

Positionspapier Herzinsuffizienz und Diabetes

Heart failure and diabetes

Autoren

Katharina Schütt¹, Jens Aberle², Johann Bauersachs³, Andreas Birkenfeld^{4, 5}, Stefan Frantz⁶, Manfred Ganz⁷, Stephan Jacob⁸, Monika Kellerer⁹, Matthias Leschke¹⁰, Christoph Liebetrau¹¹, Nikolaus Marx¹, Dirk Müller-Wieland¹, Philip Raake¹², Paul Christian Schulze^{13, 14}, Diethelm Tschöpe^{15, 16}, Stephan von Haehling^{17, 18}, Thomas A. Zelniker¹⁹, Thomas Forst²⁰

Institute

- 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 Helmholtz Zentrum München und Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD e. V.), Neuherberg, Deutschland
- 6 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland
- 7 Ganzvital Beratung in der Gesundheitswirtschaft, Bexbach/Saar, Deutschland
- 8 Praxis für Prävention und Therapie, Villingen-Schwenningen, Deutschland
- 9 Klinik für Diabetologie, Endokrinologie, Allgemeine Innere Medizin, Kardiologie, Angiologie, Internistische Intensivmedizin, Marienhospital Stuttgart, Stuttgart, Deutschland
- 10 Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Klinikum Esslingen, Esslingen a. N., Deutschland
- 11 CCB Cardioangiologisches Centrum Bethanien, Frankfurt a.M., Deutschland
- 12 Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
- 13 Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
- 14 Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland
- 15 Herz- und Diabeteszentrum NRW, Universitätsklinik, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Deutschland
- 16 Stiftung DHD (Der herzkranke Diabetiker) in der Deutschen Diabetes-Stiftung, Bad Oeynhausen, Deutschland
- 17 Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Herzzentrum Göttingen, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

18 Standort Göttingen, Deutsches Zentrum für Herz- und Kreislaufforschung (DZHK), Göttingen, Deutschland

19 Universitätsklinik für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

20 CRS Clinical Research Services Mannheim GmbH, Mannheim, Deutschland

Schlüsselwörter

Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Screening, Diagnose, Therapie

Key words

heart failure, diabetes, screening, diagnosis, therapy

eingereicht 10.05.2022

akzeptiert 17.05.2022

online publiziert 18.07.2022

Bibliografie

Diabetologie 2022; 17: 277–288

DOI 10.1055/a-1867-3026

ISSN 1861-9002

© 2022. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. und Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. All rights reserved.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Katharina Schütt
 Universitätsklinikum RWTH Aachen
 Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Aachen, Deutschland
 kschuett@ukaachen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Diabetes mellitus (DM) stellt eine wichtige Komorbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz dar, die maßgeblich die Prognose der Patienten determiniert. Von entscheidender Bedeutung zur Verbesserung der Prognose dieser Hochrisiko-Patienten 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 Diag-

nose und Therapie der Herzinsuffizienz und des DM zu beachten ist, um die Prognose zu verbessern.

ABSTRACT

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 cardio-

vascular 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 DGK and DDG outlines the scientific evidence and provides recommendations about diagnosis and therapy of heart failure and diabetes to improve outcome.

Abkürzungen

| | |
|-----------------|---|
| BZ | Blutzucker |
| CANVAS-Program | Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study |
| CARMELINA | Cardiovascular and Real 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 Glukosetoleranz Test |
| 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 |

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 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-Diabetes. Das Positionspapier fokussiert sich 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 circa 2–5 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, 4, 5]. In Herzinsuffizienz-Studien haben circa 30–40 % aller Patienten einen Prädiabetes oder manifesten DM unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

Das gemeinsame Vorliegen eines DM und einer Herzinsuffizienz ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert [8, 11, 13, 14, 15, 16, 17], und die kardiovaskuläre Mortalität dieser Patienten ist um 50–90% erhöht [8, 17, 18, 19]. Zwei Studien konnten zeigen, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz das Vorliegen eines Prädiabetes sowie eines bisher nicht diagnostizierten DM mit einer höheren Mortalität und Ereignisrate im Vergleich zu Menschen mit Normoglykämie assoziiert sind [9, 16]. In der kürzlich publizierten EMPEROR Reduced-Studie zeigte sich ein erhöhtes Risiko für kardioresnale Ereignisse bei HFrEF-Patienten mit DM im Gegensatz zu Patienten mit Prädiabetes mit vergleichbarer Ereignisrate gegenüber normoglykämischen Studienteilnehmern [20].

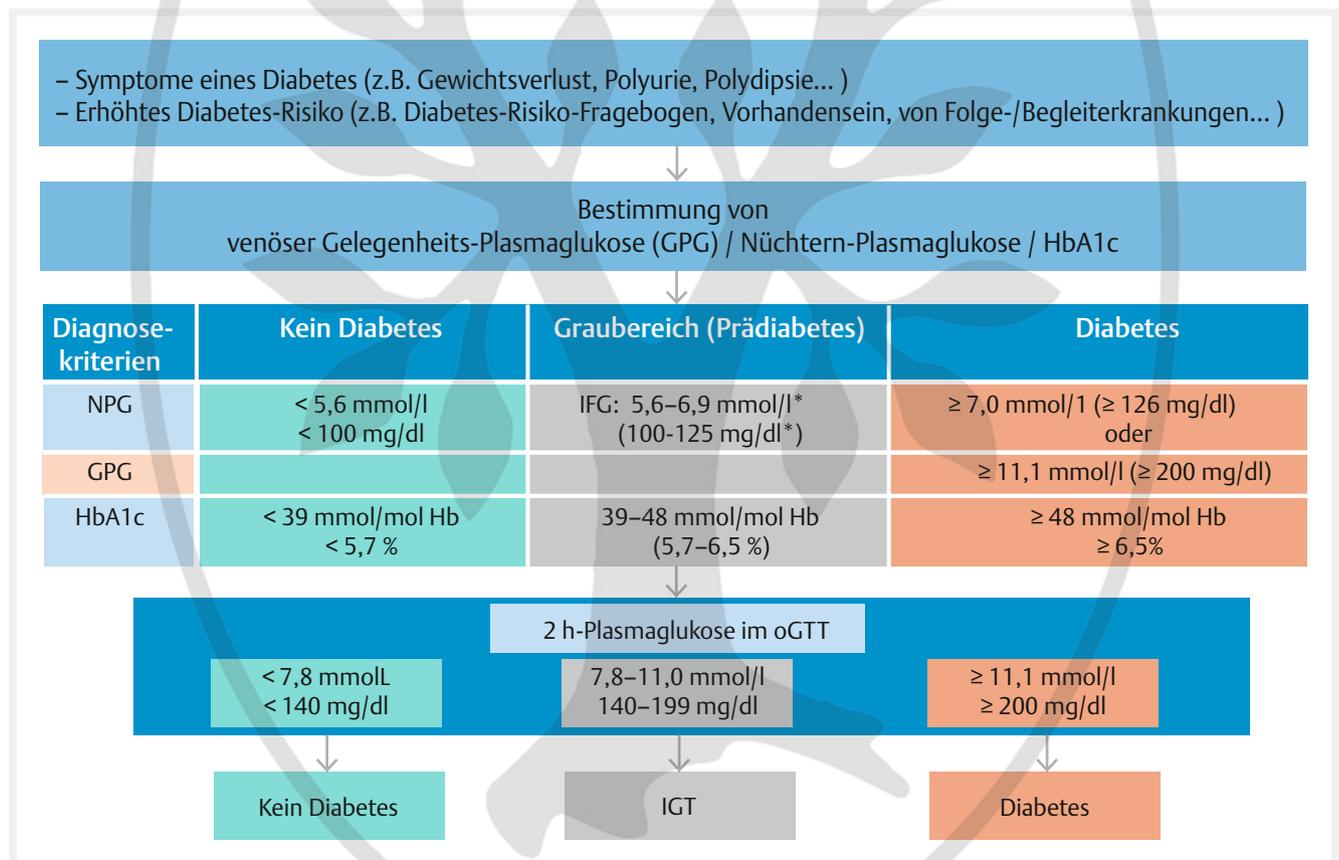
Diese Daten zeigen die Notwendigkeit, das gemeinsame Vorliegen beider Erkrankungen frühzeitig zu erfassen und konsequent zu behandeln. Im Folgenden wird zunächst auf die Diagnostik und im Anschluss auf die Besonderheiten der Therapie bei Herzinsuffizienz und DM eingegangen.

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 den Praxisempfehlungen der DDG (siehe ► **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 Diabetes Screening im Abstand von ca. 3 Jahren.

Der HbA1c-Wert wird nicht als alleiniger Nachweis eines DM 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



► **Abb. 1** Vorgehen bei der 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. Quelle: Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022. Diabetologie 2022; 17 (Suppl 2). doi:10.1055/a-1789-5615 (eingereicht).

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 Nüchtern-Glukose ≥ 126 mg/dl kann die Diagnose eines DM gestellt werden. Befinden sich die erhobenen Werte in der Grauzone (HbA1c 5,7– $<6,5\%$ oder nüchtern BZ $\geq 100 - \leq 125$ mg/dL) wird die Durchfüh-

rung eines oGTT empfohlen. Hier gilt eine 2-Stunden-Plasmaglukose ≥ 200 mg/dL als sicherer Nachweis eines DM.

Als Prädiabetes definiert man folgende Testergebnisse:

1. Nüchtern Glukose 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 %

► **Tab. 1** Symptome und Zeichen einer Herzinsuffizienz entsprechend der ESC Herzinsuffizienz Leitlinie 2021. Datenquelle: [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 |

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 dem 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 falsche niedrige Werte bei Adipositas vorkommen können [23]. Bei erhöhten Werten wird die Durchführung einer Echokardiographie empfohlen, um die Diagnose einer Herzinsuffizienz zu sichern. ► **Tab. 2** gibt 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].

Nach Sicherung der Diagnose ist eine Abklärung der zugrunde liegenden 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 Iden-

► **Tab. 2** Herzinsuffizienz Phänotypen und Diagnosekriterien.

| Herzinsuffizienz Typ | HFpEF | HFmrEF | HFrfEF |
|----------------------|--|---------------------------|---------------------------|
| 1. Kriterium | Symptome und/oder Zeichen | Symptome und/oder Zeichen | Symptome und/oder Zeichen |
| 2. Kriterium | LVEF $\geq 50\%$ | LVEF 41–49 % | LVEF $\leq 40\%$ |
| 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: mäßiggradig eingeschränkter; HFrfEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

tität 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, da 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].

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 $\leq 40\%$) zur Reduktion der Mortalität stellt bei allen Patienten die medikamentöse Vierfach-Therapie bestehend aus Angiotensin-converting enzyme (ACE)-Hemmer/Angiotensin receptor-nepriylsin inhibitor (ARNI), β -Blocker, Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) und Natrium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2)-Inhibitor dar [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, 29, 30]. Der ARNI Sacubitril/Valsartan zeigte eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes kardiovaskulärer Tod und Herzinsuffizienz-bedingte 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, 33, 34, 35]. Dies konnte ebenso für Patienten mit Herzinsuffizienz und DM gezeigt werden [36, 37, 38, 39]. Beta-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 nicht-selektiven Beta-Blockern zeigte. Vermehrte Hypoglykämien wurden durch den Einsatz von Beta-Blockern nicht beobachtet [40].

Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist (MRA)

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

Natrium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2)-Inhibitoren

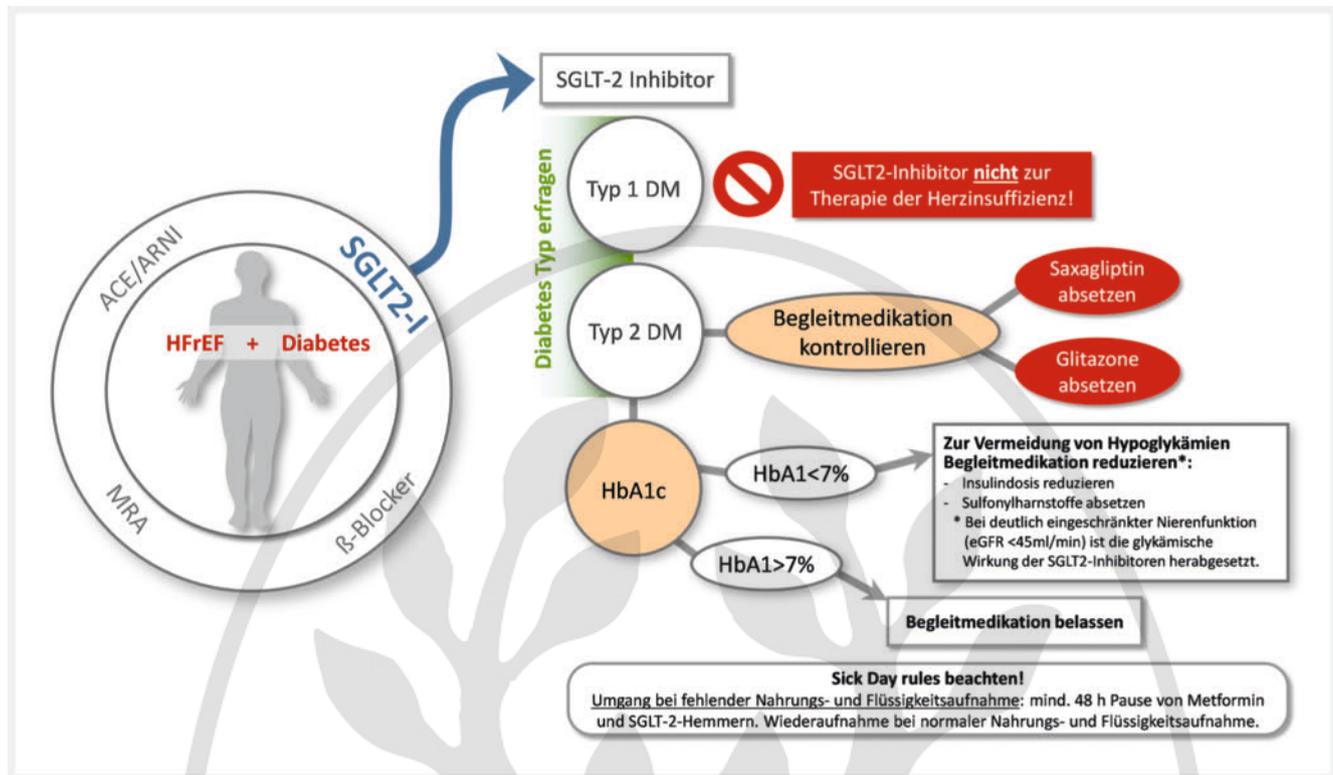
Zwei randomisierte Placebo-kontrollierte Studien untersuchten den Effekt von SGLT-2-Inhibitoren bei Patienten mit HFrEF mit und ohne DM auf dem Boden einer optimalen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie (OMT) im Vergleich zu Placebo. Die DAPA-HF Studie schloss Patienten mit NYHA Klasse II-IV und einer LVEF $\leq 40\%$ trotz OMT und erhöhtem NT-proBNP ein. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer GFR ≤ 30 ml/min/1,73 m². Dapagliflozin reduzierte das relative Risiko für den primären Endpunkt, eine 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-Studien wurden Patienten mit HFrEF mit und ohne DM mit NYHA Klasse II-IV, einer LVEF $\leq 40\%$ 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 SGLT-1- und SGLT-2-Inhibitor, wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und kürzlich stattgehabter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz unabhängig von der LVEF untersucht

► **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 | – |



► **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-Hemmer; ARNI: Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; DM: Diabetes mellitus; HbA1c: Hämoglobin A1c; MRAs: Mineralocorticoid receptor antagonist; SGLT-2-I: Sodium-glucose co-transporter 2-Inhibitor.

(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-Diabetes untersucht wurden. Die DAPA-HF und SOLOIST-HF-Studie schlossen Patienten mit Typ-1-Diabetes 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 SGLT-2-Inhibitors erfragt werden, ob der Patient einen Typ-1- oder Typ-2-Diabetes hat (siehe ► **Abb. 2**). Patienten mit Typ-1-Diabetes sollten vom Kardiologen keinen SGLT-2-Inhibitor zur Therapie der Herzinsuffizienz erhalten (siehe auch ► **Abb. 2**). Für Patienten mit Typ-1-Diabetes wird ansonsten die Gabe einer Standard Herzinsuffizienz Therapie empfohlen.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sollte die antidiabetische Begleitmedikation, inklusive der Insulintherapie, geprüft und Substanzen, die zu vermehrten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz führen können (Pioglitazon und Saxagliptin; siehe 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, 49, 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, 52, 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 SGLT-2-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 SGLT-2-Inhibitor Behandlung sollten zudem den sogenannten „sick day rules“ folgen, um eine Ketoazidose zu verhindern. Dies bedeutet, dass bei fehlender Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme der SGLT-2-Inhibitor pausiert und erst bei normaler Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme die Therapie wiedereingenommen werden sollte. Dies betrifft neben hochfieberhaften Erkrankungen, Durchfall und Erbrechen auch große Operationen oder Aufenthalte auf der Intensivstation.

Praktische Empfehlung Herzinsuffizienz-Therapie

Die Grundlage der Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF $\leq 40\%$) zur Reduktion der Mortalität stellt, wie bereits ausgeführt, bei allen Patienten die medikamentöse Vierfach-Therapie bestehend aus ACE-Hemmer/ARNI, β -Blocker, MRA und SGLT-2-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 Ausnahme bilden die SGLT-2-Inhibitoren, die direkt mit 10 mg/d (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, 57, 58, 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 Stunden 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 $\leq 35\%$ 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 $\leq 35\%$ trotz optimal 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 41–49 % untersuchen. Wie bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz sollten auch bei HFmrEF-Diuretika zur Kontrolle des Flüssigkeitshaushaltes verwendet werden. Retrospektive Daten und Subgruppenanalysen 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 $\geq 40\%$ (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/1,73 m² 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 vorhandenen Ejektionsfraktion zugelassen, d. h. auch für alle Patienten mit einer LVEF $> 40\%$.

Behandlung der HFpEF

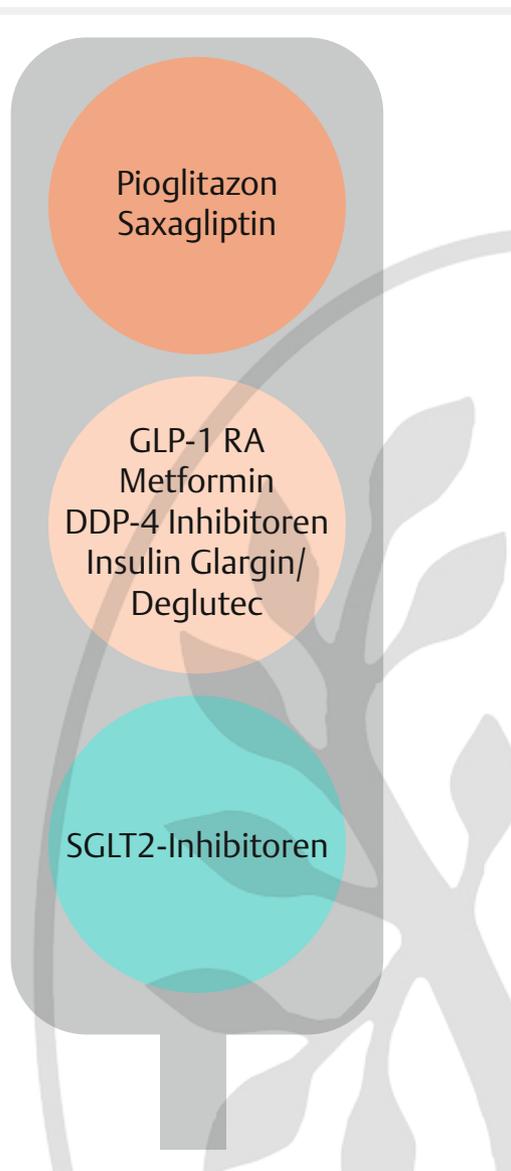
Jahrelang konnte keine medikamentöse Therapie eine eindeutige Reduktion der Mortalität und Morbidität bei Patienten mit HFpEF zeigen. Die Therapie mit Diuretika war deshalb bisher die einzige Option zur Symptomreduzierung. Die EMPEROR-Preserved-Studie ist die erste Studie bei Patienten mit HFpEF, die eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung für 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 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 SGLT-1- und SGLT-2-Inhibitor Sotagliflozin über das gesamte LVEF-Spektrum bei Patienten mit Typ-2-Diabetes 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 Patienten mit 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 Typ-2-Diabetes Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und/oder hohem kardiovaskulären Risiko eingeschlossen. Hierunter fanden sich im Schnitt 10–14 % Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz. Große randomisierte Placebo-kontrollierte Studien an Patienten mit Herzinsuffizienz finden sich nur für SGLT-2-Inhibitoren (s. o.). 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.



► **Abb. 3** Die Herzinsuffizienz (HFrEF, HFmrEF, HFpEF) Ampel zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. Rot: kontraindiziert; Gelb: sicher für Patienten mit Herzinsuffizienz; Grün: indiziert bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Insulin

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Herzinsuffizienz ist der Gebrauch von Insulin mit einer schlechteren Prognose assoziiert [62, 63, 64]. Zwei Basalinsuline wurden in klinischen CV-Outcome-Studien untersucht. Die ORIGIN-Studie schloss 12537 Patienten mit hohem CV-Risiko plus gestörter Nüchtern glukose, gestörter Glukosetoleranz oder Typ-2-Diabetes ein (mittleres Alter 63,5 Jahre). Die Teilnehmer erhielten entweder Insulin Gargin mit einer Ziel-Nüchtern glukose von ≤ 95 mg/dl (5,3 mmol/l) oder eine Standardbehandlung. Nach einer medianen Nachverfolgung von 6,2 Jahren zeigte sich, dass Insulin Gargin einen neutralen Effekt in Bezug auf Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz aufwies [65]. In der DEVOTE-Studie, einem doppel-blinden Ver-

gleich des ultra-lang wirksamen Insulin Degludec mit Insulin Gargin U100, wurden 7637 Patienten mit Typ-2-Diabetes 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 Gargin. 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 von 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 Sulfonylharnstoffe 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 (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].

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 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].

Glucagon-like peptide-1 Rezeptoragonisten (GLP1-RA)

In den großen kardiovaskulären Sicherheitsstudien mit GLP-1 Rezeptoragonisten 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, Lixisenatide, Liraglutid, Semaglutid (subkutan oder oral) und Dulaglutid wurde kein negativer Effekt der Substanzen auf die Herzinsuffizienz beobachtet.

Die zuletzt publizierten Metaanalysen mit acht 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 AMPLITUDE-O (Efpeglenatid) und HARMONY OUTCOME (Albiglutid)-Studien getrieben und der Effekt war im Vergleich zu SGLT-2-Inhibitoren deutlich geringer ausgeprägt [77]. In der AMPLITUDE-O-Studie wurde zudem hinsichtlich der Einnahme von SGLT-2-Inhibitoren zu Beginn der Studie (15,2% aller Patienten) stratifiziert; die Effektivität und Sicherheit von Efpeglenatid war unabhängig von der gleichzeitigen Gabe eines SGLT-2-Inhibitors [78]. Beide Substanzen (Efpeglenatid und Albiglutid) sind in Deutschland allerdings nicht verfügbar.

Nur kleine Studien untersuchten den Effekt von GLP1-Rezeptoragonisten 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%) versus n = 3 (3%) p ≤ 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].

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2-) Inhibitoren

Wie bereits unter der Therapie der Herzinsuffizienz dargelegt, konnten die SGLT-2-Inhibitoren Dapagliflozin (für HFrEF) und Empagliflozin (für HFrEF, HFmrEF, HFpEF) den kardiovaskulären Tod und die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz bei Patienten mit DM und Herzinsuffizienz signifikant reduzieren und sollten bei diesen Patienten verwendet werden. SGLT-2-Inhibitoren wurden jedoch auch in verschiedenen Diabetespopulationen (EMPA-REG-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 SGLT-2-Inhibitoren zur Primär- als auch Sekundärprävention für Patienten mit Typ-2-Diabetes 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].

Praktische Tipps

- Herzinsuffizienz Screening (Erfragen von Symptomen/Zeichen) im Rahmen jeder diabetologischen Vorstellung. Bei Hinweis auf eine Herzinsuffizienz-Bestimmung der natriuretischen Peptide und Durchführung einer Echokardiographie beim Kardiologen.
- Diabetes Screening bei Herzinsuffizienz: bei Erstvorstellung und dann ca. alle 3 Jahre bei Patienten > 45 Jahre.
- SGLT-2-Inhibitoren sollten vom Kardiologen nicht zur Therapie der Herzinsuffizienz bei Typ-1-Diabetes eingesetzt werden.
- Kontrolluntersuchungen jeweils in Abhängigkeit des Schweregrades der Erkrankung.

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 und bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach einem DM gefahndet werden. Bei der Therapie einer Herzinsuffizienz gilt es diabetologische Aspekte zu beachten. Umgekehrt ist es wichtig, bei der Therapie des DM Substanzen auszuwählen, die einen prognostischen 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.

Hinweis

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

Interessenkonflikt

KS hat Vorträge für Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Novartis, OmniaMed durchgeführt und als Berater für Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim fungiert. Sie hat Forschungsförderung von Boehringer Ingelheim erhalten.

JA hat Vorträge für Novo Nordisk, Astra Zeneca, Lilly Deutschland, Boehringer Ingelheim durchgeführt und als Berater für Novo Nordisk, Astra Zeneca, Lilly Deutschland, Boehringer Ingelheim fungiert.

JB hat Vorträge für Amgen, Astra Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Cardior, Corvia, CVRx, Novartis, Pfizer, Vifor durchgeführt und als Berater für Amgen, Astra Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Cardior, Corvia, CVRx, Novartis, Pfizer, Vifor fungiert. Er hat Forschungsförderung von Abiomed, CVRx, Zoll erhalten.

ALB hat Vorträge für AstraZeneca, Boehringer Ingelheim und NovoNordisk durchgeführt und als Berater für AstraZeneca, Bayer und NovoNordisk fungiert. Die Erlöse gehen an das Universitätsklinikum Tübingen. Die Einrichtung erhält Forschungsförderung von Boehringer Ingelheim.

SF hat Vorträge für Abiomed, Amarin, Amgen, Akzea, AstraZeneca, Bayer, Berlin-Chemie, Biotronik, Boehringer, Braun, Bristol-Myers Squibb, Boehringer, Daiichi Sankyo, Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Siemens, Vifor, Zoll durchgeführt und als Berater für Astra (Herzinsuffizienz), Bayer (Antikoagulation, Herzinsuffizienz), Boehringer (Diabetes, Herzinsuffizienz), Sanofi-Aventis (Hypercholesterinämie), Vifor (Kalium, Herzinsuffizienz) fungiert. Er hat Forschungsförderung von Abiomed, Amarin, Amgen, Akzea, AstraZeneca, Bayer, Berlin-Chemie, Biotronik, Boehringer, Braun, Bristol-Myers

Squibb, Boehringer, Daiichi Sankyo, Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Siemens, Vifor, Zoll erhalten.

MG hat Vorträge für Amarin, BMS, Viatrix, DELAB gehalten und als Berater Boehringer Ingelheim und Roche Diagnostics fungiert.

SJ hat Vorträge für Amarin, Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Berlin Chemie, BMS, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Lilly, Medcon, Merck, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Roche, Sanofi, Sciarc; VIFOR durchgeführt.

MK hat Vorträge für AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, MSD, Lilly, Novo Nordisk, Novartis durchgeführt und als Berater für Abbott, Bayer, Boehringer Ingelheim, MSD, Lilly, Novo Nordisk und Sanofi fungiert.

ML hat Vorträge für Lilly, Berlin Chemie, Bayer Vital, Daiichi-Sankyo, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis, Astra, Vifor-Pharma, Servier durchgeführt.

CL hat Vorträge für Astra zeneca, Bayer, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim durchgeführt und Forschungsförderung von Novartis erhalten.

NM hat Vorträge für Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim/Lilly, BMS, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi Aventis durchgeführt und als Berater für AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim/Lilly, Genfit, Kowa Research Inst., MSD, Novo Nordisk fungiert. Er hat Forschungsförderung von Boehringer Ingelheim erhalten. Er ist im Besitz von Geschäftsanteilen von Biontech.

DMW hat Vorträge für Amarin, Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Daiichi-Sankyo, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi, Novartis durchgeführt und als Berater für Amarin, Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Daiichi-Sankyo, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi, Novartis fungiert. Er hat Forschungsförderung von Amarin und Astra Zeneca erhalten.

PR hat Vorträge für Edwards, Medtronic, Abbott, Biotronik, Astra-Zeneca, Novartis, Bayer, Vifor, Daiichi-Sankyo, CTI GmbH, Diaplan, Herzzentrum Leipzig, Leipzig Heart Institute GmbH, Kelcon, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, EuroPCR, StreamedUp, BNK, HeartLive durchgeführt und als Berater für Vifor und Pathways fungiert. Er hat Forschungsförderung von Pfizer und der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung erhalten.

CS hat Vorträge für Bayer, Boehringer, Novartis durchgeführt und als Berater für Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi, Novartis fungiert. Er hat Forschungsförderung von Boehringer Ingelheim und Abiomed erhalten.

DT hat Vorträge für Boehringer Ingelheim, Lilly Deutschland, Novo Nordisk, SCIARC GmbH durchgeführt und Forschungsförderung von Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, Lilly Deutschland, Novartis, Novo Nordisk, Applied Therapeutica, Astra Zeneca erhalten.

SVH hat Vorträge für Bayer, Boehringer Ingelheim, Brahms, Chugai, Grnenthal, Helsinn, Hexal, Novartis, Respicardia, Roche, Sorin und Vifor durchgeführt und als Berater für Bayer, Boehringer Ingelheim, Brahms, Chugai, Grnenthal, Helsinn, Hexal, Novartis, Respicardia, Roche, Sorin und Vifor fungiert. Er hat Forschungsförderung von Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Ergomed, Thermo Fisher erhalten.

TZ hat Vorträge für Alkem Lab Ltd, AstraZeneca, Bayer AG, Boehringer Ingelheim, Sun Pharmaceutical durchgeführt und als Berater für Boehringer Ingelheim fungiert.

TF hat Vorträge für Amarin, Astra Zeneca; Böhninger Ingelheim; Berlin Chemie; Cipla; Daiichi-Sankyo; Eli Lilly; Fortbildungskolleg; MSD; Novartis; Novo Nordisk; Sanofi; Santis durchgeführt und als Berater für Astra Zeneca; Atrogi; Bayer; Cipla; Eli Lilly; Eysense; Fortbildungskolleg; Novo Nordisk; Pfizer; Sanofi; Remynd; Roche fungiert.

Literatur

- Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24 (9): 1614–1619. doi:10.2337/diacare.24.9.1614
- Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55 (8): 2154–2162. doi:10.1007/s00125-012-2579-0
- Amato L, Paolisso G, Cacciari F et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. *The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. Diabetes Metab* 1997; 23 (3): 213–218
- Kistorp C, Galatius S, Gustafsson F et al. Prevalence and characteristics of diabetic patients in a chronic heart failure population. *Int J Cardiol* 2005; 100 (2): 281–287. doi:10.1016/j.ijcard.2004.10.024
- Thrainsdottir IS, Aspelund T, Hardarson T et al. Glucose abnormalities and heart failure predict poor prognosis in the population-based Reykjavik Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12 (5): 465–471. doi:10.1097/01.hjr.0000173105.91356.4d
- Yusuf S, Pitt B, Davis CE et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325 (5): 293–302. doi:10.1056/NEJM199108013250501
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. 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* 2003; 362: 767–771. doi:10.1016/S0140-6736(03)14283-3
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371 (11): 993–1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
- Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS et al. 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* 2016; 09 (1): e002560. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560
- Ahmed A, Rich MW, Fleg JL et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006; 114 (5): 397–403. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347
- Dauriz M, Targher G, Temporelli PL et al. 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* 2017; 06 (7): e005156. doi:10.1161/JAHA.116.005156
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766. doi:10.1016/S0140-6736(03)14282-1
- Dauriz M, Targher G, Laroche C et al. 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* 2017; 40 (5): 671–678. doi:10.2337/dc16-2016
- Cavender MA, Steg PG, Smith SC et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation* 2015; 132 (10): 923–931. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796
- Johansson I, Dahlström U, Edner M et al. Prognostic Implications of Type 2 Diabetes Mellitus in Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (13): 1404–1416. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.061
- Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY et al. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFpEF and HFrEF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31 (5/06): 545–549. doi:10.1007/s10557-017-6754-x
- MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F et al. 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* 2008; 29 (11): 1377–1385. doi:10.1093/eurheartj/ehn153
- Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Di-

- abetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation* 2017; 135 (8): 724–735. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593
- [19] Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–781. doi:10.1016/S0140-6736(03)14285-7
- [20] Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143 (4): 337–349. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824
- [21] Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022. *Diabetologie* 2022; 17 (Suppl. 2): doi:10.1055/a-1789-5615
- [22] McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42 (36): 3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
- [23] Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A et al. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014; 176 (3): 611–617. doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.007
- [24] Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H et al. 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* 2021; 23 (3): 352–380. doi:10.1002/ehfj.2115
- [25] Halliday BP, Wassall R, Lota AS et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019; 393: 61–73. doi:10.1016/S0140-6736(18)32484-X
- [26] The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–1435
- [27] Garg R, Yusuf S. 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* 1995; 273 (18): 1450–1456
- [28] Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Køber L et al. 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* 1999; 34 (1): 83–89
- [29] Moyé LA, Pfeffer MA, Wun CC et al. Uniformity of captopril benefit in the SAVE Study: subgroup analysis. Survival and Ventricular Enlargement Study. *Eur Heart J* 1994; 15: 2–8. doi:10.1093/eurheartj/15.suppl_b.2
- [30] Shekelle PG, Rich MW, Morton SC et al. 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* 2003; 41 (9): 1529–1538. doi:10.1016/s0735-1097(03)00262-6
- [31] Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB et al. 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* 2017; 05 (5): 333–340. doi:10.1016/S2213-8587(17)30087-6
- [32] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007
- [33] Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344 (22): 1651–1658. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.037
- [34] Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. 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* 1996; 334 (21): 1349–1355
- [35] The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13
- [36] Bobbio M, Ferrua S, Opasich C et al. Survival and hospitalization in heart failure patients with or without diabetes treated with beta-blockers. *J Card Fail* 2003; 09 (3): 192–202. doi:10.1054/jcaf.2003.31
- [37] Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2005; 149 (1): 159–167. doi:10.1016/j.ahj.2004.05.056
- [38] Erdmann E, Lechat P, Verkenne P et al. 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* 2001; 03 (4): 469–479. doi:10.1016/s1388-9842(01)00174-x
- [39] Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al. 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* 2002; 106: 2194–2199
- [40] Hirst JA, Farmer AJ, Feakins BG et al. Quantifying the effects of diuretics and β -adrenoceptor blockers on glycaemic control in diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology* 2015; 79 (5): 733–743. doi:10.1111/bcp.12543
- [41] Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341 (10): 709–717
- [42] Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364 (1): 11–21. doi:10.1056/NEJMoa1009492
- [43] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
- [44] Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O et al. Effect of Dapagliflozin in DAPA-HF According to Background Glucose-Lowering Therapy. *Diabetes Care* 2020; 43 (11): 2878–2881. doi:10.2337/dc20-1402
- [45] Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383 (15): 1413–1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190
- [46] Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396: 819–829. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9
- [47] Bhatt DL, Szarek M, Steg PG et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384 (2): 117–128. doi:10.1056/NEJMoa2030183
- [48] Pratley RE, Husain M, Lingvay I et al. Heart failure with insulin degludec versus glargine U100 in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular disease: DEVOTE 14. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18 (1): 156. doi:10.1186/s12933-019-0960-8
- [49] Standl E, Stevens SR, Lohhnygina Y et al. Confirming the Bidirectional Nature of the Association Between Severe Hypoglycemic and Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes: Insights From EXSCEL. *Diabetes Care* 2020; 43 (3): 643–652. doi:10.2337/dc19-1079
- [50] Standl E, Stevens SR, Armstrong PW et al. 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* 2018; 41 (3): 596–603. doi:10.2337/dc17-1778

- [51] Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30 (3): 413–430. doi:10.1016/j.beem.2016.06.004
- [52] Chow E, Bernjak A, Williams S et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014; 63 (5): 1738–1747. doi:10.2337/db13-0468
- [53] Fitzpatrick C, Chatterjee S, Seidu S et al. Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20 (9): 2169–2178. doi:10.1111/dom.13348
- [54] Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J* 2021; 42 (6): 681–683. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1012
- [55] Bauersachs J, Böhm M. Sodium-Glukose-Transporter 2(SGLT2)-Hemmer bei Herzinsuffizienz. *Der Kardiologe* 2022; 16 (1): 46–52
- [56] Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350 (21): 2140–2150. doi:10.1056/NEJMoa032423
- [57] Ghali JK, Boehmer J, Feldman AM et al. Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* 2007; 13 (9): 769–773. doi:10.1016/j.cardfail.2007.06.723
- [58] Køber L, Thune JJ, Nielsen JC et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016; 375 (13): 1221–1230. doi:10.1056/NEJMoa1608029
- [59] Røth R, Thune JJ, Nielsen JC et al. The effect of implantable cardioverter-defibrillator in patients with diabetes and non-ischaemic systolic heart failure. *Europace* 2019; 21 (8): 1203–1210. doi:10.1093/europace/euz114
- [60] Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB et al. 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). *European Heart Journal* 2021; 42 (35): 3427–3520. doi:10.1093/eurheartj/ehab364
- [61] Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451–1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038
- [62] Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005; 149: 168–174. doi:10.1016/j.ahj.2004.07.005
- [63] Shen L, Røth R, Cosmi D et al. Insulin treatment and clinical outcomes in patients with diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019; 21 (8): 974–984. doi:10.1002/ejhf.1535
- [64] Cosmi F, Shen L, Magnoli M et al. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur J Heart Fail* 2018; 20 (5): 888–895. doi:10.1002/ejhf.1146
- [65] Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367 (4): 319–328. doi:10.1056/NEJMoa1203858
- [66] Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377 (8): 723–732. doi:10.1056/NEJMoa1615692
- [67] Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345–251. doi:10.2337/diacare.28.10.2345
- [68] McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE et al. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. *Circulation* 2019; 139 (3): 351–361. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352
- [69] Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019; 322 (12): 1155–1166. doi:10.1001/jama.2019.13772
- [70] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. 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* 2005; 366: 1279–1289. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9
- [71] Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–1105. doi:10.1016/S0140-6736(06)69420-8
- [72] Scirica BM, Braunwald E, Raz I et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014; 130 (18): 1579–1588. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389
- [73] White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1327–1335. doi:10.1056/NEJMoa1305889
- [74] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373 (3): 232–242. doi:10.1056/NEJMoa1501352
- [75] Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL et al. 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* 2021; 9 (10): 653–662. doi:10.1016/S2213-8587(21)00203-5
- [76] Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20 (1): 189. doi:10.1186/s12933-021-01366-8
- [77] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. 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* 2019; 139 (17): 2022–2031. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868
- [78] Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH et al. Efglenatide and Clinical Outcomes with and without Concomitant Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition Use in Type 2 Diabetes: Exploratory Analysis of the AMPLITUDE-O Trial. *Circulation* 2021; 145 (8): 565–574. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057934
- [79] Jorsal A, Kistorp C, Holmager P et al. 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* 2017; 19 (1): 69–77. doi:10.1002/ejhf.657
- [80] Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2016; 316 (5): 500–508. doi:10.1001/jama.2016.10260
- [81] Butler J, Anker SD, Filippatos G et al. Sodium glucose co-transporter inhibitors and heart failure outcomes across different patient populations. *Eur Heart J* 2021; 42 (48): 4887–4890. doi:10.1093/eurheartj/ehab704
- [82] McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021; 06 (2): 148–158. doi:10.1001/jamacardio.2020.4511
- [83] Piepoli MF, Adamo M, Barison A et al. Preventing heart failure: a position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022; 24 (1): 143–168. doi:10.1002/ejhf.2351