

## Mit Diabetestherapie die Herzinsuffizienz verbessern?

# Die Komorbidität zu behandeln, ist empfohlen

**Verschiedene SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Analoga können gemäss Datenlage kardiovaskuläre Outcomes verbessern. Ob dies auch für die Herzinsuffizienz gilt, kann trotz Hinweisen in diese Richtung nur vermutet werden. Warum dies so ist und was zu tun ist, erklärte Prof. Stefan Anker, Kardiologie, Charité Berlin, am EASD-Kongress in Lissabon.**

Patienten mit chronischen Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz haben oft auch verschiedenste Komorbiditäten wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes, Schlafapnoe, COPD, Depression, Anämie und Eisenmangel, Leber-, Nieren- und Darmdysfunktion. Typ-2-Diabetes als eine dieser Begleiterkrankungen bildet mit der Herzinsuffizienz zusammen eine wahrhaft gefährliche Liaison. Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz haben, verglichen mit Diabetikern ohne Herzinsuffizienz, eine zehnfach erhöhte Mortalitätsrate (1). Diese Kombination ist verbreitet: In den Registern liege die Prävalenz von Typ-2-Diabetes bei Herzinsuffizienzpatienten bei durchschnittlich 30 Prozent, so Anker. Weil die Prävalenz beider Erkrankungen in den westlichen Ländern wie auch in Asien stetig steigt, wird sich auch die Anzahl Patienten mit beiden Erkrankungen in den nächsten Jahren exponentiell vergrössern. Herzinsuffiziente Patienten mit und ohne Typ-2-Diabetes unterscheiden sich klinisch und brauchen gemäss Anker unterschiedliche therapeutische Ansätze.

### Komorbidität behandeln ist sinnvoll

Ein Konzept aus der Sicht der Kardiologie ist deshalb, die Subgruppen zu behandeln. Das heisst, in Studien zu untersuchen, ob die Behandlung der Komorbidität zu einer Verbesserung der Herzinsuffizienz führt. Viele bisherige Studien mit neueren glukosesenkenden Präparaten zeigten bis auf einige Vertreter der SGLT-2-Hemmer- und GLP-1-Analoga-Klassen keinen Einfluss auf kardiovaskuläre Outcomes. «Unglücklicherweise war aber die Herzinsuffizienz keiner der vordefinierten kardiovaskulären Endpunkte, sonst hätte es vermutlich mehr Erfolgsmeldungen gegeben», bedauert Anker.

SGLT-2-Hemmer senken den Blutzucker über die verminderte Reabsorption der Glukose in der Niere und eine in der Folge erhöhte Glukoseausscheidung über den Urin. Das führt als Nebeneffekt zu einer Gewichtsreduktion und einer Blutdrucksenkung ohne Erhöhung der Herzfrequenz. «Manche sagen, die SGLT-2-Hemmer wären eine Art Diuretika. Das kann man so sehen, doch bleibt dieser diuretische Effekt gänzlich ohne neurohormonale Aktivierung, was zu den beobachteten kardiovaskulären Wirkungen führt.»

In der CANVAS-Studie führte der SGLT-2-Hemmer Canagliflozin, verglichen mit Placebo, zu einer signifikanten Reduktion des primären Endpunktes (Hazard Ratio 0,86), der aus dem Trio kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Hirnschlag (3P-MACE) bestand (2). Die Reduktion der Gesamtmortalität erreichte dagegen keine statistische Signifikanz, ebensowenig wie die Reduktion des kardiovaskulären Tods für sich allein (2). «Schaut man sich aber die nicht signifikante Reduktion der Gesamtmortalität von 13 Prozent trotzdem noch näher an, wird ein Rückgang der Hospitalisierungen infolge Herzinsuffizienz von 37 Prozent sichtbar. Leider war auch in dieser Studie Herzinsuffizienz keine vordefinierte Subgruppe, was sich mit den nächsten Studien ändern wird.» Auch bei der EMPAREG-OUTCOME-Studie, die für Empagliflozin eine signifikant positive Wirkung bei den kardiovaskulären Endpunkten inklusive Gesamtmortalität belegte (3), war Herzinsuffizienz bei den vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen als Einschlusskriterium nicht separat erwähnt. Hospitalisationen infolge Herzinsuffizienz seien zwar als sekundärer Endpunkt definiert und auch signifikant reduziert worden, doch habe man weder NYHA-Klassen noch Auswurfractionen oder Natrium- sowie BNP-Werte erhoben, so Anker.

Wenn die Hospitalisationsrate bei Herzinsuffizienz reduziert sei, heisst das nicht, dass die Substanz bei Herzinsuffizienz wirke, sondern nur, dass einer künftigen Herzinsuffizienz vorgebeugt werde. Das bedeute allerdings, dass die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei Typ-2-Diabetes vermeidbar sei, erklärt der Experte.

### KURZ & BÜNDIG

- ▶ Die Kombination Typ-2-Diabetes und Herzinsuffizienz hat eine hohe Mortalität.
- ▶ Gewisse SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Analoga können verschiedene kardiovaskuläre Outcomes verbessern.
- ▶ Die Wirkung von SGLT-2-Hemmern auf die Herzinsuffizienz ist in klinischen Studien noch nicht hinreichend belegt und wird zurzeit in klinischen Studien untersucht.

Auch GLP-1-Agonisten wie Liraglutid in der LEADER-Studie (4) und das noch nicht zugelassene Semaglutid in der SUSTAIN-6-Studie bewirken eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen (5). In Bezug auf die Herzinsuffizienz sind SGLT-2-Hemmer gemäss Anker den GLP-1-Analoga jedoch überlegen.

## Behandlung eines Diabetikers mit Herzinsuffizienz

Laut den gemeinsamen Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) für Typ-2-Diabetiker mit kardiovaskulärer Erkrankung aus dem Jahr 2013 soll ein Typ-2-Diabetiker mit Herzinsuffizienz wie ein Herzinsuffizienter behandelt werden: Mit ACE-Hemmern, Sartanen, Betablockern, Aldosteronantagonisten oder Ivabradin plus Metformin sei man auf der sicheren Seite (6). Die ESC-Guideline von 2016 für die Behandlung von Herzinsuffizienten empfiehlt dagegen den Einsatz von Empagliflozin bei Typ-2-Diabetikern, um eine Herzinsuffizienzentwicklung zu vermeiden oder zu verzögern (7).

## Grosse Herzinsuffizienzstudien aufgeleitet

Zur Verbesserung der Herzinsuffizienztherapie sind nun verschiedene grosse Studien mit Antidiabetika im Gange. Eine davon untersucht die Frage nach der Reduktion von Morbidität und Mortalität unter Dapagliflozin bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit und ohne Typ-2-Diabetes. Die DAPA-HF-Studie umfasst 4500 Teilnehmer, als primäre Endpunkte sind kardiovaskulärer Tod und Herzinsuffizienzhospitalisierung definiert. Die Studie EMPEROR-Reduced untersucht dasselbe mit Empagliflozin bei 2850

Herzinsuffizienzpatienten mit reduzierter Auswurfraction (HFrEF) (LVEF  $\leq$  40%) und die Studie EMPEROR-Preserved bei 4126 Herzinsuffizienzpatienten mit erhaltener Auswurfraction (HFpEF) (LVEF  $<$  40%).

Mit diesen Studien erhofft man sich Antworten auf die Frage, ob eine SGLT-2-Hemmer-Therapie explizit eine bestehende Herzinsuffizienz verbessert. Und wenn ja, bei welcher Art von Herzinsuffizienz, HFrEF oder HFpEF oder bei beiden? Der Vergleich wird zwischen der zurzeit bestmöglichen Standardtherapie bei Herzinsuffizienz plus SGLT-2-Hemmer oder Placebo gezogen, die Resultate beider Studien werden 2019/20 erwartet. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Heart failure in diabetes», präsentiert am EASD-Kongress 2017, 11. bis 15. September in Lissabon.

Referenzen:

1. Bertoni AG et al.: Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 699–703.
2. Neal B et al.: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657.
3. Zinman B et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
4. Marso SP et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.
5. Marso SP et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844.
6. Ryden L et al.: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013; 34: 3035–3087.
7. Ponikowski P et al.: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.