

Gefährliche Koexistenz

Diabetes und Herzinsuffizienz

Etwa ein Drittel der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz leidet zugleich an Diabetes mellitus. Umgekehrt ist Diabetes mellitus ein relevanter Risikofaktor für die Entstehung einer chronischen Herzinsuffizienz. Die häufige Koexistenz von Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz in einem Patienten erfordert somit kritisch aufeinander abgestimmte Therapieoptionen.

Die Koexistenz eines Typ-2-Diabetes und einer Herzinsuffizienz ist auch bei Patienten einer Hausarztpraxis ein häufiges Problem. Nach koronarer Herzkrankheit gehört die Herzinsuffizienz zur zweithäufigsten kardiovaskulären Erkrankung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (17). Des Weiteren leidet circa ein Drittel der herzinsuffizienten Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) unter einem Typ-2-Diabetes (3). Sowohl die Prognose als auch die Therapie sind abhängig von der vorliegenden Form der Herzinsuffizienz, deren Terminologie auf der Bestimmung der LVEF basiert: Es wird unterschieden zwischen einer Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Pumpfunktion (LVEF < 40%, Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF) und einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (LVEF ≥ 50%, Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF). Patienten mit einer LVEF von 40–49% repräsentieren einen «Graubereich», der definiert wird als «Heart Failure with mid-range Ejection Fraction» (HFmrEF). Das Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiko ist für Patienten mit einer HFrEF höher beschrieben als für Patienten mit HFpEF. Diabetes mellitus als Komorbidität der Herzinsuffizienz beeinflusst das Risiko für Mortalität und Hospitalisierung zusätzlich negativ (9) (Abbildung 1).

Schnittstelle Hausarzt und Spezialist

Hausärzte sind in der Regel die erste Anlaufstelle für Patienten mit Herzinsuffizienz und Typ-2-Diabetes. Sie übernehmen die ambulante Langzeit-Betreuung und koordinieren diagnostische, therapeutische und rehabilitative Massnahmen in Kooperation mit Fachärzten für Kardiologie und anderen Fachdisziplinen. Im Rahmen der Erstdiagnostik wird die Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden Herzinsuffizienz basierend auf

Von Kathleen Nolte, Wolfram Döhner,
Petra Jöstingmeyer, Stefan D. Anker,
Stephan von Haehling



Stephan von Haehling

- Anamnese (Vorhandensein von Symptomen einer Herzinsuffizienz, z.B. Dyspnoe, Leistungsminderung)
- kardiovaskulären Risikofaktoren (z.B. arterieller Hypertonus)

- Vorerkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit)
- Vormedikation (z.B. Diuretika oder Antihypertensiva)
- körperlicher Untersuchung (Vorhandensein klinischer Zeichen einer Herzinsuffizienz, z.B. Ödeme, erhöhter Jugularvenendruck, verlagertes Herzspitzenstoss, pulmonale Rasselgeräusche)
- Ruhe-EKG

evaluiert. Des Weiteren sollten natriuretische Proteine (NP) bestimmt werden, wobei Werte von NT-proBNP ≥ 125 pg/ml und BNP ≥ 35 pg/ml auf das wahrscheinliche Vorliegen einer Herzinsuffizienz hinweisen. Mittels Echokardiographie erfolgt unter anderem die Bestimmung der systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktion und die Untersuchung auf das Vorliegen struktureller Herzerkrankungen. Nachdem die Diagnose «Herzinsuffizienz» gestellt wurde, erfolgt die Einleitung entsprechender Therapiemassnahmen (13, 14). Nach Ursachenabklärung und -behandlung (z.B. mittels Koronarangiographie und Stentimplantation) sollten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz regelmässige

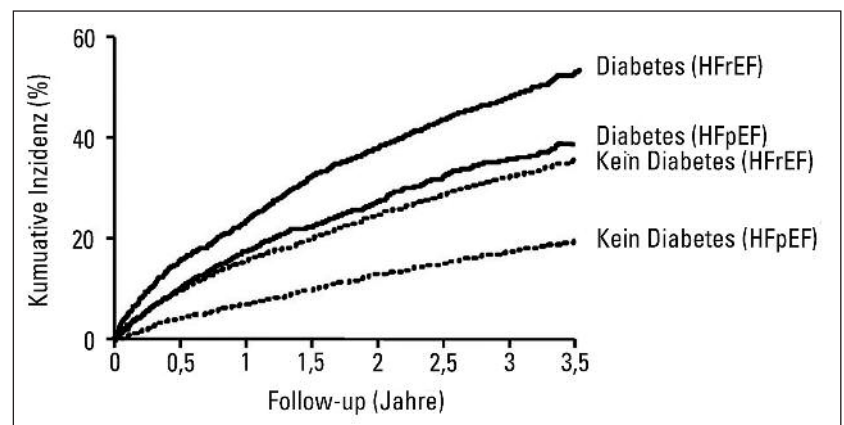


Abbildung 1: Kumulative Inzidenz des Endpunkts kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, stratifiziert nach Prävalenz von Diabetes und HFrEF beziehungsweise HFpEF. HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion. (mod. nach [9]).

fachkardiologische Kontrolluntersuchungen wahrnehmen. Entsprechend dem individuellen Krankheitsverlauf sollte die Kooperation auf weitere Fachdisziplinen wie Diabetologie oder Nephrologie ausgeweitet werden.

Evidenzbasiertes Vorgehen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes

Für die Therapie der HFpEF konnte in verschiedenen klinischen Studien kein klarer Nutzen einer spezifischen medikamentösen Therapie nachgewiesen werden, daher wird empfohlen, Patienten mit HFpEF oder HFmrEF auf vorliegende Komorbiditäten (z.B. arterieller Hypertonus, KHK, Typ-2-Diabetes) zu untersuchen und diese gemäss der jeweiligen Leitlinie zu behandeln. Zusätzlich sollten Patienten mit HFpEF oder HFmrEF bei Zeichen einer Flüssigkeitsretention symptomorientiert Diuretika erhalten (13, 14).

Bei Vorliegen einer symptomatischen HFrEF besteht die Indikation zur medikamentösen Therapie, bestehend aus ACE-Hemmer und Betablocker. Bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit von ACE-Hemmern sollten alternativ Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) verwendet werden. Die gleichzeitige Gabe von ARB und ACE-Hemmern wird nicht empfohlen. Bei persistierender Symptomatik und einer LVEF ≤ 35 Prozent wird die Hinzunahme eines Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) empfohlen. Sollte es auch unter der etablierten Medikation zu keiner Verbesserung der Beschwerden oder der LVEF kommen, besteht zum einen die Möglichkeit, bei guter Verträglichkeit von ACE-Inhibitoren beziehungsweise ARB diese durch einen Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI) zu ersetzen, wobei derzeit nur das Sacubitril/Valsartan am Markt verfügbar und bei reduzierter LVEF zugelassen ist. Weiterhin sollte bei stabilem Sinusrhythmus und einer Ruheherzfrequenz ≥ 70 /min trotz maximal tolerierter Betablockerdosis die zusätzliche Gabe eines I_K-Kanal-Inhibitors (Ivabradin) erwogen werden. Bei einer QRS-Dauer von ≥ 130 ms sollte unter stabilem Sinusrhythmus der Bedarf einer kardialen Resynchronisationstherapie evaluiert werden.

Bei Persistenz der Symptomatik können weitere Therapieoptionen wie Digitalis, Nitrate, linksventrikuläre Unterstützungssysteme oder gar eine Herztransplantation in Betracht gezogen werden. Patienten mit Zeichen einer Flüssigkeitsretention sollten Diuretika erhalten. Bei Fortbestehen einer schwergradig eingeschränkten LVEF von ≤ 35 Prozent trotz optimaler medikamentöser Therapie oder nach stattgehabter Kammertachykardie/Kammerflimmern besteht die Indikation zur Implantation eines Cardioverter-Defibrillators (ICD) (13, 14).

Medikamentöse Therapie des Diabetes bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Verschiedene Studien erbrachten keinen positiven Effekt einer intensivierten Blutzuckersenkung auf die kardiovaskuläre Mortalität oder Hospitalisierung infolge von Herzinsuffizienz, stattdessen ergab sich eine erhöhte Anfälligkeit für Hypoglykämien (4). In den aktuellen Leitlinien zur Therapie des Diabetes mellitus wird ein HbA_{1c}-Zielwert um 53 mmol/mol (7%) oder weniger als «vernünftig» für die «meisten nicht schwangeren Erwachsenen mit ausreichender Lebenserwartung» angegeben.

In der Regel erhalten Patienten mit Diabetes mellitus zunächst Metformin zur Kontrolle des Glukosehaushaltes. Bei Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz war Metformin viele Jahre aufgrund des Risikos einer Laktatazidose kontraindiziert. Nachdem Beobachtungsstudien auf eine Senkung der Mortalität durch Metformin bei Patienten mit Herzinsuffizienz hinwiesen, wurde die Zulassungsbeschränkung durch die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz revidiert (1, 5). In den aktuellen Leitlinien gilt Metformin auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz als sicher und als Therapie der ersten Wahl zur Senkung des Glukosespiegels, sofern keine Nieren- oder Leberinsuffizienz vorliegt (13, 14).

Bei unzureichender medikamentöser Einstellung des Typ-2-Diabetes mittels Metformin sollte eine Anbindung an einen Diabetologen erfolgen. Die Verordnung weiterer Antidiabetika ist bei bestehender Herzinsuffizienz aufgrund verschiedener Wechsel- und Nebenwirkungen kritisch zu prüfen: Insulin kann neben einer Hypoglykämieeigung und Gewichtszunahme zu einer starken Natrium- und Flüssigkeitsretention führen. Sulfonylharnstoffe zeigten ebenfalls ein erhöhtes Risiko für kardiale Dekompensation und sollten nur mit Vorsicht angewendet werden. Thiazolidindione (Glitazone) sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz aufgrund einer Zunahme der Herzinfarktrate sowie vermehrter Wasserretention und somit der Möglichkeit der Verschlechterung der Herzinsuffizienz sogar kontraindiziert; die Leitlinie spricht hier eine Klasse-III-Empfehlung aus (13, 14, 19).

Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren waren die ersten Antidiabetika, mit denen Studien zum Nachweis kardiovaskulärer Sicherheit auf Basis der neuen Anforderungen der FDA und der europäischen Zulassungsbehörde EMA durchgeführt wurden (18). DPP-4-Inhibitoren verbessern glykämische Parameter, jedoch konnte in den Studien keine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse und Herzinsuffizienz demonstriert werden (8, 11, 16). In einer retrospektiven Analyse von Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes, die DPP-4-Inhibitoren oder andere blutzuckersenkende

Arzneimittel erhielten, war die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren jedoch mit einer verminderten kardialen und Gesamtmortalität assoziiert (15). Für den GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid konnte kürzlich eine signifikante Risikosenkung bei kardiovaskulären Todesfällen und Todesfällen insgesamt um 22 beziehungsweise 15 Prozent nachgewiesen werden (10, 20), was zur Erweiterung der Zulassung durch die FDA und die EMA führte. Jedoch könnten DPP-4-Inhibitoren (Glipitine) und Inkretinmimetika (GLP-1-Rezeptor-Agonisten) eine mögliche Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zur Folge haben. Bisher liegen weder für DPP-4-Inhibitoren noch für GLP-1-Rezeptoragonisten Daten zur Sicherheit bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor (13, 14).

Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT2) senken den Blutzucker, indem sie die renale Glukoserückresorption verringern. Mehrere Substanzen befinden sich am Markt beziehungsweise in der klinischen Evaluation, allen voran Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin. Bei ihrem Einsatz wird Glukose verstärkt über den Urin ausgeschieden. Umfangreiche Phase-III-Studien mit Empagliflozin demonstrierten bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine Senkung von HbA_{1c}, Körpergewicht und Blutdruck bei einem positiven Verträglichkeitsprofil (7). In der kardiovaskulären Sicherheitsstudie EMPA-REG OUTCOME wurde Empagliflozin zusätzlich zur kardiovaskulären Standardtherapie verabreicht und führte zu einem deutlichen Benefit gegenüber der Placebogruppe, die nur die Standardversorgung erhielt. Erstmals konnte eine Senkung des Risikos für kardiovaskulären Tod, Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität in klinisch relevantem Ausmass in einer Studie nachgewiesen werden (19), wobei einschränkend gesagt werden muss, dass die Zielpopulation der Studie nicht Patienten mit Herzinsuffizienz waren, sondern diese als Teil der Patienten mit Typ-2-Diabetes mit eingeschlossen werden konnten. Trotzdem waren die Ergebnisse hinsichtlich der Herzinsuffizienz aufschlussreich. Von der Risikoreduktion profitierten die Patienten unabhängig davon, ob bei ihnen zu Studienbeginn eine Herzinsuffizienz vorlag oder nicht (6). Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod traten in der Empagliflozin-Gruppe um 34 Prozent seltener auf als in der Placebogruppe (Abbildung 2) (19). Dies entspricht einer Anzahl von 35 Patienten, die über einen Zeitraum von drei Jahren mit Empagliflozin behandelt werden müssen, um eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder einen kardiovaskulären Todesfall zu vermeiden (6).

Mit Canagliflozin wurde ein weiterer SGLT2-Inhibitor bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko im CANVAS-Studienprogramm gegen Placebo getes-

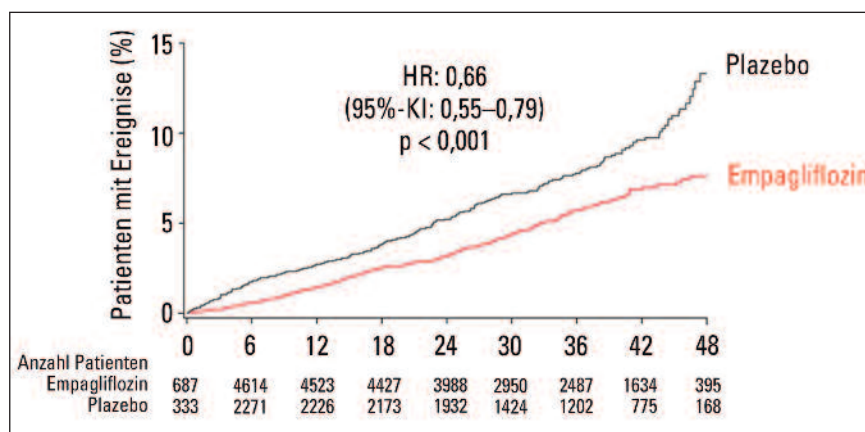


Abbildung 2: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod in der EMPA-REG OUTCOME-Studie. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (verändert nach [6]).

tet. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall (MACE-3) sowie von Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, jedoch ohne signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität oder Gesamtmortalität (12). Insgesamt bestätigen die Daten von CANVAS aber, dass das Wirkprinzip der SGLT2-Inhibitoren grundsätzlich zu funktionieren scheint. Entsprechend diesen Studienergebnissen empfiehlt das Consensus-Papier der europäischen und US-amerikanischen Diabetes-Gesellschaften nach dem Beginn der Therapie mit Metformin die Erweiterung der Medikation um einen SGLT2-Inhibitor und nennt hier namentlich Empagliflozin und Canagliflozin. Sollte diese Therapie nicht vertragen werden, kann stattdessen ein GLP-1-Rezeptor-Agonist mit bewiesener Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse verwendet werden (2). Die Arbeit nennt namentlich Liraglutid, Semaglutid und Exenatid, gibt aber auch an, dass die Evidenzlage für Liraglutid am besten ist (2).

Empfehlungen für den Hausarzt

Aufgrund der Komplexität der Patienten mit Herzinsuffizienz und Typ-2-Diabetes ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Versorgungskoordination erforderlich. Basierend auf der aktuellen Datenlage könnten Patienten mit Typ-2-Diabetes und bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen wie koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder zurückliegendem Schlaganfall von blutzuckersenkenden Therapien mit SGLT2-Inhibition profitieren. Empagliflozin ist bislang der einzige SGLT2-Inhibitor, der eine klinisch relevante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität in dieser Population gezeigt hat. Dementsprechend empfehlen die europäischen Leitlinien zur akuten und chronischen Herzinsuffizienz, bei Patienten mit Typ-2-Diabe-

tes mellitus die Gabe von Empagliflozin in Betracht zu ziehen, um den möglichen Beginn einer Herzinsuffizienz zu verhindern oder hinauszuzögern und die Mortalität zu senken (13, 14). Sie weisen aber auch korrekt darauf hin, dass Empagliflozin nicht die Anzahl von Myokardinfarkten oder Schlaganfällen senken konnte und dass in Abwesenheit von weiteren Studien mit dieser Substanzklasse noch kein Klasseffekt angenommen werden kann. Die Ergebnisse der EMPEROR-Studien werden daher mit grossem Interesse erwartet, da hier nur Patienten mit HFpEF oder HFrEF eingeschlossen werden. Ein Diabetes muss bei Studieneinschluss nicht vorliegen. **X**

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dr. med. Stephan von Haehling
Klinik für Kardiologie und Pneumologie
Universitätsmedizin Göttingen
Deutsches Zentrum für Herz- und Kreislaufforschung (DZHK)
Standort Göttingen
D-37075 Göttingen

Interessenkonflikte: WD: Honorar für Berater Tätigkeit von Boehringer Ingelheim. SVH: Honorare von Boehringer Ingelheim, Bayer, Vifor, Servier und Novartis. PJ: Mitarbeiterin bei med:unit GmbH (unabhängiges Auftragsinstitut). SDA: Honorare von Boehringer Ingelheim, Bayer, Sanofi, Vifor, Servier und Novartis. Grant Support von Vifor und Abbott Vascular. Die Autoren danken Boehringer Ingelheim für die finanzielle Unterstützung des Medical Writing.

Dieser Artikel erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt», 2019; 41 (16) Seite 45–50. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung.



DoXli meint:

**Weil jemand prominent ist,
kann er nicht besser denken.
Aber man hört ihm länger zu.**

Literatur:

1. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A (2011): Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 4: 53–58.
2. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB.: 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* 2018; 41 (12): 2669–2701.
3. Angermann CE (2009): Comorbidities in Heart Failure: A Key Issue. *Eur J Heart Fail* 8 (Suppl 1): i5–i10.
4. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M et al. (2011): Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 343: d4169.
5. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA et al. (2010): Effect of metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 106: 1006–1010.
6. Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al. (2016): Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 37: 1526–1534.
7. Gallwitz B, Merker L, Hohberg C et al. (2015): Empagliflozin – Insulinunabhängige Kontrolle der Glykämieparameter bei Diabetes mellitus Typ 2 durch Inhibition des Natrium-Glukose-Cotransporters SGLT2. *Diabetologie* 10: 247–265.
8. Gilbert RE, Krum H (2015): Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 385: 2107–2117.
9. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F et al. (2008): Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 29 (11): 1377–1385.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. (2016): Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375 (4): 311–322.
11. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E (2014): Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24: 689–697.
12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. (2017): Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377 (7): 644–657.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD 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* 37(27): 2129–2200.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD 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 J Heart Fail* 18 (8): 891–975.
15. Sato A, Yoshihisa A, Kanno Y et al. (2016): Associations of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors with mortality in hospitalized heart failure patients with diabetes mellitus. *ESC Heart Fail* 3 (2): 77–85.
16. Savarese G, Perrone-Filardi P, D'Amore C et al. (2015), Vitale C, Trimarco B, Pani L, Rosano GMC: Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 181: 239–244.
17. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E et al. (2015): Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3 (2): 105–113.
18. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2008): Guidance for industry: diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Verfügbar unter: www.fda.gov/media/71297/download (letzter Zugriff 19.8.2016).
19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. (2015): Empagliflozin, Cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373 (22): 2117–2128.
20. Tomlinson B, Hu M, Zhang Y et al. (2016): Investigational glucagon-like peptide-1 agonists for the treatment of obesity. *Expert Opin Investig Drugs* 25: 1167–1179.