zu verordnen [2].

### Konsequenzen für die tägliche Praxis

Die Auswahl der glukosesenkenden Therapie sollte aufgrund verschiedenen Kriterien erfolgen: früher vor allem zur Beachtung von Interaktionen (z. B. mit Lebensstiländerungen), Effekten auf andere Risikofaktoren, Stärke der HbA1c-Senkung und heute vor allem aufgrund der nachgewiesenen Effekte auf die kardiovaskuläre Prognose (MACE).

In ►Tabelle 2 (S. 44) wird deutlich, dass es relativ wenige glukosesenkende Medikamente gibt, die aufgrund ihrer günstigen Eigenschaf-

ten besonders geeignet sind, das kardiovaskuläre Risiko und damit die Prognose zu verbessern.

### Sollten diese Medikamente Standardmedikamente auch bei Kardiologen werden?

Die Verbesserung der Prognose durch GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT-2-Hemmer haben auch bei Kardiologen zu einer Euphorie geführt, da diese Medikamente zusätzlich zur kardiovaskulären Standardmedikation noch einmal in der Lage waren, die Ereignisse zu reduzieren.

SGLT-2-Hemmer haben sogar bei **Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Diabetes** eine Verbesserung der Prognose gebracht: da dies in der DAPA-HF-Studie auch bei Nichtdiabetikern eindrücklich gesehen wurde hat die FDA in den USA mittlerweile hierfür eine Zulassung, nämlich zur Behandlung der Herzinsuffizienz unabhängig von einem Diabetes mellitus gegeben [14].

Kritiker meinen, dass diese Medikamente primär als kardial protektive Medikamente zum Einsatz kommen sollten und nicht wegen der Blutzuckersenkung. Daher ist auch die von allen Fachgesellschaften gestellte Forderung einer Verordnung dieser prognoseverbessernden Medikamente **unabhängig** vom HbA1c sehr gut nachzuvollziehen [1–3].

Effects	Met	SU	Acarb	TZD	DPP4i	SGLT2i	GLP1RA	Basal Ins	Mealtime Insulin	IIT
Diät	+	---	+	+	+	+	+	(-)	-	-
Bewegung	+	---	+	+	+	+	+	(-)	-	-
Gewicht	(+)	(--)	=	---	=	+++	+++	--	--	--
Blutdruck	(+)	(?) &	(+)	(?) &	(?)	++	++	(?) &	(?) &	(?) &
Lipide	(?)	(?) &	pp lipids	(?) &	(?)	pp lipids	pp lipids	(?) &	(?) &	(?) &
Inflam- mation	(?)	(?) &	(?)	++	(?)	+	+	(?) &	(?) &	(?) &
MACE	n/a	n/a	n/a	=/++	=	+++	+++	n/a	n/a	n/a

& Sekundär Effekte (z. B. durch Gewicht) modifiziert nach ADA/EASD Consensus Report Davies; MJ et al. Diabetologia 2018; 61(12): 2461–98.

Tab. 2: Effekte einer glukosesenkenden Therapie auf kardio-metabolische Risikofaktoren und kardiovaskuläre Ereignisse (= MACE).

### Riesenkluft zwischen Evidenz und Umsetzung im Alltag

Bisherige Registerdaten geben ein relativ düsteres Bild: der Einsatz der neuen Substanzen bei Menschen in der Sekundärprävention liegt bei weniger als 10 %, d. h. die Empfehlungen werden nur sehr zögerlich umgesetzt [15].

**Das Dilemma:** Die Umsetzung der Studien in der Praxis erfordert interdisziplinäre Zusammenarbeit.

### Brauchen wir kardio-metabolische Spezialisten?

Die neuen Therapie-Möglichkeiten werden in der Praxis noch zu wenig eingesetzt – vielleicht auch deswegen, weil es dem Kardiologen fremd ist, sich in das metabolische Management einzudenken, während der Endokrinologe/Diabetologe zu wenig vaskulär orientiert ist. Zunehmend wird eine „verbindende“ Spezialisierung gefordert, einerseits mit vaskulär/ kardiologischer, andererseits auch mit stoffwechselfokussierter (= metabolisch) Ausbildung. Idealerweise arbeiten diese mit den vaskulären Spezialisten (Kardiologen, aber auch Neurologen und Nephrologen) und den Stoffwechselexperten sowie den Hausärzten zusammen und

### Zusammenfassung

Die deutliche erhöhte kardiometabolische Morbidität und Mortalität bei Typ-2-Diabetes erfordert ein breites Risikomanagement, die alleinige Blutzuckersenkung verbessert die Prognose nicht. Neueste kardiovaskuläre Studien zeigen einen erheblichen Vorteil der neuen Substanz-Klassen der SGLT2-Hemmer und der GLP-1-Rezeptoragonisten auf die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mellitus. Die Empfehlungen der Fachgesellschaften wurden entsprechend angepasst und sehen als oberstes Therapie-Ziel die Reduktion des kardiovaskulären Risiko: daher sollen die prognoseverbessernden Medikamente auch unabhängig vom HbA1c eingesetzt werden. Ein breites multimodales Risikomanagement inklusive evidenzbasierter glukosesenkender Therapie ist die Anforderung für ein gutes Diabetesmanagement 2020!

#### Schlüsselwörter:

Typ-2-Diabetes, HbA1c, glukosesenkende Therapie, SGLT-2-Hemmer, GLP-1-Rezeptorantagonisten, kardiovaskuläre Prävention

koordinieren auch das evidenzbasierte kardiometabolische-Risikomanagement [16, 17]. Diese neue Disziplin wird aktuell in den USA als „neuer“ Facharzt etabliert.

#### Literatur:

1. Davies MJ et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018; 61: 2461–2498
2. Buse JB et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type

2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2020; 43: 487–493

3. Cosentino F et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2019 Aug 31. doi: 10.1093
4. Forst T, Jacob S. ESC/EASD Guidelines 2019: was muss man wissen? Kompendium Diabetes 2020; 14–18
5. Jacob S. Welche Zielwerte sind bei Typ-2-Diabetes relevant? MMW Fortschritte der Medizin 2019; 19(161): 37–41

6. Eeg-Olofsson K et al. Considerably decreased risk of cardiovascular disease with combined reductions in HbA1c, blood pressure and blood lipids in type 2 diabetes: Report from the Swedish National Diabetes Register. *Diab Vasc Dis Res* 2016 Jul; 13(4): 268–77
7. Gaede P et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(6): 580–91
8. Rawshani A et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018 Aug 16; 379(7): 633–644
9. Kotseva K et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26(8): 824–835
10. McMurray JJV et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Sep 19. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
11. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574597>
12. Nathan DM et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* Jan 2009; 32(1): 193–203
13. Inzucchi SE et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140–149
14. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure>
15. Arnold SV et al. Use of Guideline-Recommended Risk Reduction Strategies Among Patients With Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation* 2019; 140: 618–20
16. Eckel RH, Blaha MJ. Cardiometabolic Medicine: A Call for a New Subspecialty Training Track in Internal Medicine. *AM J Med* 2019; 132(7): 788–790
17. Krentz AJ, Jacob S. Cardiometabolic medicine: time to recognize a new clinical specialty? *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism* 2019; 8: 47–48

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. Stephan Jacob  
Vorstandsmitglied der Arbeitsgruppe  
Diabetes und Herz der DDG  
Praxis für Prävention und Therapie  
Brombeerweg 6  
78048 Villingen-Schwenningen  
[www.praxis-jacob-vs.de](http://www.praxis-jacob-vs.de)



Prof. Dr. med.  
Stephan Jacob



Prof. Dr. med.  
Thomas Forst



## Patientengespräche erfolgreich führen

Die Medizin ist ein gemischter Diskurs verschiedener Wissenschaftsdisziplinen. In allen Hinsichten sind diese kommunikativer Disziplin und Heilkunst, bei denen das Gespräch mit Patienten, Angehörigen und anderen Heilberufen als Basis der ärztlichen Tätigkeit gilt.

Dieses Buch reflektiert diesen Sachverhalt und führt in die verschiedenen Dimensionen ärztlicher Kommunikation ein. Dabei werden neben fachspezifischen Besonderheiten u. a. folgende kommunikative Grundsituationen berücksichtigt: Anamnese, Aufklärungsgespräch, Risikokommunikation, Überbringung schlechter Nachrichten, das Gespräch am Lebensende eines Patienten, Kultur- und Gender-sensibilität, Gespräch in Zeiten von E-Health.

Zusammengefasst bietet Ihnen dieses Buch Möglichkeiten zur Reflexion der eigenen Gesprächsführung sowie Anregungen für Ihre praktische Tätigkeit.

**Besuchen Sie unseren Onlineshop unter [www.medizin.ml-buchverlag.de](http://www.medizin.ml-buchverlag.de)**

Mediengruppe Oberfranken –  
Fachverlage GmbH & Co. KG  
E.-C.-Baumann-Str. 5 · 95326 Kulmbach

Tel. 09221 / 949-389  
Fax 09221 / 949-377  
[kundenservice@mgo-fachverlage.de](mailto:kundenservice@mgo-fachverlage.de)



Thorsten Langer · Martin W. Schnell (Hrsg.)  
**Grundlagen der Arzt-Patient-Interaktion**  
1. Auflage 2020, Hardcover, 332 Seiten,  
ISBN 978-3-96474-192-9  
**39,95 Euro**