

## Herzinsuffizienztherapie bei gleichzeitigem Diabetes und COPD

# Tipps von den Herzexperten

**Je nach Begleiterkrankung ist die Therapie der Herzinsuffizienz ganz anders zu planen. Bei gleichzeitiger COPD stellt sich die Frage, ob Betablocker überhaupt verabreicht werden sollen, und bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction mit Diabetes scheinen gewisse Antidiabetika die Situation sogar zu verbessern, wie am SGAIM zu erfahren war.**



Foto: vh

PD Dr. Tobias Traupe

Herzinsuffizienz mit gleichzeitiger chronischer Lungenerkrankung kommt relativ häufig vor. Bei beiden Erkrankungen ist das Risiko erhöht, die jeweils andere Erkrankung auch zu entwickeln. Beide zusammen haben eine erhöhte Morbidität, längere Hospitalisationsdauer, Unterversorgung mit evidenzbasierter Therapie sowie erhöhte Mortalität zur Folge, erklärte Dr. Julien Regamey, Kardiologie, CHUV Lausanne, am SGAIM-Kongress in Basel. Gemeinsam ist beiden Erkrankungen eine systemisches Entzündungsgeschehen durch erhöhte Zytokine, Interleukine, Akutphaseproteine wie CRP, das zur Progression der Atherosklerose und ischämischer Herzerkrankung führt. Jede Abnahme des forcierten Einsekundenvolumens (FEV<sub>1</sub>) um 10 Prozent erhöht die kardiologische Mortalität um 28 Prozent (1).



Foto: vh

Dr. Julien Regamey

### Das Betablockerdilemma

Bei der Therapie entsteht ein Dilemma. Die Herzinsuffizienz verlangt nach dem Einsatz

von Betablockern, COPD nach Betaagonisten. Was ist zu tun?

Beim Einsatz von Betablockern besteht theoretisch das Risiko, dass die Wirkung des Notfall-Betaagonisten bei einer COPD-Exazerbation weniger wirksam sein könnte, ebenso

von langwirksamen Betaagonisten (LABA), erklärt Regamey. Andererseits reduzieren Betablocker auch die systemische Entzündung und hemmen die kardiale Stimulation durch Betaagonisten (2).

Ein möglicher Weg aus dem Dilemma ist die Wahl eines möglichst kardioselektiven Betablockers. Nebivolol und Bisoprolol weisen die grösste Beta-1-Selektivität auf, Carvedilol die geringste. Eine Metaanalyse mit Studien, die kardioselektive mit nicht kardioselektiven Betablockern verglich, zeigte allerdings keinen «Schaden» in der Carvedilolgruppe, jedoch eine FEV<sub>1</sub>-Verbesserung in der Bisoprololgruppe (3). Eine weitere Studie untersuchte die Sicherheit von Betablockern bei COPD. Knapp 6000 durchschnittlich 69-jährige Patienten mit COPD (GOLD 2–3), die unter Betablockern standen, wurden während 4,3 Jahren nachverfolgt. 88 Prozent der Betablocker waren kardioselektiv. Es zeigte sich eine Mortalitätsreduktion von 22 Prozent im Vergleich zu Kontrollen, die nur inhalative kurzwirksame Betaagonisten erhielten. In der Betablockerguppe waren zudem die Rate von COPD-bedingten Hospitalisationen und der Verbrauch von oralen Kortikosteroiden tiefer. Die Lungenfunktion war durch die Betablockergabe nicht beeinträchtigt (4). Ob der Einsatz von Betablockern bei COPD Exazerbationen Vorschub leistet, beantwortete eine holländische Beobachtungsstudie mit 2230 COPD-Patienten aus 23 Hausarztpraxen unter Betablockern. Innerhalb der Follow-up-Zeit von 7,2 Jahren betrug die Hazard-Ratio (HR) von Betablockern für Mortalität 0,7 und jene für Exazerbationen 0,73. Eine Behandlung mit Betablockern kann demnach das Risiko für Exazerbationen sowie Mortalität reduzieren (5). In einer weiteren Studie konnte zwar auch ein positiver Effekt auf Exazerbationen gezeigt werden, aber auf die Mortalität hatten die Betablocker keinen Einfluss (6). Das bedeutet laut Regamey, dass der Einsatz von Betablockern bei COPD-Patienten einen Vorteil bringt und sicher ist.

### Betablocker bei Exazerbationen absetzen?

Bei infolge akuter Exazerbationen hospitalisierten COPD-Patienten mit Herzinsuffizienz, ischämischer Herzkrankheit oder Hypertonie (n = 35 082) scheint der kardioselektive Betablockereinsatz gemäss einer retrospektiven Kohortenstudie

## KURZ & BÜNDIG

- ▶ COPD ist keine Kontraindikation für Betablocker.
- ▶ Bei Hospitalisationen infolge COPD-Exazerbationen Betablocker nicht absetzen.
- ▶ HFpEF scheint ein Syndrom mit verschiedenen Phänotypen zu sein.
- ▶ Beim Phänotyp HFpEF mit Typ-2-Diabetes scheinen SGLT2-Hemmer die HF-Progression bremsen zu können.

ebenfalls unproblematisch zu sein. Weder die Spitalmortalität, noch die Rehospitalisationsrate innerhalb von 30 Tagen war erhöht; im Gegenteil, sie war sogar tiefer (7). Ein Betablocker sollte bei diesen Patienten demnach nicht abgesetzt werden, so Regamey.

Zudem weisen Daten aus Post-hoc-Analysen von randomisierten Studien mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurf-fraktion (HFpEF) oder Postinfarktpatienten bei Patienten, die zusätzlich an COPD litten und unter Betablockern standen, einen vorteilhaften Effekt auf die Mortalität hin (8, 9).

Die zitierten Studien sind zwar meist retrospektive oder Beobachtungsstudien und basieren nicht auf Lungenfunktions-test-Daten bei den COPD-Patienten, was die Evidenz etwas unsicher erscheinen lässt. Demgegenüber steht aber ein starker Nutzen durch einen Betablockereinsatz bei Herzinsuffizienz- und Postinfarktpatienten, fasst Regamey zusammen. Demnach ist COPD keine Kontraindikation für Betablocker, allerdings sollten kardiöselektive Vertreter eingesetzt werden.

### Haben Antidiabetika Einfluss auf Herzinsuffizienz?

Bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurf-fraktion (HFpEF) ist die Tatsache, dass keine Therapie wirklich hilft, sehr frustrierend, schreibt Brian R. Lindmann im Editorial von *Circulation* (10). Das legt die Annahme nahe, dass HFpEF im Gegensatz zu HFrEF, bei der verschiedene Medikamentenklassen wirken, vielleicht gar keine Erkrankung ist, sondern ein Syndrom, unter dessen Überbegriff verschiedene Phänotypen zu finden sind. Einer dieser Phänotypen könnte beispielsweise HFpEF mit gleichzeitigem Typ-2-Diabetes sein. Verschiedene Herzinsuffizienzstudien hatten Patienten mit einer Auswurf-fraktion (EF) von > 40 Prozent und mehr eingeschlossen und gezeigt, dass die Diabetiker unter ihnen ein doppelt so hohes Risiko für kardiovaskulären Tod und Hospitalisierung hatten. In einer neueren Analyse der Daten der vor Jahren durchgeführten I-PRESERVE-Studie, die damals den Nutzen von Irbesartan bei HFpEF getestet hatte, galt nun die Aufmerksamkeit den 27 Prozent Typ-2-Diabetikern, von denen ein Drittel mit Insulin behandelt wurde. Es zeigte sich, dass die Patienten mit Diabetes ein schlechteres Outcome hatten als jene ohne Diabetes und die Gefahr dafür unter Insulinbehandlung grösser war als unter anderen Antidiabetika (11). Egal, ob Diabetes mellitus bloss ein Zeichen für eine schwerere HFpEF ist oder dieser Phänotyp eine eigene Pathophysiologie hat – der Fokus muss neu ausgerichtet werden. Den Anfang hat die EMPA-REG-OUTCOME-Studie gemacht, die mit dem antidiabetischen SGLT2-Hemmer Empagliflozin bei Typ-2-Diabetikern nicht nur den Blutzucker gesenkt, sondern auch die kardiovaskuläre Mortalität, die Gesamtmortalität sowie die Rate der Hospitalisationen infolge Verschlechterung der HF gesenkt hat (12). In der Folge wurden die Studien mit Antidiabetika bezüglich Outcome von herzinsuffizienten Teilnehmern durchgescannt, berichtet PD Dr. Tobias Traupe, Kardiologie, Spital Tiefenau, Inselgruppe. Während Metformin und Insulin wenig Wirkung auf die HF-Progression haben, ist es bei den Sulfonylharnstoffen unklar. Glitazone sollten bei dieser Population dagegen vermieden werden und GLP-Analoga sowie DPP-4-Hemmer haben keinen Einfluss auf die Herzinsuffizienz, bis auf einen kleinen Progressionsanstieg unter dem DPP-4-

Hemmer Saxagliptin. Der GLP-1-Agonist zeigte kürzlich auch eine Reduktion der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität, nicht aber auf Hospitalisationen infolge HF-Verschlechterung (13).

Der Einfluss der verschiedenen SGLT2-Hemmer auf die Hospitalisierung oder den Tod infolge Herzinsuffizienz ist für Empagliflozin (HR: 0,65 bzw. 0,66), Canagliflozin (HR: 0,67 bzw. 0,78) wie auch für Dapagliflozin (HR: 0,61 bzw. 0,54) vorteilhaft, wie in einem Review zu dieser Fragestellung aus den verschiedenen Studien zusammengestellt ist (14). Es steht ausserdem die Frage im Raum, ob SGLT2-Hemmer HFpEF sogar zu verhindern vermögen. Dazu laufen Studien, die diese spannende Frage in nächster Zeit beantworten werden, so Traupe. ▲

### Valérie Herzog

Quelle: «Heart Failure», Gemeinsame Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie und der Schweizerischen Gesellschaft für Herzchirurgie. 7. Juni 2018 in Basel.

### Referenzen

- Hawkins NM et al.: Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J* 2013; 34: 2795–2803.
- Baker JG et al.:  $\beta$ -Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax* 2017; 72: 271–276.
- Puente-Maestu L et al.: Beta-blockers in patients with chronic obstructive disease and coexistent cardiac illnesses. *COPD Res Pract* 2015; 1: 1.
- Short PM et al.: Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d2549.
- Rutten FH et al.: Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010; 170: 880–887.
- Bhatt SP et al.:  $\beta$ -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax* 2016; 71: 8–14.
- Stefan MS, Association between  $\beta$ -blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax* 2012; 67: 977–984.
- Straszewsky L et al.: Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial. *J Card Fail* 2007; 13: 797–804.
- Hawkins NM et al.: Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 292–298.
- Lindman BR: The diabetic heart failure with preserved ejection fraction phenotype. Is it real and is it worth targeting therapeutically? *Circulation* 2017; 135: 736–740.
- Kristensen SL et al.: Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve trial (Irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction). *Circulation* 2017; 135:724–735.
- Zinman B et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
- Fitchett DH et al.: Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 43–53.
- Nassif M et al.: Effect of glucose-lowering therapies on heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15: 282–291.