



Sodium-Glukose-Transporter 2-Hemmer bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction

Michael Böhm¹ · Johann Bauersachs²¹Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes und medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland²Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Nachdem Sodium-Glukose-Transporter 2(SGLT2)-Hemmstoffe klinische Endpunkte (kardiovaskulärer Tod und Herzinsuffizienzhospitalisierungen) bei der Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion reduziert haben, wurde untersucht, ob sie auch bei Herzinsuffizienz mit erhaltener sowie mäßiggradig reduzierter Ejektionsfraktion (HFpEF bzw. HFmrEF) positive Wirkungen erzielen.

Ziel der Arbeit: Es erfolgt eine Zusammenfassung der neuen Daten zu SGLT2-Hemmern bei Patienten mit HFpEF und HFmrEF.

Material und Methoden: Es wurde eine selektive Literaturrecherche vorgenommen.

Ergebnisse und Diskussion: Für Dapagliflozin (DELIVER) und Empagliflozin (EMPEROR-Preserved) wurden kontrollierte randomisierte Endpunktstudien bei HFpEF und HFmrEF bei Diabetikern und Nichtdiabetikern vorgelegt. Sie zeigen gegenüber Placebo eine Verbesserung des primären kombinierten Endpunktes von kardiovaskulär bedingten Todesfällen oder Hospitalisierungen wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz (für Dapagliflozin war auch eine dringliche Vorstellung wegen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz Teil des Endpunktes). Für Dapagliflozin wurde der primäre Endpunkt relativ zu Placebo auf 16,4 % gegenüber 19,5 % für Placebo reduziert (Hazard Ratio 0,82, 95 %-Konfidenzintervall 0,73–0,92, $p < 0,001$). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für Empagliflozin (13,8 % vs. 17,1 %; Hazard Ratio 0,79, 95 %-Konfidenzintervall 0,69–0,90, $p < 0,001$). Auch die meisten präspezifizierten sekundären Endpunkte wurden in beiden Studien durch die SGLT2-Hemmer reduziert.

Schlussfolgerung: SGLT2-Hemmer zeigen als erste Substanzklasse eine signifikante Senkung klinischer Endpunkte bei HFpEF und HFmrEF. Somit besteht über das gesamte Spektrum der linksventrikulären Ejektionsfraktionen bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine protektive Wirkung der SGLT2-Hemmung.

Schlüsselwörter

Dapagliflozin · Chronische Herzinsuffizienz · Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion · Empagliflozin · Herzinsuffizienztherapie

Medical Writing Support erfolgte durch Michel Pharma Solutions (Mainz) und wurde durch Boehringer Ingelheim finanziert. Weitere Informationen zum Interessenkonflikt finden Sie am Ende des Beitrags.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Die Herzinsuffizienz (HF) wird, basierend auf einem Konsens internationaler Fachgesellschaften, in Formen mit reduzierter ($\leq 40\%$), mäßiggradig reduzierter (41–49%) und erhaltener ($\geq 50\%$) Ejektionsfraktion (EF) [8] klassifiziert. Die Natrium-Glukose-Transporter 2(SGLT2)-Hemmer Dapagliflozin und Empagliflozin wurden basierend auf den kontrolliert randomisierten Studien DAPA-HF

und EMPEROR-Reduced zu einem durch die Leitlinien empfohlenen grundlegenden Bestandteil der Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFpEF) [18, 20]. Jetzt wurde deren Wirkung auch bei HF mit mäßiggradig reduzierter bzw. erhaltener EF (HFmrEF und HFpEF) untersucht.

Tab. 1 Einschlusskriterien von EMPEROR-Preserved [3] und DELIVER [28]

| EMPEROR-Preserved | DELIVER |
|---|---|
| Männer und Frauen ≥ 18 Jahre (ambulante und hospitalisierte Patienten) | Männer und Frauen ≥ 40 Jahre (nur ambulante Patienten) |
| NYHA II–IV | NYHA II–IV |
| HF-Anamnese ≥ 3 Monate | HF-Anamnese ≥ 6 Wochen mit zumindest intermittierendem Diuretikabedarf |
| LVEF $> 40\%$ (nie $\leq 40\%$ in Anamnese) | LVEF $> 40\%$ plus (LVEF anamnestisch $\leq 40\%$, wenn bei Studieneinschluss $> 40\%$) |
| Hinweise auf strukturelle Herzveränderung in den letzten 12 Monaten | Hinweise auf strukturelle Herzveränderung in den letzten 12 Monaten (Vergrößerung des linken Vorhofs und Septumdicke $\geq 1,1$ cm) |
| NT-proBNP ≥ 300 pg/ml ohne AF, ≥ 900 pg/ml mit AF | NT-proBNP ≥ 300 pg/ml ohne AF, ≥ 600 pg/ml mit AF |
| Diuretikadosis stabil in Woche vor Randomisierung | Keine i.v.-HF-Behandlung 12 h vor Einschluss und 24 h vor Randomisierung |

Wesentliche Unterschiede wurden *kursiv* markiert
 NYHA New York Heart Association, HF Herzinsuffizienz, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NT-proBNP „N-terminales pro-brain natriuretic peptide“, AF Vorhofflimmern („atrial fibrillation“)

Über das diagnostische Vorgehen bei HF gibt es einen internationalen Konsens [26]. HFpEF ist ein Syndrom, das mit deutlich reduzierter Lebensqualität, vorzeitiger Mortalität und substanziiell erhöhter Nutzung von Ressourcen des Gesundheitssystems einhergeht [15]. Etwa 50 % aller HF-Patienten in der Bevölkerung haben HFpEF [25]. Der wichtigste Risikoindikator ist zunehmendes Alter, aber auch arterielle Hypertonie, weibliches Geschlecht, Adipositas und koronare Herzkrankheit sind wichtige Prädiktoren für das Vorliegen von HFpEF [15]. Eine Metaanalyse von 31 Studien mit insgesamt 41.972 Patienten zeigte, dass Patienten mit HFpEF im Mittel älter sind als die mit HFrEF (71 vs. 66 Jahre), öfter weiblich (50 % vs. 28 %), und häufiger eine Hypertonieanamnese haben (51 % vs. 41 %), wohingegen eine ischämische Ätiologie seltener ist (43 % vs. 59 %) [22].

Komorbiditäten führen bei HF-Patienten zu hohen Gesundheitskosten und einer hohen nichtkardiovaskulären Mortalität. Basierend auf Daten der Olmstedt County-Studie haben 86 % aller Patienten mit HF 2 oder mehr Komorbiditäten [13]. Auch wenn das Muster der Komorbiditäten bei Patienten mit HFrEF und HFpEF qualitativ ähnlich ist, waren Komorbiditäten bei HFpEF häufiger als bei HFrEF (5,5 vs. 3,7).

Insgesamt ist die Mortalität bei HFpEF populationsbezogen geringer als bei HFrEF (121 [95 % Konfidenzintervall (KI) 117; 126]

vs. 141 [95 % KI 138; 144] Todesfälle pro 1000 Patientenjahre) [22]. Der Unterschied wurde nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Ätiologie und anamnestisches Vorhandensein von Hypertonie, Diabetes und Vorhofflimmern noch deutlicher (Hazard Ratio 0,68 [95 % KI 0,64; 0,71]). Unter wegen HF hospitalisierten Patienten ist die Mortalität aber laut einer Studie an 39.982 Patienten in einer für Risikofaktoren adjustierten Analyse bei Patienten mit HFpEF, mit mäßiggradig reduzierter EF (HFmrEF) und HFrEF gleich (medianes Überleben 2,1 Jahre) [27]. Auch bei HFpEF sind kardiovaskuläre Ereignisse die häufigste Todesursache, aber der Anteil nichtkardiovaskulärer Ereignisse ist bei HFpEF höher als bei HFrEF [15], was möglicherweise der größeren Belastung durch nichtkardiovaskuläre Komorbiditäten geschuldet ist. Noch vor wenigen Jahren wurden die therapeutischen Optionen bei HFpEF als sehr begrenzt eingeschätzt [25]. Im Gegensatz zur HFrEF konnten für HFpEF keine Lebenszeit verlängernden Behandlungen belegt werden [4].

Basierend auf den positiven randomisiert kontrollierten Studien DAPA-HF [21] und EMPEROR-Reduced [23], definieren internationale Leitlinien die SGLT2-Hemmer Dapagliflozin und Empagliflozin zu einem Pfeiler der Primärbehandlung der HFrEF [18, 20]. Die diesen Empfehlungen zugrunde liegenden Daten haben wir kürzlich zusammengefasst [6].

Es wird erwartet, dass die Prävalenz der HFpEF sich von 2015 bis 2060 verdoppeln wird [15]. Angesichts der zu erwartenden höheren Krankheitslast von HFpEF und der Erfolge der SGLT2-Hemmer bei HFrEF wurden auch die Wirkungen von Empagliflozin und Dapagliflozin bei Patienten mit HFpEF in den Studien EMPEROR-Preserved und DELIVER untersucht. Die Rationale dieser Studien ergab sich auch durch die berichteten Ereignisraten für Herzinsuffizienzhospitalisierungen in den Placebogruppen der Studien an Diabetikern, die eher denen von Patienten mit HFpEF und nicht denen bei HFrEF entsprach. Da diese Hospitalisierungen durch SGLT2-Hemmung reduziert wurden, legten die Studien an Diabetikern die Grundlage für DELIVER und EMPEROR-Preserved [3, 28].

Studiendesign

In beiden Studien wurden Patienten mit einer EF $> 40\%$ eingeschlossen. Der primäre Endpunkt beider Studien war ähnlich, aber nicht gleich. EMPEROR-Preserved hatte als kombinierten primären Endpunkt die Zeit bis zum Auftreten von kardiovaskulär bedingtem Tod oder Hospitalisierung wegen HF [3]. DELIVER schloss zusätzlich eine dringliche Konsultation wegen HF ohne Hospitalisierung in den kombinierten primären Endpunkt ein [28]. Die wesentlichen sekundären Endpunkte von EMPEROR-Preserved waren Gesamthospitalisierung wegen HF und Verschlechterung der Nierenfunktion, die nach einem hierarchischen statistischen Analyseplan untersucht wurden. Darüber hinaus wurde eine Metaanalyse auf Einzelpatientenniveau der Daten aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved präspezifiziert. DELIVER verwendete ebenfalls eine hierarchische Testung, wobei die Abfolge der sekundären Endpunkte die absolute Anzahl (erste und nachfolgende) von HF-Hospitalisierungen oder kardiovaskulärer Todesfälle, die Veränderung der Lebensqualität anhand des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire nach 8 Monaten gegenüber Ausgangswerten, die Zeit bis zum Auftreten eines kardiovaskulären Todes und die Zeit bis zum Tod aus jedweder Ursache waren. Die wesentlichen Einschlusskriterien von EMPEROR-Preserved und DELIVER sind in **Tab. 1** zu-

Tab. 2 Basisdaten der Patienten in der EMPEROR-Preserved-Studie [2] und DELIVER [30]. Die Daten sind absolute, ± Standardabweichung oder mit 95 %-Konfidenzintervall angegeben

| | EMPEROR-Preserved | DELIVER |
|---|-------------------|------------------|
| Alter (Jahre) | 72 ± 9 | 72 ± 10 |
| Frauen (%) | 45 | 44 |
| Adipositas (%) | 45 | 38 |
| Ethnizität weiß (%) | 76 | 71 |
| Ethnizität schwarz (%) | 4 | 3 |
| Ethnizität asiatisch (%) | 14 | 20 |
| NYHA II, III, IV (%) | 82/18/0,3 | 75/25/0,3 |
| EF (%) | 54 ± 9 | 54 ± 9 |
| proBNP (pg/ml) (kein AF) | k. A. | 716 [469; 1281] |
| proBNP (pg/ml) (mit AF) | k. A. | 1399 [962; 2210] |
| Komorbidityäten | | |
| Hypertonie (%) | 90 | 89 |
| Diabetes (%) | 49 | 45 |
| Chronische Nierenerkrankung (%) | 50 | k. A. |
| Errechnete GFR (ml/min/1,73 m ²) | 61 ± 20 | 61 ± 19 |
| Hospitalisierung wegen HF in vergangenen 12 Monaten (%) | 23 | k. A. |
| Vormedikationen | | |
| Diuretika (%) | 86 | 72 |
| Angiotensinrezeptorantagonisten (%) | 39 | 34 |
| ACE-Hemmer (%) | k. A. | 33 |
| ARNI (%) | 2 | 4 |
| Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (%) | 37 | 39 |
| β-Blocker | 53 | 76 |
| Ca ²⁺ -Kanal-Hemmer (%) | 30 | k. A. |
| Nitrate (%) | 12 | k. A. |
| Acetylsalicylsäure (%) | 42 | k. A. |
| Anderer Thrombozytenhemmer (%) | 16 | k. A. |
| Antikoagulanzen (%) | 48 | k. A. |
| Statine (%) | 69 | k. A. |
| Herzglykoside (%) | 9 | k. A. |
| <i>NYHA</i> New York Heart Association, <i>EF</i> Ejektionsfraktion, <i>proBNP</i> „pro-brain natriuretic peptide“, <i>AF</i> Vorhofflimmern („atrial fibrillation“), <i>GFR</i> glomeruläre Filtrationsrate, <i>HF</i> Herzinsuffizienz, <i>ACE</i> Angiotensin-Converting-Enzym, <i>ARNI</i> Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor, <i>k. A.</i> keine Angabe | | |

sammengefasst. Relevante Unterschiede bei den Ausschlusskriterien beinhalteten Alter (<18 vs. <40 Jahre), eGFR („estimated glomerular filtration rate“) (≤20 vs. ≤25 ml/min/1,73 m²), Einschluss von Patienten mit anamnestischer EF < 40% und Verwendung von SGLT2- oder SGLT1-Hemmern innerhalb der letzten 12 vs. 4 Wochen.

EMPEROR-Preserved randomisierte 5988 Patienten für eine Behandlung mit 10 mg/Tag Empagliflozin oder Placebo zusätzlich zu vorbestehenden Therapien und hatte eine geplante Beobachtungsdauer von ca. 24 Monaten [2]. DELIVER randomisierte 6263 Patienten für eine Behandlung

mit 10 mg/Tag Dapagliflozin oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie und hatte eine geplante Behandlungsdauer von ca. 20 Monaten [30]. Die tatsächliche Dauer beider Studien war von der Anzahl der beobachteten Endpunktereignisse abhängig.

Die Charakteristika der Patienten in beiden Studien sind in **Tab. 2** zusammengefasst. Beide Studien untersuchten sehr ähnliche Patientengruppen in Bezug auf Alter (72 Jahre), Geschlecht (44–45% Frauen), EF (54%), eGFR (61 ml/min/1,73 m²) und Komorbidityäten (z. B. Diabetes 45–49%). Im Vergleich zu EMPEROR-Preserved waren die Patienten

in DELIVER etwas seltener weiß, etwas häufiger asiatisch, hatten eine etwas höhere NYHA (New York Heart Association)-Klasse und erhielten etwas seltener Diuretika, aber dafür etwas häufiger β-Blocker.

Studienergebnisse

Beide Studien zeigten für den jeweiligen primären Endpunkt eine Überlegenheit des SGLT2-Hemmers gegenüber Placebo (**Abb. 1**): In EMPEROR-Preserved wurde nach einer medianen Behandlung von 26,2 Monaten der primäre Endpunkt bei 13,8% (415 von 2997 Patienten) unter Empagliflozin und bei 17,1% (511 von 2991 Patienten) unter Placebo erreicht (relatives Risiko 0,79 [95 %-KI 0,69; 0,90]) [1]. In DELIVER wurde der primäre Endpunkt nach ca. 28 Monaten bei 16,4% (512 von 3131 Patienten) unter Dapagliflozin und bei 19,5% (610 von 3132 Patienten) unter Placebo erreicht (relatives Risiko 0,82 [95 %-KI 0,73; 0,92]) [29]. Die Ergebnisse ähnelten sich auch, wenn die EMPEROR-Preserved-Daten basierend auf den Endpunktdefinitionen von DELIVER analysiert wurden [5], und waren nicht altersabhängig [7, 24] oder von bestehender Gebrechlichkeit [12]. Interessanterweise zeigten sich die Vorteile der Behandlung mit einem SGLT2-Hemmer relativ zu Placebo bereits wenige Wochen nach Beginn der Behandlung [11]. Auch die wichtigsten präspezifizierten sekundären Endpunkte wurden in beiden Studien erreicht (**Tab. 3**).

In beiden Studien war der Behandlungseffekt in den präspezifizierten, klinisch relevanten Untergruppen von Patienten ähnlich. Dies beinhaltet beide Geschlechter, Patienten mit und ohne begleitenden Diabetes, mit einer eGFR < und > 60 ml/min/1,73 m² und mit und ohne Vorgeschichte von Vorhofflimmern und -flimmern. Komedikation mit anderen Medikamenten zur HF-Behandlung hatte ebenfalls keinen deutlichen Einfluss, was ausdrücklich auch eine Komedikation mit Mineralokortikoidrezeptorantagonisten einschließt [16]. Da EMPEROR-Preserved und DELIVER Patienten mit gering reduzierter und mit erhaltener EF einschlossen, war es relevant zu klären, ob der Nutzen der Behandlung sich auf beide Subgruppen erstreckt [14]. In beiden Studien war die Wirksamkeit bezogen auf den pri-

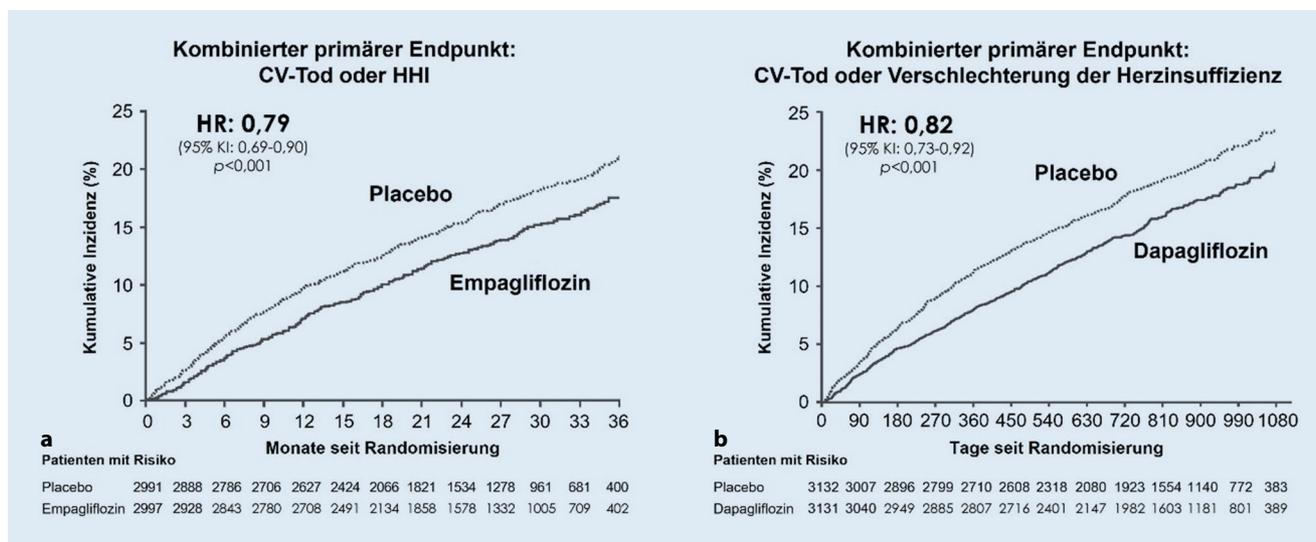


Abb. 1 ▲ Entwicklung des kombinierten primären Endpunkts (Zeit bis zum Auftreten von kardiovaskulär bedingtem Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz [HF]; in DELIVERzusätzlich eine dringliche Konsultation wegen HF) für Empagliflozin (a) und Dapagliflozin (b). CV kardiovaskulär, HHI Hospitalisierung wegen HF, HR Hazard Ratio, KI Konfidenzintervall. (Adaptiert von [29] bzw. [1])

mären Endpunkt bei Patienten mit einer linksventrikulären EF < 50 %, 50–60 % und > 60 % ähnlich. Der Behandlungserfolg war nicht mit der krankheitsbezogenen Lebensqualität bei Studienbeginn assoziiert, gemessen mittels Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [9].

In beiden Studien trugen alle Komponenten des kombinierten primären Endpunkts zum positiven Ergebnis bei, es wurde allerdings insbesondere durch die deutliche Reduktion von Hospitalisierungen getrieben. Der Tod aus kardiovaskulärer Ursache war in beiden Studien Teil des primären Endpunkts. Wurde er isoliert betrachtet, ergab sich eine Senkung von 9–12 %, die aber mit der geringeren Anzahl der Ereignisse und der gegebenen Patientenzahl keine statistische Signifikanz erreichte (oberes Ende des KI > 1). Dies deutet auf eine geringere Verbesserung der kardiovaskulären Mortalität als bei Patienten mit HFrEF [21, 32]. Beide Beobachtungen waren aus 2 Gründen nicht unerwartet. Zum einen ist sowohl die Gesamtmortalität bei HFpEF geringer als bei HFrEF [22] als auch der Anteil kardiovaskulärer Ursachen [15]. Dies erklärt sich auch dadurch, dass Patienten mit HFpEF mehr potenziell tödliche Begleiterkrankungen haben als solche mit HFrEF [13]. Zum anderen waren beide Studien angesichts der geringeren Häufigkeit von kardiovaskulär

verursachten Todesfällen für die Detektion einer Wirkung auf diesen Endpunkt deutlich unterpoweret. Insofern legen beide Studien einen positiven Effekt der SGLT2-Hemmung auf die kardiovaskulär verursachte Mortalität nahe, insbesondere weil beide Studien konsistent eine numerische Reduktion in ähnlicher Größenordnung fanden. In einer gepoolten Analyse beider Studien senkten die SGLT2-Hemmer die kardiovaskulär bedingte Mortalität (relatives Risiko 0,88 [0,77; 1,00]) [31]; ähnliche Befunde ergaben sich in gepoolten Analysen der Dapagliflozin-Daten aus DAPA-HF und DELIVER [19] sowie der Empagliflozin-Daten aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved [10] (s. unten). Auch diese Befunde sprechen dafür, dass die nicht erreichte statistische Signifikanz in den Einzelstudien v. a. durch die für diesen Endpunkt zu geringe Fallzahl bedingt ist.

In beiden Studien waren ernste unerwünschte Arzneimittelwirkungen und solche, die zum Abbruch der Studienteilnahme führten, unter Behandlung mit einem SGLT2-Hemmer oder Placebo ähnlich häufig (ernste Nebenwirkungen 47,9 % mit Empagliflozin vs. 51,6 % mit Placebo; 43,5 % mit Dapagliflozin vs. 45,5 % mit Placebo). Das sonstige Nebenwirkungsprofil entsprach dem in der Behandlung von HFrEF beobachteten, wurde in beiden Studien aber unterschiedlich berichtet.

Bei Dapagliflozin wurden Nebenwirkungen berichtet, die als ernst eingestuft waren, zum Tod oder zum Studienabbruch führten; Studienabbruch wegen unerwünschter Wirkungen wurde v. a. für Harnwegsinfekte (0,4 vs. 0,2 %) und Hypotonie (0,2 vs. 0,0 %) häufiger als unter Placebo berichtet. Bei Empagliflozin wurden Nebenwirkungen von Interesse unabhängig von der Einstufung berichtet; dabei wurden v. a. unkomplizierte Genital- und Harnwegsinfektionen (2,2 vs. 0,7 % und 9,9 vs. 8,1 %) und Hypotonie (6,6 vs. 5,2 %) häufiger als unter Placebo beobachtet.

Studienübergreifende Analysen

Metaanalysen untersuchten die Wirkung der SGLT2-Hemmer über das gesamte Spektrum der EF. In einer Analyse der Daten von DAPA-HF und DELIVER wurden folgende präspezifizierte Endpunkte untersucht: kardiovaskulärer Tod, Gesamtmortalität, Krankenhausaufnahmen wegen HF und der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall [19]. Bei den 11.007 Teilnehmern mit einer mittleren EF von 44 ± 14 % wurden alle 4 Endpunkte mit statistischer Signifikanz erreicht, wobei die relativen Risiken 0,86, 0,90, 0,71 bzw. 0,90 betragen; es ergaben sich keine konsistenten Hinweise auf eine

Tab. 3 Primärer Endpunkt, sekundäre und explorative Endpunkte in EMPEROR-Preserved [1] und DELIVER [29]. Der primäre Endpunkt von DELIVER beinhaltet zusätzlich eine dringliche Konsultation wegen Herzinsuffizienz (HF). Die Daten sind relatives Risiko im Vergleich mit Placebo mit dem dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervall

| Endpunkt | EMPEROR-Preserved | DELIVER |
|--|--------------------------------|-------------------|
| Primärer Endpunkt | 0,79 [0,69; 0,90] | 0,82 [0,73; 0,92] |
| <i>Sekundäre Endpunkte</i> | | |
| Anzahl Hospitalisierung wegen HF | 0,73 [0,61; 0,88] | k. A. |
| eGFR-Veränderung pro Jahr relativ zu Placebo | 1,36 [1,06; 1,66] | k. A. |
| Verschlechterung der HF und kardiovaskuläre Todesfälle | 0,76 [0,67; 0,87] ^a | 0,77 [0,67; 0,89] |
| Veränderung des KCCQ-Score nach 8 Monaten | 1,32 [0,45; 2,19] ^b | 1,11 [1,03; 1,21] |
| <i>Exploratorische Endpunkte</i> | | |
| Hospitalisierung wegen HF | 0,71 [0,60; 0,83] | 0,77 [0,67; 0,89] |
| Hospitalisierung wegen HF oder dringliche Konsultation | k. A. | 0,79 [0,69; 0,91] |
| Dringliche Konsultation wegen HF | k. A. | 0,76 [0,55; 1,07] |
| Kardiovaskuläre Todesfälle | 0,91 [0,76; 1,06] | 0,88 [0,74; 1,05] |
| Hospitalisierung unabhängig von Ursache | 0,93 [0,85; 1,01] | k. A. |
| Kombinierter renaler Endpunkt | 0,95 [0,73; 1,24] | k. A. |
| Tod unabhängig von Ursache | 1,00 [0,87; 1,15] | 0,94 [0,83; 1,07] |

k.A. keine Angabe, eGFR errechnete glomeruläre Filtrationsrate, HF Herzinsuffizienz, KCCQ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
^aEndpunkt basierend auf DELIVER-Definition [5]
^bExploratorischer Endpunkt nach 52 Wochen

Interaktion der EF mit der Wirkung von Dapagliflozin. In einer gepoolten Analyse der Daten aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved wurden folgende präspezifizierte Endpunkte untersucht: Zeit bis zur ersten Krankenhausaufnahme wegen HF oder kardiovaskulär bedingtem Tod, Zeit bis zur ersten Krankenhausaufnahme wegen HF, Gesamtzahl der Krankenhausaufnahmen wegen HF, Gesundheitsstatus gemessen als Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [10]. Bei den 9718 eingeschlossenen Patienten sank das Risiko für kardiovaskulär bedingten Tod oder Klinikaufnahme wegen HF kontinuierlich für eine EF von <25 bis zu ≥65 %, v. a. durch eine Verminderung der Klinikaufnahmen. In allen EF-Subgruppen reduzierte Empagliflozin relativ zu Placebo das Risiko einer Hospitalisierung um ca. 30%. Die anderen Endpunkte zeigten ähnliche Ergebnisse. Eine weitere Metaanalyse der beiden Empagliflozin-Studien untersuchte das Risiko für eine Hyperkaliämie und fand ein reduziertes Auftreten; dabei wurde das Risiko einer Hypokaliämie nicht erhöht [17].

Eine weitere präspezifizierte Metaanalyse untersuchte die Ergebnisse von DAPA-HF-, DELIVER-, EMPEROR-Reduced-,

EMPEROR-Preserved SOLOIST-HF-Studie [31]. Bei den insgesamt 21.947 Patienten reduzierten die SGLT2-Hemmer den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Klinikaufnahme wegen Herzinsuffizienz (0,77 [95 % KI 0,72; 0,82]), kardiovaskulär bedingtem Tod (0,87 [95 % KI 0,79; 0,95]), erster Krankenhausaufnahme wegen HF (0,72 [95 % KI 0,67; 0,78]) und Gesamtsterblichkeit (0,92 [95 % KI 0,86; 0,99]). Die Ergebnisse zeigten für keinen der angeführten Endpunkte einen Hinweis auf heterogene Effekte zwischen den Studien.

Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass die SGLT2-Hemmer über das gesamte Spektrum der HF hinweg Morbidität und Mortalität reduzieren, unabhängig vom gleichzeitigen Vorliegen eines Diabetes. Sie sollten deshalb prinzipiell zum Bestandteil der HF-Behandlung werden. Auch wenn die jetzigen internationalen Leitlinien, die vor Publikation von DELIVER und EMPEROR-Preserved erschienen sind, dies nur für HFref widerspiegeln [18, 20], gehen wir davon aus, dass die nächste Version dieser Leitlinien ebenfalls den Einsatz der SGLT2-Hemmer unabhängig von der EF empfehlen wird.

Fazit für die Praxis

- In den Outcome-Studien DELIVER und EMPEROR-Reduced verminderten die SGLT2(Sodium-Glukose-Transporter 2)-Hemmer Dapagliflozin und Empagliflozin konsistent und mit sehr ähnlichen Ergebnissen das Auftreten des kombinierten primären Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität und Klinikaufnahme wegen Herzinsuffizienz (HF) und erzielten damit eine signifikante prognostische Verbesserung für HF-Patienten mit einer Ejektionsfraktion (EF) > 40 %.
- Die positiven Wirkungen relativ zu Placebo waren über das gesamte Spektrum von EF hinweg ähnlich.
- SGLT2-Hemmer sollten Bestandteil der Primärtherapie bei HF sein, unabhängig von der EF.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Michael Böhm

Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes und medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes
 Kirrberger Str. 1, 66421 Homburg/Saar, Deutschland
 michael.boehm@uks.eu

Funding. Medical Writing Support erfolgte durch Michel Pharma Solutions (Mainz) und wurde durch Boehringer Ingelheim finanziert. Bl erhielt die Gelegenheit, das Manuskript auf medizinische und wissenschaftliche Korrektheit sowie Fragen zu geistigem Eigentum zu überprüfen.

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Böhm erhielt Beratungs-, Studien- und Vortragshonorare von Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Cytokinetics, Medtronic, Novartis, ReCor, Servier, und Vifor und ist durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (German Research Foundation; TTR 219, project number

322900939) ohne Bezug zum vorliegenden Artikel unterstützt. J. Bauersachs erhielt Honorare für Vorträge/Beratung von Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Cardior, Corvia, CVRx, MSD, Novartis und Pfizer sowie Forschungsunterstützung für die Institution von Abiomed, CVRx und Zoll, sämtlich nicht in Verbindung mit dem vorliegenden Artikel. Die Autoren erfüllen die vom International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) empfohlenen Kriterien für die Urheberschaft.

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

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Sodium-glucose transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction

Background: After sodium-glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitors showed significant reductions of clinical endpoints (cardiovascular death and hospitalization for heart failure) in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction, it was investigated whether they achieve similar beneficial effects in heart failure with preserved and moderately reduced ejection fraction (HFpEF and HFmrEF).

Objective: A summary of new data on SGLT2 inhibitors in patients with HFpEF and HFmrEF is presented.

Material and methods: A selective literature search was carried out.

Results and discussion: Randomized controlled endpoint studies for dapagliflozin (DELIVER) and empagliflozin (EMPEROR-preserved) were reported for HFpEF and HFmrEF in patients with and without diabetes. Compared to placebo they showed an improvement in the primary combined endpoint of cardiovascular-related fatalities and hospitalization due to deterioration of heart failure (the dapagliflozin study additionally included an urgent consultation because of deterioration of the heart failure component of the endpoint). For dapagliflozin the primary endpoint relative to placebo was reduced to 16.4% compared to 19.5% for placebo (hazard ratio 0.82, 95% confidence interval 0.73–0.92, $p < 0.001$). Similar results were shown for empagliflozin (13.8% vs. 17.1%, hazard ratio 0.79, 95% confidence interval 0.69–0.90, $p < 0.001$). Most of the prespecified secondary endpoints were also reduced by the SGLT2 inhibitors in both studies.

Conclusion: As the first drug class, SGLT2 inhibitors showed a significant reduction of clinical endpoints in HFpEF and HFmrEF. Therefore, SGLT2 inhibitors exhibit a protective effect in patients with heart failure across the entire spectrum of left ventricular ejection fractions.

Keywords

Dapagliflozin · Chronic heart failure · Heart failure with preserved ejection fraction · Empagliflozin · Heart failure treatment

Literatur

- Anker SD, Butler J, Filippatos G et al (2021) Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 385:1451–1461
- Anker SD, Butler J, Filippatos G et al (2020) Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 22:2383–2392
- Anker SD, Butler J, Filippatos GS et al (2019) Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 21:1279–1287
- Anker SD, Khan MS, Shahid I et al (2021) Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: reasons for optimism. *Eur J Heart Fail* 23:1250–1255
- Anker SD, Siddiqi TJ, Filippatos G et al (2022) Outcomes with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction using DELIVER-like endpoint definitions. *Eur J Heart Fail*. <https://doi.org/10.1002/ehf.2558>
- Bauersachs J, Böhm M (2022) Sodium-Glukose-Transporter 2 (SGLT2)-Hemmer bei Herzinsuffizienz. Leitlinienempfehlungen der European Society of Cardiology 2021. *Kardiologie* 16:46–52
- Böhm M, Butler J, Filippatos G et al (2022) Empagliflozin improves outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction irrespective of age. *J Am Coll Cardiol* 80:1–18
- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H 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* 23:352–380
- Butler J, Filippatos G, Siddiqi JT et al (2022) Empagliflozin, health status, and quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the EMPEROR-preserved trial. *Circulation* 145:184–193
- Butler J, Packer M, Filippatos G et al (2022) Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 43:416–426
- Butler J, Siddiqi TJ, Filippatos G et al (2022) Early benefit with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 24:245–248
- Butt JH, Jhund PS, Belohlávek J et al (2022) Efficacy and safety of dapagliflozin according to frailty in patients with heart failure: a prespecified analysis of the DELIVER trial. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061754>
- Chamberlain AM, St Sauver JL, Gerber Y et al (2015) Multimorbidity in heart failure: a community perspective. *Am J Med* 128:38–45
- Drazner MH (2021) SGLT2 inhibition in heart failure with a preserved ejection fraction—a win against a formidable foe. *N Engl J Med* 385:1522–1524
- Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM (2017) Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 14:591–602
- Ferreira JP, Butler J, Zannad F et al (2022) Mineralocorticoid receptor antagonists and empagliflozin in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 79:1129–1137
- Ferreira JP, Zannad F, Butler J et al (2022) Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled. *Eur Heart J* 43:2984–2993
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al (2022) 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 145:e895–e1032
- Jhund PS, Kondo T, Butt JH et al (2022) Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med*. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>
- Mcdonagh TA, Metra M, Adamo M et al (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment

- of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42:3599–3726
21. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al (2019) Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 381:1995–2008
 22. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (2012) The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 33:1750–1757
 23. Packer M, Anker SD, Butler J et al (2020) Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 383:1413–1424
 24. Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M et al (2022) Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction according to age: the DELIVER trial. *Circ Heart Fail*. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.122.010080>
 25. Petutschnigg J, Edelmann F (2019) Herzinsuffizienz miterhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion. *Internist* 60:925–942
 26. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA et al (2019) How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 40:3297–3317
 27. Shah KS, Xu H, Matsouka RA et al (2017) Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 70:2476–2486
 28. Solomon SD, De Boer RA, Demets D et al (2021) Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 23:1217–1225
 29. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al (2022) Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
 30. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL et al (2022) Baseline characteristics of patients with HF with mildly reduced and preserved ejection fraction: DELIVER trial. *JACC Heart Fail* 10:184–197
 31. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL et al (2022) SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01429-5)
 32. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ 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* 396:819–829