

Kardiologie

<https://doi.org/10.1007/s12181-022-00562-4>

Angenommen: 17. Mai 2022

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e. V. und Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature – all rights reserved 2022



Positionspapier Herzinsuffizienz und Diabetes

Katharina Schütt¹ · Jens Aberle² · Johann Bauersachs³ · Andreas Birkenfeld^{4,18} · Stefan Frantz⁵ · Manfred Ganz⁶ · Stephan Jacob⁷ · Monika Kellerer⁸ · Matthias Leschke⁹ · Christoph Liebetrau¹⁰ · Nikolaus Marx¹ · Dirk Müller-Wieland¹ · Philip Raake¹¹ · Paul Christian Schulze^{12,17} · Diethelm Tschöpe^{13,19} · Stephan von Haehling^{14,20} · Thomas A. Zelniker¹⁵ · Thomas Forst¹⁶

¹ Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; ² Ambulanzzentrum für Endokrinologie, Diabetologie, Adipositas und Lipide/Klinik und Poliklinik für Nephrologie, Rheumatologie und Endokrinologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ³ Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ⁴ Klinik für Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁵ Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; ⁶ Ganzvital Beratung in der Gesundheitswirtschaft, Bexbach/Saar, Deutschland; ⁷ Praxis für Prävention und Therapie, Villingen-Schwenningen, Deutschland; ⁸ Klinik für Diabetologie, Endokrinologie, Allgemeine Innere Medizin, Kardiologie, Angiologie, Internistische Intensivmedizin, Marienhospital Stuttgart, Stuttgart, Deutschland; ⁹ Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Klinikum Esslingen, Esslingen a. N., Deutschland; ¹⁰ CCB Cardioangiologisches Centrum Bethanien, Frankfurt a. M., Deutschland; ¹¹ Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ¹² Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; ¹³ Herz- und Diabeteszentrum NRW, Universitätsklinik, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Deutschland; ¹⁴ Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Herzzentrum Göttingen, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; ¹⁵ Universitätsklinik für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ¹⁶ CRS Clinical Research Services Mannheim GmbH, Mannheim, Deutschland; ¹⁷ Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland; ¹⁸ Helmholtz Zentrum München und Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD e. V.), Neuherberg, Deutschland; ¹⁹ Stiftung DHD (Der herzkranke Diabetiker) in der Deutschen Diabetes-Stiftung, Bad Oeynhausen, Deutschland; ²⁰ Standort Göttingen, Deutsches Zentrum für Herz- und Kreislaufforschung (DZHK), Göttingen, Deutschland

Zusammenfassung

Diabetes mellitus (DM) stellt eine wichtige Komorbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz dar, die maßgeblich die Prognose determiniert. Von entscheidender Bedeutung zur Verbesserung der Prognose dieser Hochrisikopatienten ist daher eine frühzeitige Diagnostik und differenzierte medikamentöse Therapie mit Ausschöpfung aller möglichen Therapieoptionen und Absetzen potenziell schädlicher Substanzen. Das gemeinsame Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) fasst die vorhandene wissenschaftliche Evidenz zusammen und gibt Empfehlungen, was bei der Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz und des DM zu beachten ist, um die Prognose zu verbessern.

Schlüsselwörter

Herzinsuffizienz · Diabetes mellitus · Screening · Diagnose · Therapie

Präambel

Herzinsuffizienz und Diabetes (DM) sind bedeutende und häufige Komorbiditäten, die die Prognose der betroffenen Patienten deutlich verschlechtern. Dieses erste gemeinsame Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Diabetes Gesellschaft

(DDG) soll den gegenwärtigen Erkenntnisstand widerspiegeln und allen Ärzten und ihren Patienten eine Hilfestellung zur Entscheidungsfindung bei Diagnostik und Therapie bieten. Das Positionspapier „Herzinsuffizienz und Diabetes“ fasst die vorhandene wissenschaftliche Evidenz zusammen und gibt Empfehlungen, was bei der Therapie der Herzinsuffizienz und

Dieses Positionspapier wurde parallel in den Zeitschriften *Die Kardiologie* sowie *Diabetologie und Stoffwechsel* veröffentlicht.

Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autor*innen gewählten Genderform. Die Verwendung einer angemessenen gendergerechten Sprache, um Menschen in ihrer Vielfalt wertschätzend anzusprechen, wird begrüßt.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

des DM bei diesen Patienten zu beachten ist, um die Prognose zu verbessern. Aufgrund der Datenlage beziehen sich die vorgestellten Empfehlungen primär auf Patienten mit Typ 2 DM. Das Positionspapier fokussiert auf Patienten mit DM und Herzinsuffizienz, daher besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit in Bezug auf die Therapie der Herzinsuffizienz bei Menschen ohne DM. Es werden bisher publizierte, relevante Studien herangezogen, zwischenzeitlich gelöste Fragen beantwortet, aber auch bislang ungelöste Fragen aufgezeigt. Das Positionspapier gibt Empfehlungen, für welche Patienten ein bestimmtes diagnostisches und/oder therapeutisches Verfahren infrage kommt. Das Positionspapier ersetzt dabei keine ärztliche Evaluation eines jeden Patienten und die Anpassung von Diagnostik und Therapie im individuellen Fall.

Einleitung und Epidemiologie

Das Vorliegen eines DM stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz dar. So entwickeln Patienten mit DM ca. 2- bis 5-mal häufiger und in bereits jüngerem Lebensalter, eine Herzinsuffizienz [1]. In klinischen Studien

zeigte sich, dass bei bis zu 30 % aller Patienten mit DM bereits eine Herzinsuffizienz vorliegt und die Dunkelziffer noch höher ist, da sich bei 28 % eine bisher nicht erkannte Herzinsuffizienz fand (~ 25 % Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion [HFpEF]; ~ 75 % Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [HFrEF]) [2]. Umgekehrt führt das Vorliegen einer Herzinsuffizienz zu einer diabetogenen Stoffwechsellage, ist mit dem häufigeren Auftreten eines DM assoziiert und wird als Risikofaktor für die Entwicklung eines DM betrachtet [3–5]. In Herzinsuffizienzstudien haben ca. 30–40 % aller Patienten einen Prädiabetes oder einen manifesten DM, unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) [6–12].

Das gemeinsame Vorliegen eines DM und einer Herzinsuffizienz ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert [8, 11, 13–17], und die kardiovaskuläre Mortalität dieser Patienten ist um 50–90 % erhöht [8, 17–19]. Zwei Studien konnten zeigen, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz das Vorliegen eines Prä-DM sowie eines bisher nicht diagnostizierten DM mit einer höheren Mortalität und Ereignisrate im Vergleich zu Menschen mit Normoglykämie assoziiert sind [9, 16]. In der kürz-

lich publizierten EMPEROR-Reduced-Studie zeigte sich ein erhöhtes Risiko für kardiorenale Ereignisse bei HFrEF-Patienten mit DM im Gegensatz zu Patienten mit Prä-DM mit vergleichbarer Ereignisrate gegenüber normoglykämischen Studienteilnehmern [20].

Diese Daten zeigen die Notwendigkeit, das gemeinsame Vorliegen beider Erkrankungen frühzeitig zu erfassen und konsequent zu behandeln. Im Folgenden wird zunächst auf die Diagnostik und im Anschluss auf die Besonderheiten der Therapie bei Herzinsuffizienz und DM eingegangen.

Diagnostik

Screening und Diagnose Diabetes

Aufgrund der hohen Prävalenz des DM bei Herzinsuffizienz und der damit verbundenen schlechten Prognose empfiehlt sich ein Screening von Patienten mit Herzinsuffizienz auf das Vorliegen eines DM entsprechend der Praxisempfehlungen der DDG (Abb. 1). Dies sollte nach Möglichkeit bei Erstdiagnose entweder ambulant oder stationär (z. B. bei Aufnahme wegen eines akuten Myokardinfarkts oder dekompensierter Herzinsuffizienz) erfolgen. Bei negativem Befund und einem Alter > 45 Jahre empfiehlt sich entsprechend der American Diabetes Association (ADA) eine Wiederholung des Diabetesscreening im Abstand von ca. 3 Jahren.

Der HbA1c-Wert wird nicht als alleiniger Nachweis eines Diabetes mellitus empfohlen. Die Kommission Labordiagnostik der DDG und DGKL empfiehlt eine gleichzeitige Messung von Glukose und HbA1c-Wert. Wenn Plasmaglukose- und HbA1c-Wert pathologisch erhöht sind, muss keine andere Bestimmung erfolgen. Bei diskrepanten Aussagen der verschiedenen Messgrößen sollte ein oGTT erfolgen [21]. Alternativ sollte bei diskordanten Ergebnissen bzw. zwei diskrepanten Befunden der höhere Wert bestätigt werden; dies kann mittels erneuter Testung binnen 14 Tagen erfolgen.

Bei einem HbA1c $\geq 6,5\%$ und einer Nüchternglukose ≥ 126 mg/dl kann die Diagnose eines DM gestellt werden. Befinden sich die erhobenen Werte in der Grauzone (HbA1c 5,7–<6,5 % oder

Abkürzungen

BZ	Blutzucker
CANVAS	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study
CARMELINA	Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus
CAROLINA	Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction 58 trial
DEVOTE	Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes
DM	Diabetes mellitus
EMPAREG-Outcome	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose
EMPEROR	Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction
FIGHT	Functional Impact of GLP1 for HF treatment
HFimpEF	Herzinsuffizienz mit verbesserter Ejektionsfraktion
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
LIVE	Effect of Liraglutide on Left Ventricular Function in Stable Chronic Heart Failure Patients
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
ORIGIN	Outcome reduction with initial glargine intervention
SCORED	Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease
SOLOIST-WHF	Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure
TRED-HF	Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy
VERTIS	Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes

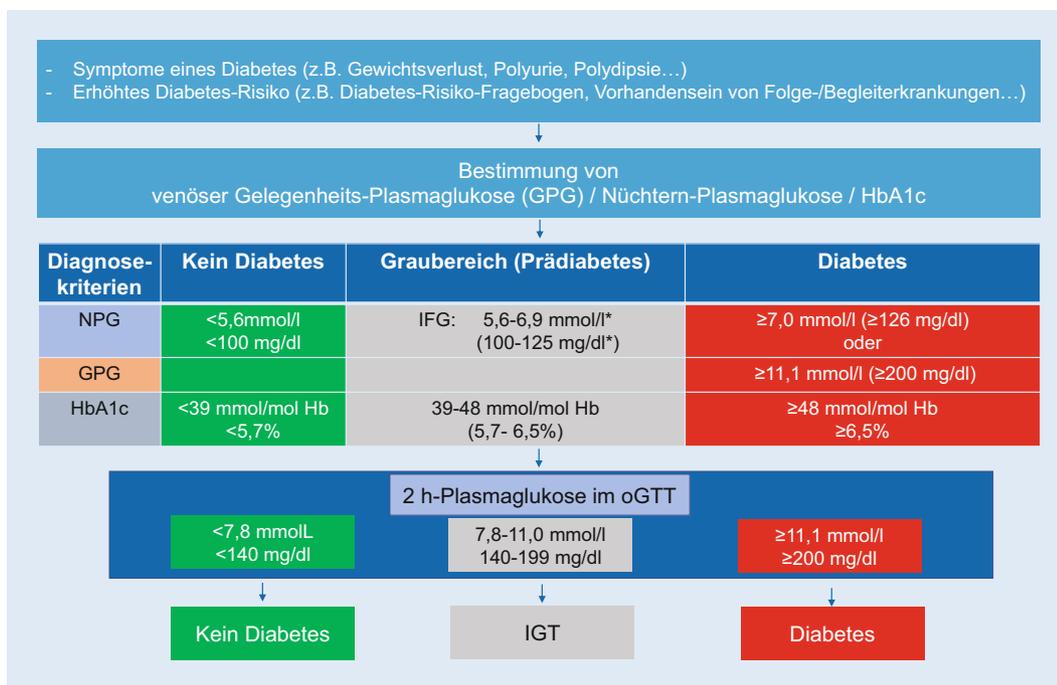


Abb. 1 ▲ Diabetesdiagnose aus der Praxisempfehlung der DDG (Schleicher E et al. [21]). Vorgehen bei Diabetesdiagnose. Aus praktischen Gründen empfiehlt die Kommission Labordiagnostik der DDG und DGKL eine gleichzeitige Messung von Glukose und HbA1c-Wert, da sich diese Parameter ergänzen. Wenn Plasmaglukose- und HbA1c-Wert pathologisch erhöht sind, muss keine andere Bestimmung erfolgen. Bei diskrepanten Aussagen der verschiedenen Messgrößen sollte ein oGTT erfolgen. In der Praxis kann auch eine Wiederholung der Plasmaglukose- und HbA1c-Messung vor einem oGTT erfolgen. Eine wiederholte Messung soll zeitnah erfolgen, d. h. innerhalb von 2 Wochen. oGTT oraler Glukosetoleranztest, IFG „impaired fasting tolerance“, IGT „impaired glucose tolerance“

nüchtern BZ ≥ 100 – ≤ 125 mg/dl) wird die Durchführung eines oGTT empfohlen. Hier gilt eine 2-Stunden-Plasmaglukose ≥ 200 mg/dl als sicherer Nachweis eines DM.

Als Prädiabetes definiert man folgende Testergebnisse:

1. Nüchternglukose zwischen 100–125 mg/dl (bzw. 110–125 mg/dl gemäß WHO),
2. 2-Stunden-Plasmaglukose im oGTT 140–199 mg/dl,
3. HbA1c 5,7–6,4%.

Screening und Diagnose Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist definiert als ein klinisches Syndrom mit aktuellen oder vorbestehenden Symptomen und/oder Zeichen einer Herzinsuffizienz, die durch strukturelle und/oder funktionelle kardiale Abnormalitäten hervorgerufen wird und deren Vorhandensein durch das Vorliegen erhöhter natriuretischer Peptide (NTproBNP ≥ 125 pg/ml) und/oder den

objektiven Nachweis einer pulmonalen oder systemischen Stauung erhärtet wird. Da Patienten mit DM ein hohes Risiko für eine Herzinsuffizienz haben, sollte regelmäßig, nach Möglichkeit bei jeder ärztlichen Vorstellung, auf das Vorliegen von Symptomen und/oder Zeichen einer Herzinsuffizienz gescreent werden (Tab. 1).

Bei Verdacht auf eine Herzinsuffizienz wird eine Bestimmung zumindest eines natriuretischen Peptids empfohlen. Eine Plasmakonzentration des BNP < 35 pg/ml oder des NTproBNP < 125 pg/ml machen die Diagnose einer Herzinsuffizienz unwahrscheinlich (bei Patienten mit Vorhofflimmern gelten höhere Grenzwerte: BNP < 105 pg/ml, NTproBNP < 365 pg/ml), wobei falsch-niedrige Werte bei Adipositas vorkommen können [23]. Bei erhöhten Werten wird die Durchführung einer Echokardiographie empfohlen, um die Diagnose einer Herzinsuffizienz zu sichern. Einen Überblick über die 3 Kategorien der Herzinsuffizienz und ihre Diagnosekriterien entsprechend der aktuellen Leitlinie der

Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz [22] gibt Tab. 2.

Nach Sicherung der Diagnose ist eine Abklärung der zugrundeliegenden Ätiologie zwingend, um reversible oder behandelbare Ursachen der Herzinsuffizienz zu detektieren. Für weitere Details sei an dieser Stelle auf die aktuelle Herzinsuffizienz-Leitlinie der ESC verwiesen [22].

In der 2021 veröffentlichten universalen Definition der Herzinsuffizienz wird neben HFpEF, HFmrEF und HFrfEF eine weitere Identität der Herzinsuffizienz eingeführt: Herzinsuffizienz mit verbesserter Ejektionsfraktion (HFimpEF). Diese definiert sich durch eine Ausgangs LVEF von $\leq 40\%$ mit einer Verbesserung im Verlauf von $\geq 10\%$ -Punkten auf eine LVEF von $> 40\%$ [24]. Die Unterscheidung ist insofern relevant, als auf dem Boden der TRED-HF-Daten auch bei normalisierter EF eine Fortsetzung der medikamentösen Therapie empfohlen wird, um einem Rückfall mit Verschlechterung der LVEF vorzubeugen [25].

Tab. 1 Symptome und Zeichen einer Herzinsuffizienz entsprechend der ESC-Leitlinie Herzinsuffizienz (2021; [22])

Symptome	Zeichen
Typisch	Spezifisch
Dyspnoe Orthopnoe Paroxysmale nächtliche Dyspnoe Reduzierte Belastungstoleranz Müdigkeit Verlängerte Erholungszeit nach Belastung Knöchelödeme	Erhöhter jugular venöser Druck Hepatojugulärer Reflux 3. Herzton (Galopprrhythmus) Lateralisierter Herzspitzenstoß
Weniger typisch	Weniger spezifisch
Nächtliches Husten Keuchen Schwellneigung Verminderter Appetit Verwirrtheit Depression Palpitationen Schwindel Synkope Bendopnoe	Gewichtszunahme (> 2 kg/Woche) Gewichtsverlust (fortgeschrittene Herzinsuffizienz) Kachexie Herzgeräusch Periphere Ödeme Rasselgeräusche Pleuraerguss Tachykardie Unregelmäßiger Puls Tachypnoe Cheyne-Stokes Atmung Hepatomegalie Aszites Kalte Extremitäten Oligurie

Tab. 2 Herzinsuffizienz, Phänotypen und Diagnosekriterien

Herzinsuffizienztyp	HFpEF	HFmrEF	HFrEF
1. Kriterium	Symptome und/oder Zeichen	Symptome und/oder Zeichen	Symptome und/oder Zeichen
2. Kriterium	LVEF ≥ 50 %	LVEF 41–49 %	LVEF ≤ 40 %
3. Kriterium	Objektive Hinweise für strukturelle und/oder funktionelle Herzanomalien, die auf eine diastolische LV-Dysfunktion/erhöhten LV-Füllungsdruck hindeuten, einschließlich erhöhter natriuretischer Peptide	–	–

HFpEF Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, *HFmrEF* Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion, *HFrEF* Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Behandlung der HFrEF

Grundsätzlich unterscheidet sich die Behandlung der Herzinsuffizienz von Patienten mit und ohne Diabetes mellitus nicht. Die absolute Risikoreduktion ist aufgrund des deutlich erhöhten Risikos der Patienten mit DM sogar höher. Die Grundlage der Therapie der HFrEF (LVEF ≤ 40%) zur Reduktion der Mortalität ist bei allen Patienten die medikamentöse Vierfach-Therapie bestehend aus ACE(„angiotensin converting enzyme“)-Hemmer/ARNI(„angiotensin receptor neprilysin inhibitor“), β-Blocker, MRA

(„mineralocorticoid receptor antagonist“) und SGLT2(„sodium-glucose co-transporter 2“)-Inhibitor [22].

ACE-Inhibitor/ARNI

ACE-Inhibitoren waren die erste Medikamentenklasse, die eine Reduktion der Mortalität und Morbidität bei Patienten mit HFrEF zeigen konnten [26, 27], und ihre günstigen Behandlungseffekte finden sich in gleicher Weise bei Patienten mit und ohne DM [28–30]. Der ARNI Sacubitril/Valsartan zeigte eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes kardiovas-

kulärer Tod und herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung im Vergleich zum ACE-Hemmer Enalapril [8]. Die positiven Effekte von Sacubitril/Valsartan waren über das gesamte HbA1c-Spektrum konsistent [9]. Zusätzlich führte die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril zu einer leichten Reduktion der HbA1c-Spiegel (–0,14 %) und über den Studienverlauf von 3 Jahren zu einer niedrigeren Rate an erstmals initiiertem Insulingebrauch (3,5 vs. 5,0 pro 100 py; [31]).

β-Blocker

β-Blocker führen zu einer Reduktion der Mortalität und Morbidität bei Patienten mit HFrEF und bestehender Therapie mit ACE-Hemmern und Diuretika [32–35]. Dies konnte ebenso für Patienten mit Herzinsuffizienz und DM gezeigt werden [36–39]. β-Blocker haben geringe Effekte auf den Glukosestoffwechsel von Diabetespatienten. In einer Metaanalyse ergab sich im Mittel ein Anstieg der Nüchternglukose von 12 mg/dl (0,64 mmol/l), wobei sich dieser negative Effekt auf den Blutzucker hauptsächlich bei nichtselektiven β-Blockern zeigte. Vermehrte Hypoglykämien wurden durch den Einsatz von β-Blockern nicht beobachtet [40].

Mineralkortikoidrezeptorantagonist (MRA)

MRAs reduzieren Mortalität und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit konsistenten Effekten bei Patienten mit und ohne DM [41, 42].

SGLT2(„sodium-glucose co-transporter-2“)-Inhibitoren

Zwei randomisierte placebokontrollierte Studien untersuchten den Effekt von SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit HFrEF mit und ohne DM auf dem Boden einer optimalen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie (OMT) im Vergleich zu Placebo. Die DAPA-HF-Studie schloss Patienten mit NYHA-Klasse II–IV und einer LVEF ≤ 40 % trotz OMT und erhöhtem NT-proBNP ein. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m². Dapagliflozin reduzierte das relative Risiko für den primären Endpunkt, eine

Tab. 3 eGFR-Grenzen entsprechend der Fachinformation, bei der eine Therapie begonnen werden kann

Indikation	Dapagliflozin	Empagliflozin
DM	≥ 25 ml/min/1,73 m ²	≥ 30 ml/min/1,73 m ²
Herzinsuffizienz	≥ 25 ml/min/1,73 m ²	≥ 20 ml/min/1,73 m ²
CKD	≥ 25 ml/min/1,73 m ²	–

Kombination aus verschlechterter Herzinsuffizienz (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und notwendiger i.v. diuretischer Therapie) und kardiovaskulärem Tod, um 26 % und führte zudem zu einer Reduktion der Gesamtmortalität [43]. Die positiven Effekte waren sowohl bei Patienten mit und ohne DM zu sehen, galten über das komplette Spektrum des HbA1c und waren unabhängig von der begleitenden antidiabetischen Therapie [43, 44]. In die EMPEROR-Reduced-Studie wurden Patienten mit HFrEF mit und ohne Diabetes mellitus mit NYHA-Klasse II–IV, einer LVEF ≤ 40 % trotz OMT und einer eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² eingeschlossen. Empagliflozin reduzierte den primären Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, um 25 %, wobei dies primär durch die verringerte Rate an Hospitalisierungen getrieben war [45]. Der Effekt von Empagliflozin auf den primären Endpunkt war konsistent bei Patienten mit und ohne DM [20]. Eine Metaanalyse der DAPA-HF- und EMPEROR-Reduced-Studie zeigte einen konsistenten Effekt der beiden Substanzen auf die Reduktion der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod, und der Gesamtmortalität [46].

Bezüglich des praktischen Einsatzes sind für die beiden Substanzen insbesondere die geltenden eGFR-Grenzen zu beachten (■ Tab. 3). Zur Therapie der Herzinsuffizienz kann Empagliflozin bis zu einer eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² begonnen und fortgesetzt werden. Im Gegensatz hierzu wird die Therapie des DM mit Empagliflozin nur bis zu einer eGFR von ≥ 30 ml/min/1,73 m² (entsprechend der Fachinformation) empfohlen. Für Dapagliflozin gilt eine eGFR-Grenze von ≥ 25 ml/min/1,73 m² für alle Indikationen (Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz [CKD]).

Sotagliflozin (zurzeit in Deutschland nicht verfügbar), ein kombinierter SGLT1- und -2-Inhibitor, wurde bei Patienten mit T2DM und kürzlich stattgehabter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz unabhängig von der LVEF untersucht (SOLOIST-HF-Studie). Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² wurden ausgeschlossen. Sotagliflozin reduzierte den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringender Vorstellung aufgrund von Herzinsuffizienz um 33 %. Der Behandlungseffekt war konsistent über das komplette Spektrum der LVEF [47].

Zu beachten ist, dass in den erwähnten Studien keine Patienten mit Typ 1 DM untersucht wurden. Die DAPA-HF- und SOLOIST-HF-Studie schlossen Patienten mit Typ 1 DM aus. In der EMPEROR-Reduced-Studie wurden diese Patienten zwar nicht ausgeschlossen, es werden aber keine Ergebnisse berichtet. Aufgrund dessen sollte vor dem Einsatz eines SGLT2-Inhibitor erfragt werden, ob der Patient einen Typ 1 oder Typ 2 DM hat (■ Abb. 2). Patienten mit Typ-1-Diabetes sollten vom Kardiologen keinen SGLT2-Inhibitor zur Therapie der Herzinsuffizienz erhalten (s. auch ■ Abb. 2). Für Patienten mit Typ 1 DM wird ansonsten wird die Gabe einer Standard-Herzinsuffizienztherapie empfohlen.

Bei Patienten mit Typ-2-DM sollte die antidiabetische Begleitmedikation, inklusive der Insulintherapie, geprüft und Substanzen, die zu vermehrten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz führen können (Pioglitazon und Saxagliptin; s. auch Abschnitt „Kardiovaskuläres Sicherheitsprofil“) abgesetzt werden. Des Weiteren sollten Hypoglykämien vermieden werden. Obwohl schwere Hypoglykämien mit einer erhöhten Rate von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz nur in einigen [48–50], aber nicht allen Studien [50] assoziiert waren, gibt es keine

klare Evidenz für einen kausalen Zusammenhang. Die Prävention von Hypoglykämien bleibt dennoch wichtig, vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener kardiovaskulärer Erkrankung (inklusive Herzinsuffizienzpatienten), um das Risiko für Arrhythmien und Myokardinfarkte zu reduzieren [51–53]. Hierfür sollte der HbA1c bestimmt werden. Bei einem HbA1c < 7 % empfiehlt es sich eine etwaige Begleittherapie mit Sulfonylharnstoffen zu beenden und eine etwaige Insulintherapie zu reduzieren. Es gilt jedoch zu beachten, dass bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 45 ml/min/1,73 m²) die glykämische Wirkung der SGLT2-Inhibitoren herabgesetzt ist und andere Therapieoptionen zur glykämischen Kontrolle beibehalten oder hinzugefügt werden müssen. Bei einem HbA1c > 7 % kann die Begleittherapie unverändert fortgesetzt werden.

„Sick day rules“

Patienten mit Diabetes mellitus und SGLT2-Inhibitor-Behandlung sollten zudem den sogenannten „sick day rules“ folgen, um eine Ketoazidose zu verhindern. Dies bedeutet, dass bei fehlender Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme der SGLT2-Inhibitor pausiert und erst bei normaler Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme die Therapie wieder aufgenommen werden sollte. Dies betrifft neben hoch fieberhaften Erkrankungen, Durchfall und Erbrechen auch große Operationen oder Aufenthalte auf der Intensivstation.

Praktische Empfehlung Herzinsuffizienztherapie

Die Grundlage der Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF ≤ 40 %) zur Reduktion der Mortalität stellt, wie bereits ausgeführt, bei allen Patienten die medikamentöse Vierfach-Therapie bestehend aus ACE-Hemmer/ARNI, β -Blocker, MRA und SGLT2-Inhibitor dar [22, 54, 55]. Die Implementierung und Titration der Medikation stellt sich im klinischen Alltag jedoch häufig als komplex heraus. Es wird daher empfohlen, alle 4 Substanzklassen zeitnah in niedriger Dosierung zu beginnen und langsam in Abhängigkeit des zugrunde liegenden Patientenprofils zu titrieren. Einzige

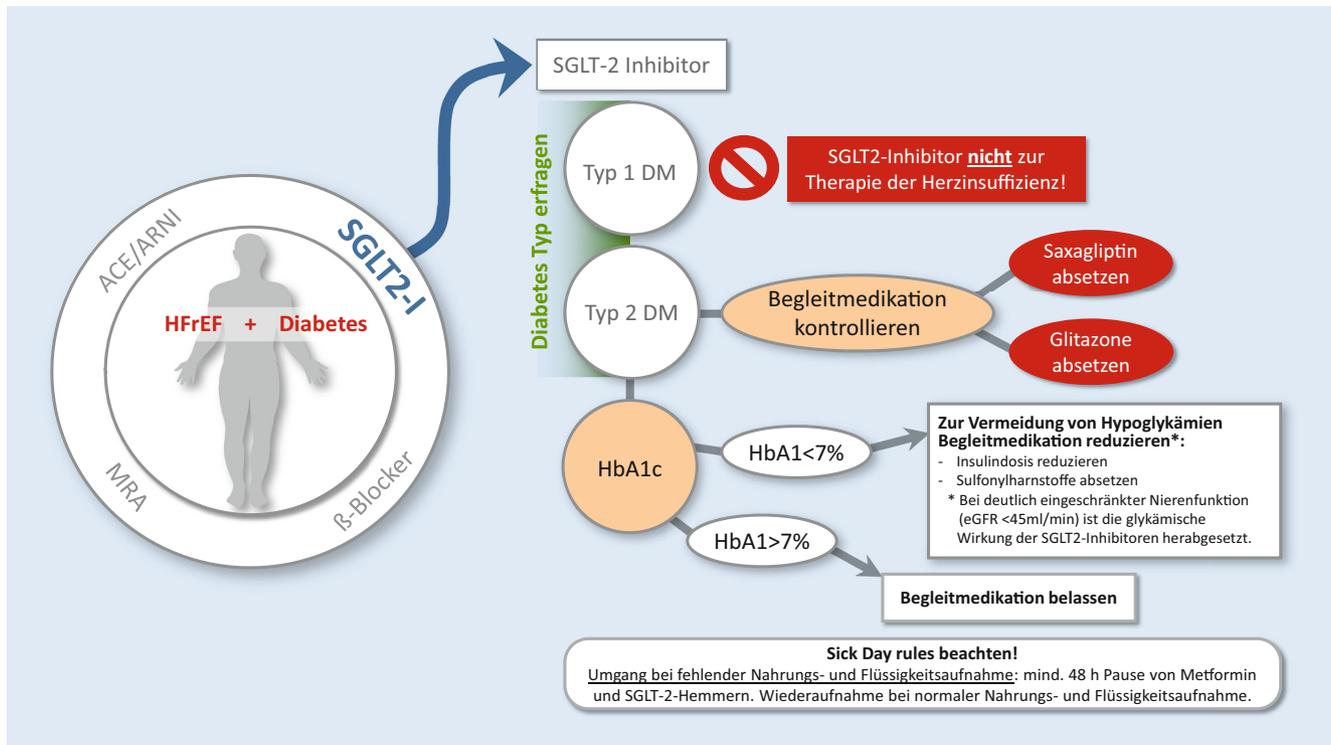


Abb. 2 ▲ Besonderheiten, die es bei der Behandlung des Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) und Diabetes zu beachten gilt. ACE „angiotensin-converting enzyme“, ARNI „angiotensin receptor-neprilysin inhibitor“, DM Diabetes mellitus, HbA1c Hämoglobin A1c, MRA „mineralocorticoid receptor antagonist“, SGLT2-I „sodium-glucose co-transporter 2-inhibitor“

Ausnahme bilden die SGLT-2 Inhibitoren, die direkt mit 10 mg/Tag (entspricht der Zieldosis sowohl für Dapagliflozin wie auch Empagliflozin) begonnen und weitergeführt werden.

Device-Therapie

Die Effektivität und Sicherheit von Device Therapien (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator [ICD], kardiale Resynchronisationstherapie [CRT], CRT mit implantierbarem Kardioverter-Defibrillator [CRT-D]) unterscheiden sich nicht bei Patienten mit HFrEF mit und ohne Diabetes [56–59]. Die Device-Therapien sollten daher entsprechend der aktuellen Leitlinie zur Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt werden [22]. Diese empfiehlt die Implantation eines ICD zur Sekundärprophylaxe bei Patienten mit HFrEF zur Reduktion des plötzlichen Herztodes und der Gesamtmortalität bei Patienten mit stattgehabter hämodynamisch relevanter ventrikulärer Tachykardie, wenn kein Nachweis reversibler Ursachen vorliegt und die ventrikuläre Tachykardie nicht innerhalb der ersten 48 h nach

Myokardinfarkt aufgetreten ist. In der Primärprävention wird eine ICD-Implantation zur Reduktion des plötzlichen Herztodes und der Gesamtmortalität bei Patienten mit symptomatischer HFrEF (NYHA II–III) und einer LVEF ≤ 35 % trotz ≥ 3-monatiger optimal medikamentöser Therapie empfohlen. Ausgenommen sind Patienten mit NYHA-Klasse IV, solche innerhalb der ersten 40 Tage nach Myokardinfarkt oder mit einer Lebenserwartung < 1 Jahr. Ein CRT wird für symptomatische Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % trotz optimaler medikamentöser Therapie verwendet, wenn sie im Sinusrhythmus sind und eine QRS-Breite von mindestens 130 ms aufweisen (Links- oder Rechtsschenkelblock; [22, 60]).

Behandlung der HFmrEF

Bisher gibt es noch keine prospektiven Studien, welche explizit den LVEF-Bereich zwischen 41 und 49 % untersuchen. Wie bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz sollten auch bei HFmrEF Diuretika zur Kontrolle des Flüssigkeitshaushaltes verwendet werden. Retrospektive Daten und Subgrup-

penanalysen legen nahe, dass Patienten in diesem LVEF-Bereich von ähnlichen Therapiestrategien wie Patienten mit HFrEF profitieren. Jedoch konnte in keiner der Studien, die Patienten mit einer LVEF ≥ 40 % (HFmrEF und HFpEF) einschlossen, eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts gezeigt werden. Aufgrund dessen erhielten die Therapiestrategien mit ACE-Hemmer/ARNI, β-Blocker oder MRA in der aktuellen Herzinsuffizienzleitlinie der ESC nur eine IIbC-Empfehlung.

Die beste Evidenz liefert derzeit die EMPEROR-Preserved-Studie, die Patienten mit einer LVEF > 40 %, einem erhöhten NT-proBNP und einer eGFR ≥ 20 ml/min/1,73m² einschloss. Empagliflozin reduzierte den primären Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz um 21 %. Der Behandlungseffekt war unabhängig von der zugrunde liegenden LVEF und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus [61]. Seit Februar 2022 ist Empagliflozin zur Therapie der symptomatischen Herzinsuffizienz unabhängig von der vorhanden

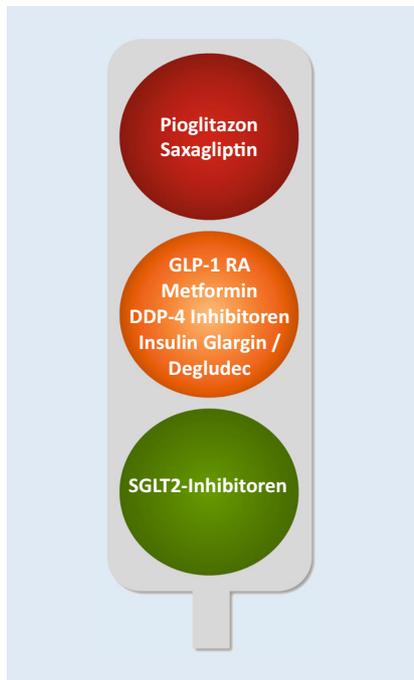


Abb. 3 ▲ Die Herzinsuffizienz (HF_rEF, HF_mrEF, HF_pEF)-Ampel zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus. *Rot* kontraindiziert; *orange* sicher für Patienten mit Herzinsuffizienz; *grün* indiziert bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Ejektionsfraktion zugelassen, d. h. auch für alle Patienten mit einer LVEF > 40 %.

Behandlung der HFpEF

Jahrelang konnte keine medikamentöse Therapie eine eindeutige Reduktion der Mortalität und Morbidität bei Patienten mit HFpEF zeigen. Die Therapie mit Diuretika war deshalb bisher die einzige Option zur Symptomreduzierung. Die EMPEROR-Preserved-Studie ist die erste Studie bei Patienten mit HFpEF, die eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes, kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, um 21 % zeigen konnte. Dieses Ergebnis war getrieben durch eine um 29 % reduzierte Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz [61]. Vor dem Hintergrund, dass Patienten mit Diabetes mellitus häufig eine Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-Funktion entwickeln, sollte auf dem Boden dieser Daten bei Patienten mit Diabetes mellitus sorgfältig nach einer HFpEF gescreent werden, und Empagliflozin sollte bei bekannter HFpEF zur Therapie des Diabetes eingesetzt werden. Empagliflozin ist zur

Behandlung der HFpEF unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes zugelassen.

Wie bereits dargelegt wurde auch der kombinierte SGLT1- und -2-Inhibitor Sotagliflozin über das gesamte LVEF-Spektrum bei Patienten mit T2DM und stattgehabter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz untersucht. Sotagliflozin reduzierte den primären Endpunkt um 33 %; die Anzahl der Ereignisse in der HFpEF Gruppe waren jedoch zu gering, um sichere Erkenntnisse bezüglich der Wirksamkeit in dieser Patientengruppe zu gewinnen.

Behandlung der Hyperglykämie

Sicherheitsprofil antidiabetischer Therapieoptionen bei Typ-2-Diabetes und Herzinsuffizienz

Grundsätzlich gilt, dass der Großteil der Sicherheitsdaten aus den großen kardiovaskulären Outcome Studien mit blutzuckersenkenden Substanzen gewonnen wurde. In diesen Studien wurden zumeist T2DM Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und/oder hohem kardiovaskulären Risiko eingeschlossen. Hierunter fanden sich im Schnitt 10–14 % Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz. Große randomisierte placebokontrollierte Studien an Patienten mit Herzinsuffizienz finden sich nur für SGLT2-Inhibitoren (s. oben). Im Folgenden ist die Datenlage zur Sicherheit antidiabetischer Therapien in Bezug auf die Herzinsuffizienz dargelegt. In **Abb. 3** ist die klinische Sicherheit im Sinne eines Ampelsystems dargestellt.

Insulin

Bei Patienten mit Typ 2 DM und Herzinsuffizienz ist der Gebrauch von Insulin mit einer schlechteren Prognose assoziiert [62–64]. Zwei Basalinsuline wurden in klinischen CV-Outcome-Studien untersucht. Die ORIGIN-Studie schloss 12.537 Patienten mit hohem CV-Risiko plus gestörter Nüchternblutglukose, gestörter Glukosetoleranz oder T2DM ein (mittleres Alter 63,5 Jahre). Die Teilnehmer erhielten entweder Insulin Glargin mit einer Ziel-Nüchternblutglukose von ≤ 95 mg/dl (5,3 mmol/l) oder eine Standardbehandlung. Nach einer medianen Nachverfol-

gung von 6,2 Jahren zeigte sich, dass Insulin Glargin einen neutralen Effekt in Bezug auf Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz aufwies [65]. In der DEVOTE-Studie, einem doppelblinden Vergleich des ultralang wirksamen Insulin Degludec mit Insulin Glargin U100, wurden 7637 Patienten mit T2DM und arteriosklerotischer Erkrankung oder hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht [66]. In Bezug auf die Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz unterschied sich die Behandlung von Insulin Degludec nicht von der mit Insulin Glargin. In der Studie war eine bekannte Herzinsuffizienz mit einer zukünftigen Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz assoziiert [48].

Metformin

Metformin gilt in allen Stadien der Herzinsuffizienz mit erhaltener oder moderat reduzierter Nierenfunktion (eGFR > 30 ml/min/1,73 m²) als sicher. Beobachtungsstudien konnten zeigen, dass Metformin im Vergleich zu Insulin oder Sulfonylharnstoffen mit einem geringeren Risiko für Tod und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung assoziiert ist, wenn auch randomisierte klinische Studien zur Sicherheit und Effektivität von Metformin fehlen [67]. Die Sorge, dass es im Rahmen der Herzinsuffizienz zu vermehrten Laktatazidosen kommt, hat sich nicht bestätigt.

Sulfonylharnstoffe

Die Datenlage bezüglich Sulfonylharnstoffen und Herzinsuffizienz ist nicht konsistent. Während einige Studien ein ungünstiges Sicherheitsprofil zeigen, konnte in anderen kein Signal bezüglich Hospitalisierung von Herzinsuffizienz detektiert werden. In der zuletzt publizierten CAROLINA-Studie, in der Linagliptin mit Glimperid verglichen wurde, zeigte sich bei Patienten mit relativ kurzer Diabetesdauer und ohne Insulintherapie keine vermehrte Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz durch Glimperid (Linagliptin war im Vergleich zu Placebo in der CARMELINA-Studie bezüglich Herzinsuffizienz sicher; [68, 69]). Jedoch war die Rate hypoglykämischer Ereignisse unter Therapie mit Glimperid höher

Infobox 1

Praktische Tipps

- Herzinsuffizienzscreening (Erfragen von Symptomen/Zeichen) im Rahmen jeder diabetologischen Vorstellung. Bei Hinweis auf eine Herzinsuffizienz Bestimmung der natriuretischen Peptide und Durchführung einer Echokardiographie beim Kardiologen.
- Diabetesscreening bei Herzinsuffizienz: bei Erstvorstellung und dann ca. alle 3 Jahre bei Patienten > 45 Jahre.
- SGLT2-Inhibitoren sollten vom Kardiologen nicht zur Therapie der Herzinsuffizienz bei Typ-1-DM eingesetzt werden.
- Kontrolluntersuchungen jeweils in Abhängigkeit des Schweregrades der Erkrankung.

(37,7%) als unter Therapie mit Linagliptin (10,6%; [69]).

Thiazolidinedione

Thiazolidinedione erhöhen das Risiko von Herzinsuffizienz Hospitalisierung und sollten bei Patienten mit Diabetes und symptomatischer Herzinsuffizienz nicht eingesetzt werden [70, 71].

DPP4(Dipeptidyl peptidase-4)-Inhibitoren

Saxagliptin erhöht signifikant das Risiko für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und wird bei Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz nicht zur Therapie empfohlen [72]. Alogliptin zeigte einen nicht signifikanten Trend in Bezug auf Herzinsuffizienz Hospitalisierung [73]. Sitagliptin und Linagliptin waren neutral [69, 74].

GLP1(„glucagon-like peptide 1“)-Rezeptoragonisten (GLP1-RA)

In den großen kardiovaskulären Sicherheitsstudien mit GLP-1-RA zeigte sich ein neutraler Effekt auf die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, obwohl die Substanzen die Herzfrequenz um 3–5 Schläge pro Minute erhöhen. In den kardiovaskulären Endpunktstudien für Exenatid, Lixisenatid, Liraglutid, Semaglutid (subkutan oder oral) und Dulaglutid wurde kein negativer Effekt der Substanzen auf die Herzinsuffizienz beobachtet. Die zuletzt publizierten Metaanalysen mit

8 Studien und 60.080 Patienten fanden jedoch eine signifikante relative Reduktion des Risikos für eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um 10–11% [75, 76]; diese waren aber maßgeblich durch die Studien AMPLITUDE-O (Efpeglenatid) und HARMONY OUTCOME (Albiglutid) getrieben, und der Effekt war im Vergleich zu SGLT2-Inhibitoren deutlich geringer ausgeprägt [77]. In der AMPLITUDE-O-Studie wurde zudem hinsichtlich der Einnahme von SGLT2-Inhibitoren zu Beginn der Studie (15,2% aller Patienten) stratifiziert; Effektivität und Sicherheit von Efpeglenatid waren unabhängig von der gleichzeitigen Gabe eines SGLT2-Inhibitor [78]. Beide Substanzen (Efpeglenatid und Albiglutid) sind in Deutschland allerdings nicht verfügbar.

Nur kleine Studien untersuchten den Effekt von GLP1-RA bei Patienten mit HFrEF. In der LIVE-Studie erhielten 241 Patienten mit chronischer HFrEF mit und ohne DM entweder Liraglutid oder Placebo. Liraglutid führte nach 24-wöchiger Behandlung im Vergleich zu Placebo zu keiner Veränderung der LVEF, der Lebensqualität oder NYHA-Klasse. Jedoch zeigten sich mehr kardiovaskuläre Ereignisse unter Liraglutid: anhaltende ventrikuläre Tachykardien, Vorhofflimmern mit notwendiger Intervention, akutes Koronarsyndrom; $n = 12$ (10%) vs. $n = 3$ (3%) $p \leq 0,05$; [79] Die FIGHT-Studie randomisierte 300 Patienten mit HFrEF und kürzlicher Hospitalisierung mit und ohne DM auf Liraglutid oder Placebo. Nach 180 Tagen zeigte sich kein Unterschied im primären Endpunkt (Tod, Zeit bis zur Re-Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Veränderung des NTpro-BNP über die Zeit; [80]).

SGLT2(„sodium-glucose co-transporter 2“)-Inhibitoren

Wie bereits unter der Therapie der Herzinsuffizienz dargelegt, konnten die SGLT2-Inhibitoren Dapagliflozin (für HFrEF) und Empagliflozin (für HFrEF, HFmrEF, HFpEF) kardiovaskulären Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz bei Patienten mit DM und Herzinsuffizienz signifikant reduzieren und sollten bei diesen Patienten verwendet werden. SGLT2-Inhibitoren wurden jedoch auch in verschiedenen Diabetespopulationen (EMPAREG-

Outcome, CANVAS-Program, DECLARE-TIMI 58, VERTIS, SCORED) eingesetzt. Diese variierten von Individuen mit multiplen Risikofaktoren (DECLARE-TIMI 58) bis hin zu Patienten mit stattgehabter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (SOLOIST-WHF). In allen untersuchten Patientenpopulationen zeigte sich eine signifikante Reduktion der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit einer Zunahme der absoluten Risikoreduktion in Abhängigkeit des höheren Risikoprofils [81]. Aufgrund der guten Studienlage sind SGLT2-Inhibitoren sowohl zur Primär- als auch zur Sekundärprävention für Patienten mit T2DM indiziert, um die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zu senken [22, 82]. Neben der Behandlung der manifesten Herzinsuffizienz ist in diesem Zusammenhang insbesondere der Aspekt der Primärprävention interessant, da weder eine stringente Glukosekontrolle mit Insulin noch DPPIV-Inhibitoren oder GLP1-RA vor der Entwicklung einer Herzinsuffizienz schützen [83].

Fazit für die Praxis

- Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz treten häufig gemeinsam auf und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Daher sollte bei Patienten mit DM nach einer Herzinsuffizienz gefahndet werden, bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach einem DM.
- Bei der Therapie einer Herzinsuffizienz gilt es, diabetologische Aspekte zu beachten, umgekehrt ist es wichtig, bei der Therapie des DM Substanzen auszuwählen, die einen prognostisch günstigen Effekt auf die Herzinsuffizienz besitzen und Substanzen mit negativen Eigenschaften zu ersetzen.
- Optimalerweise sollte daher die Betreuung der Patienten mit DM und chronischer Herzinsuffizienz interdisziplinär begleitet werden.



PD Dr. med. Katharina Schüett

Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum RWTH Aachen
 Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, Deutschland
 kschuett@ukaachen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB (2001) Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 24(9):1614–1619
2. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE et al (2012) High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 55(8):2154–2162
3. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S et al (1997) Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab* 23(3):213–218
4. Kistorp C, Galatius S, Gustafsson F, Faber J, Corell P, Hildebrandt P (2005) Prevalence and characteristics of diabetic patients in a chronic heart failure population. *Int J Cardiol* 100(2):281–287
5. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Thorgeirsson G et al (2005) Glucose abnormalities and heart failure predict poor prognosis in the population-based Reykjavik study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 12(5):465–471
6. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325(5):293–302
7. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL et al (2003) Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking

angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 362(9386):767–771

8. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al (2014) Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371(11):993–1004
9. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B et al (2016) Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail* 9(1):e2560
10. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW et al (2006) Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 114(5):397–403
11. Dauriz M, Targher G, Temporelli PL, Lucci D, Gonzini L, Nicolosi GL et al (2017) Prognostic impact of diabetes and prediabetes on survival outcomes in patients with chronic heart failure: a post-hoc analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca - heart failure) trial. *J Am Heart Assoc* 6(7):e5156
12. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL et al (2003) Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 362(9386):759–766
13. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S et al (2017) Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients with chronic heart failure: results from the ESC-HFA heart failure long-term registry. *Diabetes Care* 40(5):671–678
14. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S et al (2015) Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the reduction of atherosclerosis for continued health (REACH) registry. *Circulation* 132(10):923–931
15. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A (2016) Prognostic implications of type 2 diabetes mellitus in ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 68(13):1404–1416
16. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, Køber L, Solomon SD, Granger CB et al (2017) Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in patients with HFpEF and HFrEF and associated clinical outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 31(5–6):545–549
17. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB 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
18. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S et al (2017) 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* 135(8):724–735
19. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al (2003) Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 362(9386):777–781
20. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CSP et al (2021) Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status: results from the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation* 143(4):337–349
21. Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E et al (2022) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022. *Diabetologie und Stoffwechsel*. <https://doi.org/10.1055/a-1789-5615>
22. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42(36):3599–3726
23. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS (2014) Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 176(3):611–617
24. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N et al (2021) Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 23(3):352–380
25. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S et al (2019) Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 393(10166):61–73
26. The CONSENSUS Trial Study Group. (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative north Scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316:1429–1435
27. Garg R, Yusuf S (1995) Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative group on ACE inhibitor trials. *JAMA* 273(18):1450–1456
28. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Køber L, Gustafsson F, Hildebrandt P (1999) Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. *J Am Coll Cardiol* 34(1):83–89
29. Moyé LA, Pfeffer MA, Wun CC, Davis BR, Geltman E, Hayes D et al (1994) Uniformity of captopril benefit in the SAVE study: subgroup analysis. Survival and ventricular enlargement study. *Eur Heart J* 15(Suppl B):2–8 (discussion 26–30)
30. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M et al (2003) Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 41(9):1529–1538
31. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR et al (2017) Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in

- patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(5):333–340
32. MERIT-HF Study Group (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 353(9169):2001–2007
 33. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P et al (2001) Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344(22):1651–1658
 34. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 334(21):1349–1355
 35. CIBIS-II Investigators and Committees (1999) The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353:9–13
 36. Bobbio M, Ferrua S, Opasich C, Porcu M, Lucci D, Scherillo M et al (2003) Survival and hospitalization in heart failure patients with or without diabetes treated with beta-blockers. *J Card Fail* 9(3):192–202
 37. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P et al (2005) Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 149(1):159–167
 38. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H (2001) Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 3(4):469–479
 39. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H et al (2002) Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 106:2194–2199
 40. Hirst JA, Farmer AJ, Feakins BG, Aronson JK, Stevens RJ (2015) Quantifying the effects of diuretics and β -adrenoceptor blockers on glycaemic control in diabetes mellitus—a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 79(5):733–743
 41. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341(10):709–717
 42. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H et al (2011) Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 364(1):11–21
 43. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al (2019) Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 381(21):1995–2008
 44. Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L et al (2020) Effect of dapagliflozin in DAPA-HF according to background glucose-lowering therapy. *Diabetes Care* 43(11):2878–2881
 45. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al (2020) Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 383(15):1413–1424
 46. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G et al (2020) SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 396(10254):819–829
 47. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK et al (2021) Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 384(2):117–128
 48. Pratley RE, Husain M, Lingvay I, Pieber TR, Mark T, Saevereid HA et al (2019) Heart failure with insulin degludec versus glargine U100 in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular disease: DEVOTE 14. *Cardiovasc Diabetol* 18(1):156
 49. Standl E, Stevens SR, Lokhyngina Y, Bethel MA, Buse JB, Gustavson SM et al (2020) Confirming the bidirectional nature of the association between severe hypoglycemic and cardiovascular events in type 2 diabetes: insights from EXSCEL. *Diabetes Care* 43(3):643–652
 50. Standl E, Stevens SR, Armstrong PW, Buse JB, Chan JCN, Green JB et al (2018) Increased risk of severe hypoglycemic events before and after cardiovascular outcomes in TECOS suggests an at-risk type 2 diabetes frail patient phenotype. *Diabetes Care* 41(3):596–603
 51. Iqbal A, Heller S (2016) Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 30(3):413–430
 52. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J et al (2014) Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 63(5):1738–1747
 53. Fitzpatrick C, Chatterjee S, Seidu S, Bodicoat DH, Ng GA, Davies MJ et al (2018) Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 20(9):2169–2178
 54. Bauersachs J (2021) Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J* 42(6):681–683
 55. Bauersachs J, Böhm M (2022) Sodium-Glukose-Transporter 2(SGLT2)-Hemmer bei Herzinsuffizienz. *Kardiologie* 16(1):46–52
 56. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al (2004) Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 350(21):2140–2150
 57. Ghali JK, Boehmer J, Feldman AM, Saxon LA, Demarco T, Carson P et al (2007) Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* 13(9):769–773
 58. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbø J, Videbæk L, Korup E et al (2016) Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 375(13):1221–1230
 59. Rørth R, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbø J, Videbæk L, Korup E et al (2019) The effect of implantable cardioverter-defibrillator in patients with diabetes and non-ischaemic systolic heart failure. *Europace* 21(8):1203–1210
 60. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM et al (2021) 2021 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: developed by the task force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 42(35):3427–3520
 61. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al (2021) Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 385(16):1451–1461
 62. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC (2005) Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 149:168–174
 63. Shen L, Rørth R, Cosmi D, Kristensen SL, Petrie MC, Cosmi F et al (2019) Insulin treatment and clinical outcomes in patients with diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 21(8):974–984
 64. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, Abraham WT, Anand IS, Cleland JG et al (2018) Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur J Heart Fail* 20(5):888–895
 65. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP et al (2012) Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367(4):319–328
 66. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR et al (2017) Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377(8):723–732
 67. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA (2005) Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 28:2345–2351
 68. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME et al (2019) Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation* 139(3):351–361
 69. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ et al (2019) Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 322(12):1155–1166
 70. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al (2005) Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366:1279–1289
 71. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N et al (2006) Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 368:1096–1105
 72. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P et al (2014) Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 130(18):1579–1588
 73. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al (2013) Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369(14):1327–1335
 74. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al (2015) Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373(3):232–242
 75. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS et al (2021) Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(10):653–662
 76. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G et al (2021) GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 20(1):189

77. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM et al (2019) Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 139(17):2022–2031
78. Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH, Sattar N, Rosenstock J, Pratley R et al (2022) Efgelinate and clinical outcomes with and without concomitant sodium-glucose co-transporter-2 inhibition use in type 2 diabetes: exploratory analysis of the AMPLITUDE-O trial. *Circulation* 145(8):565–574
79. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A et al (2017) Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)—a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 19(1):69–77
80. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R et al (2016) Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 316(5):500–508
81. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Usman MS, Ferreira JP, Zannad F et al (2021) Sodium glucose co-transporter inhibitors and heart failure outcomes across different patient populations. *Eur Heart J* 42(48):4887–4890
82. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S et al (2021) Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 6(2):148–158
83. Piepoli MF, Adamo M, Barison A, Bestetti RB, Biegus J, Böhm M et al (2022) Preventing heart failure: a position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Heart Fail* 24(1):143–168

Position paper on heart failure and diabetes

Diabetes is a very important and preventable risk factor for the development of heart failure and a frequent comorbidity observed in patients with heart failure with increased cardiovascular morbidity and mortality. Therefore, it is of clinical importance to treat both diseases as early as possible with an optimal therapy. This joint position paper of the German Cardiac Society (DGK) and German Diabetes Society (DDG) outlines the scientific evidence and provides recommendations about diagnostics and treatment of heart failure and diabetes in order to improve the outcome.

Keywords

Heart failure · Diabetes · Screening · Diagnosis · Therapy