

Therapie der Herzinsuffizienz

Schlechte Prognose Diabetes ist eine wichtige Komorbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Liegen beide Erkrankungen vor, verschlechtert dies die Prognose nachhaltig. Studien der letzten Jahre belegen, dass eine suffiziente Diagnostik gefolgt von einer differenzierten medikamentösen Therapie entscheidend ist, um das Outcome zu verbessern. PD Dr. Katharina Schütt gibt einen Überblick.

Die Herzinsuffizienz als prognostisch bedeutsame Erkrankung für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus ist in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus geraten. In der 2016 publizierten Leitlinie zur Herzinsuffizienz wurde neben den Krankheitsbildern Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion (HFpEF) und Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion (HFrEF) eine dritte Entität eingeführt: Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter systolischer Funktion (HFmrEF), die eine Ejektionsfraktion von 40-49% beschreibt. Da alle bisher erhobenen Daten auf der alten Einteilung basieren, fokussiert der vorliegende Beitrag auf Patienten mit reduzierter bzw. erhaltener Pumpfunktion.

Therapie der Herzinsuffizienz bei Diabetes

Grundsätzlich wird in den aktuellen Leitlinien der europäischen Kardiologengesellschaft ESC (European Society of Cardiology) von 2016 nicht zwischen herzinsuffizienten

Patienten mit und ohne Diabetes unterschieden. Dies ist zum aktuellen Zeitpunkt vor allem auf die noch fehlende Evidenz von Therapieunterschieden und entsprechenden Studien zurückzuführen.

Bei erhaltener Pumpfunktion Begleiterkrankungen therapieren

Auf dem Boden der aktuellen Datenlage und Studienergebnisse, lassen sich keine speziellen Therapien der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion ableiten, die zu einer Verbesserung der Prognose führen. Auch in der zuletzt veröffentlichten PARAGON-HF (Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) Studie, in der insgesamt 4822 Patienten entweder Sacubitril/Valsartan oder Valsartan erhielten, zeigte



Redaktion: 06131/9607035

sich kein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt bestehend aus einer Kombination aus Krankenhausaufenthalten mit totaler (erster und wiederkehrender) Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod. Haupttherapieziel ist es daher, die ventrikuläre Pumpfunktion und das

Wohlbefinden zu erhalten und ein Fortschreiten der Erkrankung, sowie damit einhergehender zunehmender Symptomlast und Funktionsverschlechterung, aufzuhalten bzw. zumindest zu verlangsamen. Daher sollten entsprechende Komorbiditäten, wie z.B. COPD, arterielle Hypertonie oder chronische Niereninsuffizienz, optimal eingestellt und behandelt werden. Auch asymptomatische Patienten sollen mit einem ACE-Hemmer (ACEI) oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) behandelt werden.

Bei reduzierter Pumpfunktion kombinierte Basistherapie

Jeder symptomatische Patient mit einer NYHA (New York Heart Association) Klasse II-IV und einer linksventrikulären (LV) Pumpfunktion <40% sollte eine kombinierte Basistherapie aus neurohumoraler Blockade des Angiotensin-Systems mittels ACE-Hemmer (oder Sartan = ARB) und Betablocker erhalten. Hierbei sollte insbesondere im ambulanten Bereich eine langsame Titration hin zur maximal (verträglichen) Dosis beider Medikamente erfolgen. Im Falle einer weiterhin bestehenden Symptomatik (NYHA II-IV) oder reduzierter LV-Funktion

Text: Privatdozentin
Dr. Katharina Schütt.

(≤ 35 %), sollte die bestehende Basistherapie um einen Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA), wie Spironolacton oder Eplerenone, erweitert werden. Auch hier ist eine langsame Dosissteigerung unter Überwachung der Retentions- und

@ heinz@kirchheim-verlag.de

Elektrolytparameter (insb. des Kaliums) zu empfehlen. Sollte der Patient sich unter dieser Triple-Therapie weiterhin symptomatisch zeigen oder seine LV-Funktion sich nicht über 35% erholt haben, kann bei guter Verträglichkeit der ACEI/ARB-Therapie das entsprechende Präparat gegen den Angiotensin-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI), einem Makromolekül aus Sacubitril und Valsartan (Entresto®), ausgetauscht werden. Hier sollte ebenfalls eine langsame Dosissteigerung hin zur maximal verträglichen Dosis stattfinden.

Bei erhöhter Herzfrequenz ergänzende Therapieoptionen

Falls der Patient sich zusätzlich in einem Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz über 70/min befinden sollte, kann der Einsatz des If-Kanalblockers Ivabradin erwogen werden. Die Zielherzfrequenz bei Herzinsuffizienz liegt bei unter 70 Schlägen pro Minute. Zeigt sich im Sinusrhythmus elektrokardiographisch eine QRS-Dauer ≥ 130ms mit Linksschenkelblockmorphologie, kann die Implantation eines CRT-Implantats (Cardiac resynchronisation therapy) erwogen werden.

Zusätzlich sollten bereits bei ersten Zeichen der Kongestion zu jeder Zeit Diuretika verordnet werden. Bei klinischer Stabilität kann im Verlauf die Dosis langsam reduziert werden; jedoch sollte auf ein komplettes Absetzen verzichtet werden, um das Risiko einer hydropischen Dekompensation nicht zu erhöhen.

Sollte es unter den zuvor aufgeführten Therapiemaßnahmen

nicht zu einer Symptombesserung des Patienten kommen, kann eine Therapie mit Digitalis-Präparaten zur weiteren Kontrolle der Herzfrequenz, sowohl bei Sinusrhythmus als auch bei Vorhofflimmern, erwogen werden.

Eine ICD-Implantation ist nach Leitlinien für Patienten mit ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie vorgesehen, die zuvor mindestens 3 Monate eine optimale medikamentöse Therapie erhalten haben, eine Lebenserwartung mit gutem funktionellem Status von mehr als 12 Monaten aufweisen und deren LVEF ≤ 35 % liegt.

Therapie des Diabetes bei Herzinsuffizienz

Die Therapie des Diabetes bei kardialen Vorerkrankungen und bei

Herzinsuffizienz im Speziellen unterscheidet sich nicht wesentlich von der Standardtherapie des Diabetes. Mögliche Wirkungen der verschiedenen Antidiabetika auf die

Herzinsuffizienz sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Im Folgenden werden die möglichen Therapieoptionen in alphabetischer Reihenfolge besprochen:

DPP (Dipeptidyl-Peptidase)-4-Hemmer

DPP-4-Hemmer verlängern die Halbwertszeit der Inkretinhormone Glucagone-like-Peptide 1 (GLP-1) und Gastric inhibitory polypeptide (GIP), die ihrerseits glukoseabhängig die Insulinsekretion erhöhen und die Glukagonausschüttung vermindern. In der Monotherapie kommt es selten zu einer Hypoglykämie; ergänzt man jedoch eine bestehende Therapie mit Sulfonylharnstoff um DPP-4-Hemmer, so kommt es zu einem 50% erhöhten Risiko für Hypoglykämien.

DPP-4-Hemmer sind in der klinischen Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz, mit Ausnah-

me von Saxagliptin, sicher. Saxagliptin führte in der SAVOR-TIMI53 (Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus)-Studie zu einer vermehrten Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz; hierbei handelt es sich jedoch nicht um einen Klasseneffekt. Für Sitagliptin zeigte sich in der TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)-Studie und für Linagliptin in der CARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus)-Studie überhaupt keine Risikoerhöhung für die Hospitalisierung für Herzinsuffizienz; für Alogliptin fand sich in EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome) im Trend eine nicht-signifikante Risikoerhöhung. Alle Studien mit DPP-4-Inhibitoren demonstrierten kardiovaskuläre Sicherheit, eine Überlegenheit bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Tab. 1: Wirkung der verschiedenen antidiabetischen Medikamente auf die Herzinsuffizienz.

Substanz	Einfluss auf die Herzinsuffizienz
Thiazolidindione/Glitazone	ungünstig ^{1,2}
DPP-4-Hemmer	Saxagliptin ³ : ungünstig Sitagliptin ⁴ , Alogliptin ⁵ , Linagliptin ¹⁹ : neutral
GLP-1-Rezeptor-Agonisten	Lixisenatide ⁶ , Liraglutide ⁷ , Semaglutide ⁸ , Exenatide ⁹ , Dulaglutid ²⁰ : neutral
Insulin	Widersprüchliche Datenlage ¹⁰
Sulfonylharnstoffe	möglicherweise ungünstig ¹¹
Alpha-Glucosidase-Hemmer	Acarbose: neutral ^{12,13}
Metformin	möglicherweise günstig ^{14,15}
SGLT-2-Inhibitoren	Empagliflozin ¹⁶ , Canagliflozin ¹⁷ , Dapagliflozin ¹⁸ : günstig
Rot: ungünstig; Gelb: neutral oder widersprüchliche Datenlage; Grün: Günstig.	

Glitazone (Thiazolidindione)

Glitazone erhöhen die Insulinsensitivität, verursachen aber eine Natrium- und damit einhergehende Wasserretention. Daraus ergibt sich

ein erhöhtes Risiko für eine hydropische kardiale Dekompensation bei herzinsuffizienten Patienten. Die Anwendung von Glitazonen bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist daher kontraindiziert.

GLP (Glucagon-like Peptide)-1-Rezeptor-Agonisten

GLP-1-Rezeptor-Agonisten werden mittels subkutaner Injektion zugeführt. Normalerweise wird GLP-1 nahrungsabhängig im Dünndarm produziert, gemeinsam mit dem Inkretinhormon GIP. Beide Hormone bewirken eine glukoseabhängige Insulinsekretion und regulieren die Glukagonsekretion herab. Dies führt unter anderem zu einer Gewichtsreduktion, Senkung des Blutdrucks und einer günstigen Veränderung des Lipidprofils.

Liraglutid, Semaglutid und Dulaglutid zeigten eine signifikante Verbesserung des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall gegenüber einer Placebothherapie. In gleicher Weise konnte dies für Albiglutide in der HARMONY (Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus)-Studie gezeigt werden. Die kardiovaskulär günstigen Effekte dieser Substanzen sind am ehesten durch eine Reduktion Arteriosklerose-assoziiierter Endpunkte zu erklären. In Bezug auf die Hospitalisierung für Herzinsuffizienz waren diese Substanzen in den genannten Studien neutral.

Insulin

Die subkutane Insulintherapie stellt meist die Endstrecke der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus dar und ist indiziert, wenn andere Therapien nicht ausreichen, um eine glykämische Kontrolle zu erreichen. In der ORIGIN-Studie (Outcome Reduction with an Initial Gargine Intervention)-Studie konnte 2012 gezeigt werden, dass ein leichter, nicht signifikanter Trend hin zur

Verminderung der Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz unter Therapie mit dem langwirksamen Insulin glargin bestand (Hazard ratio 0,95; 4,9% vs. 5,5%, $p = 0,16$). Basierend auf diesen Ergebnissen der insgesamt 12537 eingeschlossenen Patienten, kann von der kardiovaskulären Sicherheit einer Insulintherapie im Rahmen der Herzinsuffizienz ausgegangen werden.

Metformin

Metformin wurde bisher meist als Basistherapie des Diabetes mellitus bei kardial vorerkrankten Patienten genutzt. In der Vergangenheit war unklar, ob es unter Metformin im Rahmen einer Herzinsuffizienz und chronischen Niereninsuffizienz zu vermehrten Laktatazidosen kommen könnte. Neuere Studien demonstrieren jedoch einen Benefit der Substanz. Evans und Kollegen konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass es unter der Therapie mit Metformin sogar zu einer signifikanten Mortalitätsreduktion (HR 0,76) kam. Ebenfalls zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zugunsten einer verminderten Hospitalisierungsrate (HR 0,93). Zusammenfassend ist Metformin als sichere Substanz zur Anwendung im Rahmen einer anti-diabetischen Therapie bei herzinsuffizienten Patienten zugelassen. Zum aktuellen Zeitpunkt fehlen jedoch prospektive Endpunktstudien zur positiven Auswirkung der Metformintherapie auf eine bestehende Herzinsuffizienz.

SGLT-2-Inhibitoren

Die Hemmung von SGLT-2 (Sodium dependent glucose transporter 2)-Proteinen im proximalen Tubulus der Niere führt zu einer Glukosurie und hat mehrere günstige Effekte. Zum einen kommt es zur Ausscheidung von 80 bis 100 g Glukose pro Tag, was etwa 400 kcal entspricht. Zum anderen kommt es zu vermehrter Natriurese mit hämodyna-

mischen Auswirkungen; so wird der Blutdruck gesenkt, der linksventrikuläre Massenindex nimmt ab und Patienten verlieren bis zu 4 kg an Gewicht.

SGLT-2-Inhibitoren stellen gemeinsam mit GLP-1-Agonisten die Therapie der ersten Wahl als Ergänzung einer Metformintherapie bei herzkranken Patienten mit Diabetes dar. Dies ist den positiven kardiovaskulären Effekten der Substanzklasse geschuldet. EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) war die erste Studie, die unter Therapie mit Empagliflozin günstige Effekte hinsichtlich eines kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Schlaganfall und Herzinfarkt zeigte. Ferner kam es zu einer hochsignifikanten Reduktion der Gesamtmortalität. Die Analyse sekundärer Endpunkte zeigte zusätzlich eine hochsignifikante Abnahme der Hospitalisierungsraten für Herzinsuffizienz um 35%; dieses Ergebnis war unabhängig vom Vorbestehen einer Herzinsuffizienz.

Ähnliche Daten gibt es für Canagliflozin anhand des Integrated CANVAS Program (CANagliflozin cardiovascular Assessment Study & A Study of the Effects of Canagliflozin on Renal Endpoints in Adult Participants With Type 2 Diabetes Mellitus); auch

hier zeigte sich eine relevante Senkung der Hospitalisierungsraten um 33%, sowie eine 14%-ige Reduktion des primären kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Schlaganfall und Herzinfarkt. Allerdings gab es unter Canagliflozin keine signifikante Reduktion der Gesamt- oder kardiovaskulären Mortalität. In ähnlicher Weise konnte die kürzlich publizierte DECLARE-TIMI 58 (Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events)-Studie bei



© vparel - Fotolia

GLP-1-Rezeptor-Agonisten werden durch subkutane Injektion zugeführt.

„Die subkutane Insulintherapie stellt meist die Endstrecke der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus dar.“

CGM-Profile schnell und effektiv auswerten

Patienten mit Diabetes und kardiovaskulärem Risikoprofil eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um 17% zeigen. Zusätzlich zeigen Daten der DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure)-Studie, dass Dapagliflozin versus Placebo bei Patienten mit HFrEF mit und ohne Diabetes zu einer Reduktion des kombinierten Endpunktes von Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod führt. Zur Klärung der genauen Wirkmechanismen über die hämodynamischen Effekte hinaus sind weitere Studien notwendig.

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe bewirken eine vermehrte pankreatische Insulinausschüttung, sowie eine Hemmung der hepatischen Glukoneogenese. Da die Insulinsekretion durch Sulfonylharnstoffe glukoseunabhängig verläuft, treten häufiger Hypoglykämien auf. Dieser Effekt ist bei Sulfonylharnstoffen der neuen Generationen geringer. Abgesehen von einer Studie mit 10089 gematchten Patienten, die zusätzlich zu einer Basistherapie mit Metformin entweder Sulfonylharnstoffe oder DPP-4-Hemmer erhielten, gibt es keine Daten, die einen kardiovaskulären Vorteil dieser Substanzgruppe belegen, wobei ein Vorteil von DPP-4-Inhibitoren gegenüber der Therapie mit Sulfonylharnstoffen belegt werden konnte. In der CAROLINA (CARDiovascular Outcome study of LINagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes)-Studie zeigte sich im Vergleich des DPP-4-Inhibitors Linagliptin mit dem Sulfonylharnstoff Glimepiride keine Erhöhung der kardiovaskulären Ereignisrate oder der Hospitalisierung für Herzinsuffizienz. Diese Daten legen nahe, dass die kardiovaskuläre Sicherheit nach gegenwärtigem Kenntnisstand gegeben ist, sodass moderne Sulfonylharnstoffe bei Herzinsuffizienz verordnet werden können.

Empfehlung von ESC und EASD

Der neue Leitlinien-Algorithmus von ESC und EASD (European Association for the Study of Diabetes) zur kardiovaskulären Risikoreduktion durch blutzuckersenkende Substanzen bei medi-

www.diabetologie-online.de



A. Thomas, R. Kolassa, S. v.Sengbusch, T. Danne:
CGM interpretieren

**Überall im Buchhandel
oder gleich hier bestellen:**

2. Auflage 2019, 300 Seiten,
Kirchheim-Verlag, 24,90 €,
ISBN 978-3-87409-690-4



per Telefon
07 11/66 72-14 83



per Internet
www.kirchheim-shop.de

110.0010



Ihr Diabetes-Verlag

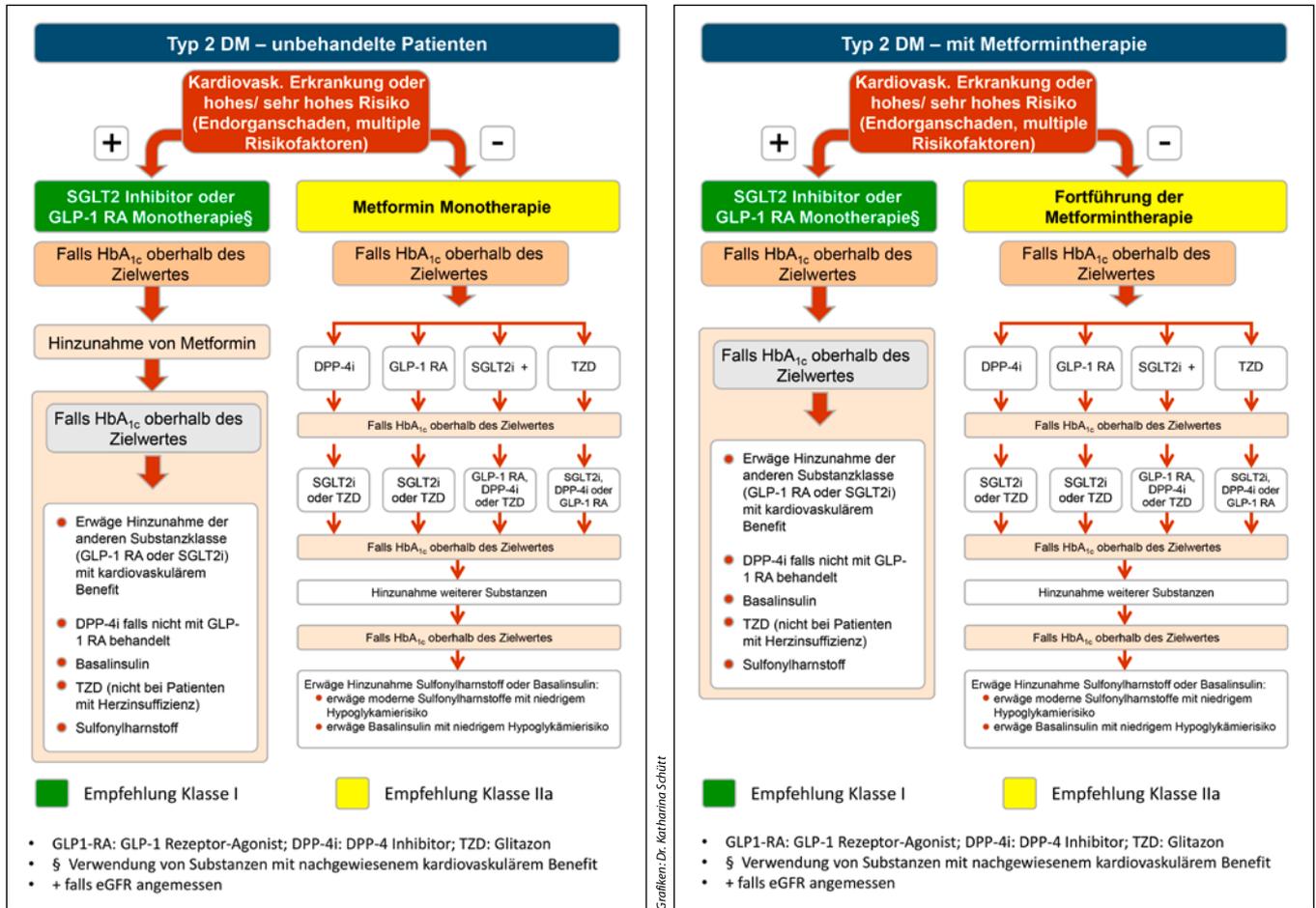


Abbildung 1: Der neue Leitlinien-Algorithmus von ESC und EASD zur kardiovaskulären Risikoreduktion durch blutzuckersenkende Substanzen bei Patienten mit Diabetes mellitus. Links: bei bisher unbehandelten Patienten. Rechts: bei Patienten mit bestehender Metformin-Therapie.

kamentös unbehandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes sieht – unabhängig vom HbA_{1c}-Wert – zunächst eine Kategorisierung des Patienten entsprechend seines kardiovaskulären Risikos vor (Abbildung 1 a). Patienten mit Atherosklerose-assoziiierter kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem/ sehr hohem Risiko sollten als Klasse Ia-Empfehlung einen SGLT2-Inhibitor oder eine GLP-1-Rezeptor-Agonist-Monotherapie mit solchen Substanzen erhalten, für die ein kardiovaskulärer Benefit gezeigt werden konnte. Liegen bei einem Patienten mit Typ-2-Diabetes weder kardiovaskuläre Erkrankungen noch ein sehr hohes/hohes kardiovaskuläres Risiko vor, sollte eine Metformin-Monotherapie (Klasse IIa-Empfehlung) erwogen werden. Die Evidenz für Metformin begründet sich auf der 1998 veröffentlichten UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)-Studie, in

welcher in einer Subgruppe von 342 übergewichtigen Patienten eine signifikante Reduktion des Risikos für einen akuten Myokardinfarkt durch Metformin im Vergleich zu einer konventionellen blutzuckersenkenden Therapie gezeigt werden konnte. Im nächsten Schritt soll dann evaluiert werden, ob der HbA_{1c}-Wert im Zielbereich liegt. Ist dies nicht der Fall, sollte bei zuvor unbehandelten Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem/ sehr hohem Risiko Metformin hinzugefügt werden, wohingegen in der Metformin-Monotherapiegruppe eine ganze Reihe weiterer Antidiabetika zur Verfügung stehen. **Zusammenfassung** Der Diabetes ist eine sehr wichtige Komorbidität bei Patienten mit

Herzinsuffizienz, da das gemeinsame Vorliegen beider Erkrankungen die Prognose der Patienten deutlich verschlechtert. Es ist daher essenziell, beide Erkrankungen frühzeitig zu diagnostizieren und leitliniengerecht zu behandeln. Die Therapie der Herzinsuffizienz unterscheidet sich bei Patienten mit Diabetes mellitus nicht von denen ohne Diabetes. Bei der Therapie des Diabetes ist es jedoch von großer Bedeutung, Substanzen zu wählen, die einen positiven Effekt auf das kardiovaskuläre Outcome der Patienten haben. In der Primärtherapie bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung sollte ein SGLT-2-Inhibitor oder alternativ ein GLP-1-Rezeptor Agonist mit nachgewiesenem kardialen Benefit integraler Bestandteil der Therapie mit blutzuckersenkenden Substanzen sein. *Literatur beim Verlag*



i Autor
 PD Dr. med. Katharina Schütt
 Oberärztin Medizinische Klinik I - Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
 Universitätsklinikum RWTH Aachen, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
 E-Mail: kschuett@ukaachen.de