

# Herzensangelegenheit

## Der kardiometabolische Patient

OA Dr. Philipp Zauhar



Klinik  
Diakonissen  
Schladming



# Conflicts of Interest - Vortragshonorare



# Herzinsuffizienz - Allgemeines

- Definiert durch Symptome, welche durch Abnormalitäten der Struktur und/oder Funktion des Herzens verursacht; es sollte immer eine Grunderkrankung festgestellt werden (spez. Therapie)
- Prävalenz altersabhängig: 5. Dekade 1%, 6. Dekade 4%, 8. Dekade 25%, Männer: Frauen = 1,1:1
- Häufigste Ursache für Hospitalisierung bei Erwachsenen und 3. häufigste Todesursache in Deutschland
- Pathophysiologie:
  - Systolische Funktionsstörung: 1. Kontraktionsschwäche; KHK (50%), CMP (15%), Myokarditis, 2. Erhöhte Ventrikelspannung (Insuffizienzvitien – Erhöhung Preload bei art. Hypertonie/pulm. HT - Erhöhung Afterload)
  - Diastolische Funktionsstörung: Hypertrophie – art. Hypertonie, Behinderte Ventrikelfüllung – konstr. Perikarditis, restrikt. CMP, Herzbeutelamponade
- Herzrhythmusstörungen: alle symptom. Brady- und Tachykardien

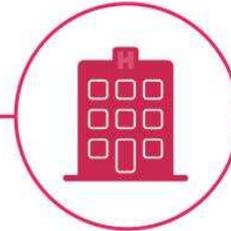
# Für Patienten mit HI besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf



**Mehr als 60 Millionen Menschen weltweit leiden an HI<sup>1</sup>**



HI ist eine der Hauptursachen für Hospitalisierungen und **die Hauptursache** für Hospitalisierungen bei **Patienten über 65 Jahre<sup>2-4</sup>**



**Rehospitalisierungsraten nach HHI liegen bei nahezu 30% innerhalb von 90 Tagen<sup>5</sup>**



Etwa 30% der wegen HI hospitalisierten Patienten sterben innerhalb eines Jahres<sup>6</sup>

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Lancet. 2017;390:1211; 2. Blecker S et al. J Am Coll Cardiol. 2013;61:1259; 3. Ambrosy AP et al. J Am Coll Cardiol. 2014;63:1123; 4. Azad N, Lemay G. J Geriatr Cardiol. 2014;11:329; 5. Fonarow GC et al. J Am Coll Cardiol. 2007;50:768; 6. Shah KS et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2476.



# Herzinsuffizienz schränkt die Lebensqualität durch eine hohe Symptombelastung erheblich ein



haben  
Einschränkungen  
der **Mobilität**



haben Probleme,  
**Alltagsaktivitäten**  
auszuführen\*



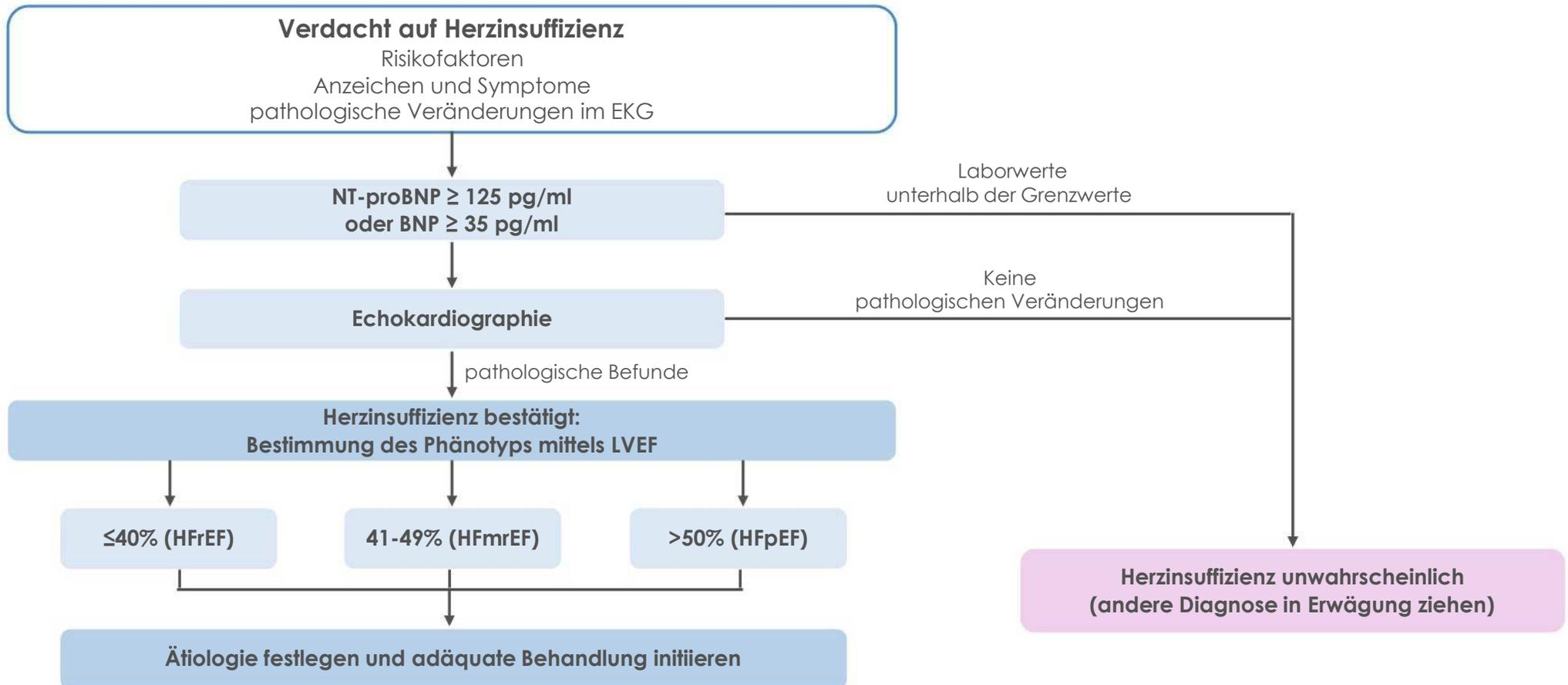
haben Schwierig-  
keiten, sich um sich  
**selbst zu kümmern**



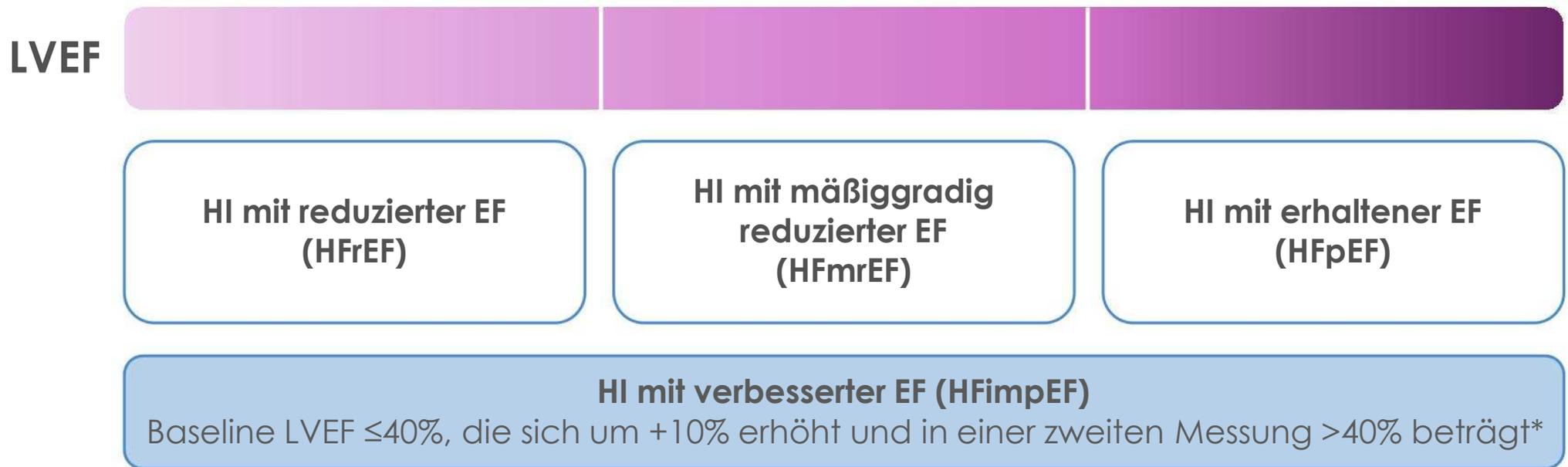
leiden unter  
**Angstzuständen**  
oder **Depressionen**



# ESC-Algorithmus zur Diagnose von Herzinsuffizienz



# Klassifikation der Herzinsuffizienz basierend auf der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)



HFimpEF, Herzinsuffizienz mit verbesserter (improved) Ejektionsfraktion; HFmrEF, Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; HI, Herzinsuffizienz; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion. \*Gemäß der universellen Definition der HI von mehreren internationalen Fachgesellschaften (Bozkurt B et al. Eur J Heart Fail 2021;23:352-380 wurde HFimpEF definiert als: HI mit einer LVEF  $\leq 40\%$  zu Beginn, die sich um  $\geq 10$  Prozentpunkte verbessert und bei einer zweiten LVEF-Messung  $> 40\%$  beträgt). McDonagh TA et al. Eur Heart J 2021;42:3599-3726



# HFpEF



- Herzinsuffizienz bei erhaltener linksventrikulärer Funktion bzw. Auswurfsleistung
- HFpEF ist die häufigste Art von Herzinsuffizienz bei älteren Menschen und betrifft vor allem Frauen, Prävalenz mit dem Alter steigend, wichtigste Begleiterkrankungen: Arterielle Hypertonie, Diabetes mell. [1], [2]
- komplexes Syndrom mit multiplen pathophysiologischen Konsequenzen. Grundlegendes Merkmal: Versteifung des linken Ventrikels, die zu erhöhten enddiastolischen Drücken und zu einer inadäquaten Füllung des Ventrikels führt.[1]
- Bei ca. 80 % der HFpEF-Patienten postkapilläre pulmonale Hypertonie (PH), die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist.[1]
- Durch bessere Infarktbehandlung in den Industrieländern Inzidenz von HFrEF sinkend, HFpEF steigend und mittlerweile häufiger als HFrEF.[2]

- [1] Duque et al. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach Journal of Geriatric Cardiology 2019
- [2] Gerd Herold et al. Innere Medizin 2021



# HFpEF – Definition und Symptomatik



Für die Diagnose von HFpEF bedarf es folgender Kriterien:<sup>[1]</sup>

- Klinische Symptomatik einer Herzinsuffizienz (z.B. Dyspnoe, Beinödeme, verminderte Leistungsfähigkeit)
- Erhaltene LVEF ( $\geq 50\%$ )
- Objektiver Nachweis von strukturellen, serologischen und funktionellen Störungen des Herzens, die mit einer linksventrikulären diastolischen Störung vereinbar sind, z.B.:
  - Serologie: erhöhtes NT-proBNP,  $> 125$  pg/ml bei Sinusrhythmus beziehungsweise  $> 365$  pg/ml bei Vorhofflimmern
  - Echokardiografie:
    - konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie
    - Vergrößerung des linken Vorhofs mit erhöhtem Volumenindex ( $> 34$  ml/m<sup>2</sup>)
    - Doppler-E/E'-Quotient  $> 9$

Bei unklarer Diagnostik ev. invasive hämodynamische Messung mittels Rechtsherzkatheter; HFpEF bei Lungenkapillaren-Verschlussdruck von  $\geq 15$  mmHg oder linksventrikulären enddiastolischen Druck von  $\geq 16$  mmHg bestätigen.<sup>[2]</sup>

[1] McDonagh et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal 2021

[2] Pieske et al. 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) European Heart Journal 2019



# Patienten mit HFpEF haben eine hohe Morbidität und Mortalität und es fehlten bislang Evidenz-basierte Therapien



- Hospitalisierungen aufgrund von HI sind die **häufigste Ursache für Hospitalisierungen** bei Patienten im Alter von >65 Jahren<sup>2</sup>
- Über **50% der HI-Patienten** leiden an **HFpEF**; dieser Anteil steigt deutlich an<sup>3</sup>
- Etwa **30% der HFpEF-Patienten versterben** innerhalb von 1 Jahr nach einer HHI<sup>4,5</sup>



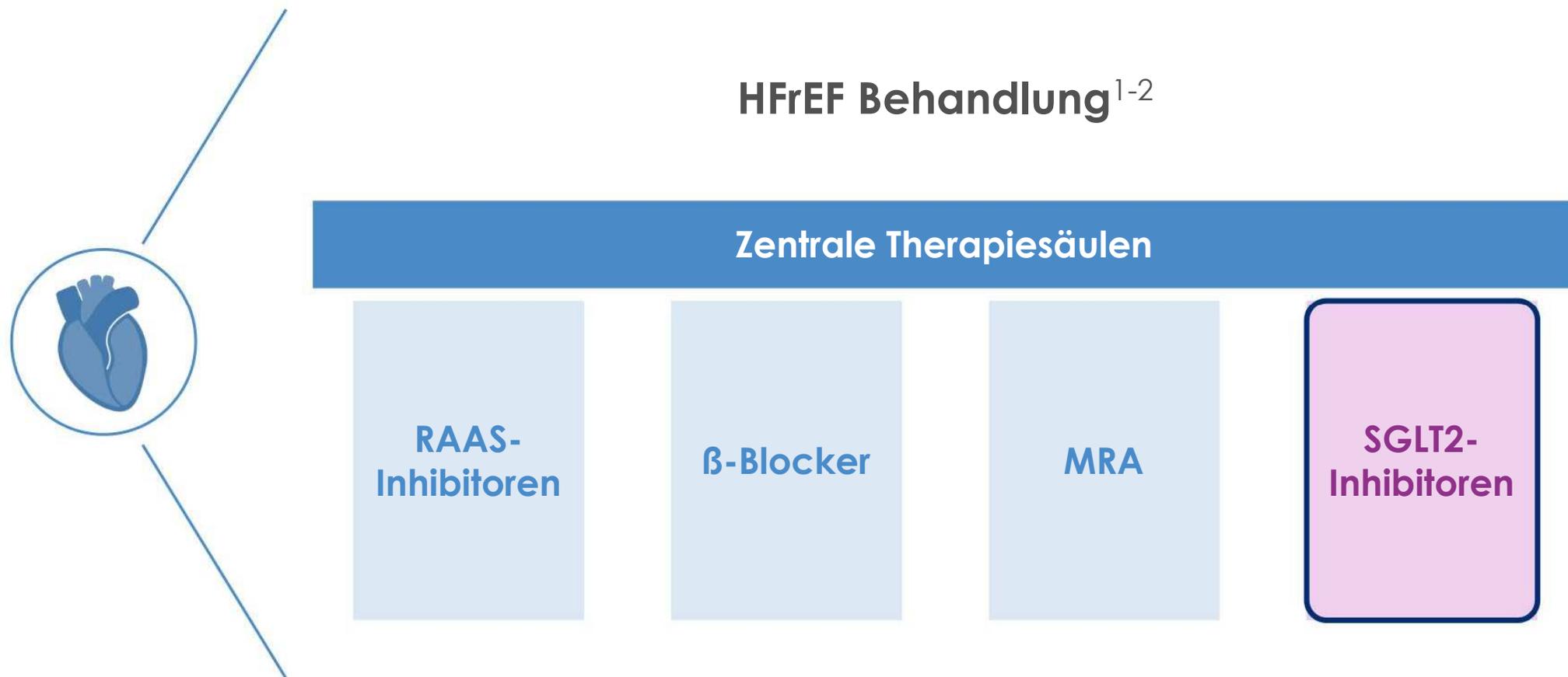
- Es standen bisher **keine in klinischen Studien geprüften Therapien** zur Verfügung, die eine Prognoseverbesserung der Herzinsuffizienz (HFpEF) zeigten.<sup>1</sup>
- Behandlungsoptionen waren bislang auf die **Symptomkontrolle** und die **Behandlung von Komorbiditäten** beschränkt.<sup>1</sup>

HI, Herzinsuffizienz; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; 1. Butler J et al. J Am Coll Cardiol. 2014;2:97-112; 2. Azad N et al. J Geriatr Cardiol. 2014;11:329-337;

6 3. Vasan R et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:1-11; 4. Owan TE et al. N Engl J Med. 2006;355:251-259; 5. MAGGIC Group Eur Heart J 2012;33:1750-1757.



# ESC und AHA/ACC/HFSA-Therapie-Leitlinien: SGLT2-Inhibitoren werden als eine zentrale Säule der HFrEF-Behandlung bewertet



ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; ESC, European Society of Cardiology; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; HFSA, Heart Failure Society of America; MRA, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist; RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; MRA, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; ; SGLT2, Natrium-Glucose-Cotransporter-2;

39 1. McDonagh TA et al. Eur Heart J. 2021;42:3599-3726; 2. Heidenreich PA et al.. J Am Coll Cardiol 2022;79(17):1757-1780



# ESC-Leitlinien 2021 zur Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)

## Grundlegende Therapieziele

Reduktion der Mortalität  
Verhinderung von Hospitalisierungen aufgrund von HI  
Verbesserung des klinischen Status, körperlicher Leistungsfähigkeit und Lebensqualität

## Standardtherapie für alle Patienten (NYHA II-IV) mit HFrEF (LVEF $\leq$ 40%) zur Reduktion der Mortalität (Klasse I – Empfehlung)

**ACEi/ ARNI**

**MRA**

**$\beta$ -Blocker**

**SGLT2i**

(mit und ohne T2D)

## Weitere pharmakologische Therapieoptionen für ausgewählte Patienten

### Diuretika bei Symptomen/Anzeichen für Volumenüberlastung

AT1-Blocker bei ACEi/ARNI-Unverträglichkeit

Ivabradin bei LVEF  $\leq$ 35% und Herzfrequenz > 70 bpm:

Vericiguat bei Verschlechterung der HI trotz Therapie mit ACEi/ARNI, MRA,  $\beta$ -Blocker

Hydralazin/ISDN bei Patienten mit schwarzer Ethnie\* und ggf. bei Unverträglichkeit von ACEi/AT1-Blocker/ARNI

Digoxin, Antikoagulation, PVI bei Patienten mit Vorhofflimmern

Eisencarboxymaltose (i.v.) bei Eisenmangel

\*mit einer LVEF  $\leq$ 35% oder LVEF <45% mit dilatiertem Ventrikel bei Patienten mit NYHA III-IV. ACEi, Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; AT1, Angiotensin-Rezeptor-1; ARNI, Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; ISDN, Isosorbiddinitrat; MRA, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; PVI, Pulmonalvenenisolation; SGLT2i, Natrium-Glucose Cotransporter-2-Inhibitor; T2D, Typ-2-Diabetes; bpm (beats per minute), Schläge pro Minute. Modifiziert nach: McDonagh TA et al. Eur Heart J 2021;00, doi:10.1093/eurheartj/ehab368



# ESC Leitlinien 2021 zur Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)

## Empfehlungen zur Vermeidung einer chronischen Herzinsuffizienz (HFrEF)

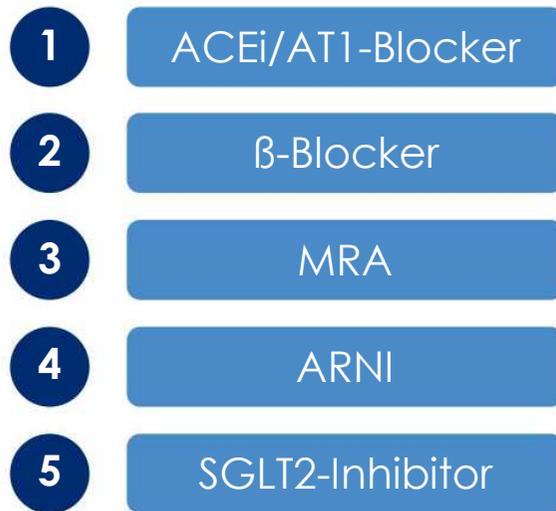
Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Die Behandlung einer Hypertonie wird empfohlen, um das Auftreten einer HI zu verhindern oder zu verzögern und um HHI zu vermeiden.	I	A
Die Behandlung mit Statinen wird bei Patienten mit einem hohen CV-Risiko oder CV-Erkrankungen zur Prävention oder Verzögerung des Auftretens einer HI sowie zur Vermeidung von HHI empfohlen.	I	A
SGLT2-Inhibitoren (Canagliflozin, Dapagliflozin, <b>Empagliflozin</b> , Ertugliflozin, Sotagliflozin) werden bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit einem hohen CV-Risiko oder mit CV-Erkrankungen empfohlen, um HHI zu vermeiden.	I	A
Es wird zur Vermeidung oder Verzögerung des Auftretens einer HI, eine Beratung in Bezug auf Bewegungsmangel, Fettleibigkeit, Rauchen und Alkoholmissbrauch empfohlen.	I	C



# Expertenempfehlung zur Therapieinitiiierung oraler Herzinsuffizienz-Medikationen (HFrEF)

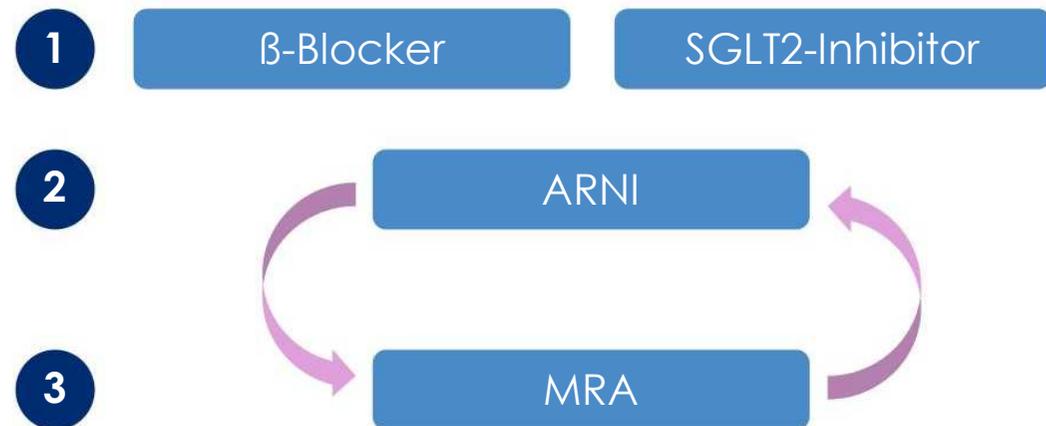
## Herkömmliches Therapieschema

- Titration bei zur Zieldosis bei jedem Schritt
- Übliche Zeitdauer > 6 Monate



## Rasche Therapieeinleitung

- Alle drei Schritte innerhalb von 4 Wochen empfohlen
- Titration zur Zieldosis erst nach Initiierung aller Medikationen
- Nicht die exakte Sequenz ist wichtig, sondern, in kurzer Zeit alle 4 Therapien zu implementieren



# Die klinische Evidenz von Behandlungsoptionen bei Patienten mit HFmrEF ist begrenzt

## ESC 2021-Empfehlungen (HFmrEF: LVEF 41%-49%)<sup>1</sup>

		Klasse	Grad
Bei Patienten mit Kongestion und HFmrEF werden Diuretika zur Linderung der Symptome und Zeichen empfohlen.		I	C
ACE-Hemmer	können bei HFmrEF-Patienten zur Reduktion von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und Mortalität erwogen werden.	IIb	C
AT1-Blocker			
Betablocker			
MRA			
ARNI			

- Die Leitlinie wurde vor den Ergebnissen von EMPEROR-Preserved erstellt und auf dem ESC Kongress 2021 vorgestellt.<sup>1,2</sup>
- EMPEROR-Preserved zeigte für Empagliflozin als erste Therapie eine signifikante Reduktion von CV-Tod oder HHI bei Patienten mit einer LVEF >40%.<sup>2</sup>

ACE, Angiotensin-Converting-Enzym; AT1, Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1; ARNI, Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; CV, kardiovaskulär; ESC: European Society of Cardiology; HFmrEF, Herzinsuffizienz mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist;



# ESC-Leitlinien 2021: Es gab bislang keine Therapieoption zur Reduktion von HHI oder CV-Tod bei HFpEF

## ESC 2021-Empfehlungen (HFpEF: LVEF $\geq$ 50%)<sup>1</sup>

Empfehlungen	Empfehlungs-Klasse	Evidenz-Grad
Untersuchung sowie Behandlung von Ätiologien und kardiovaskulären und nicht kardiovaskulären Komorbiditäten wird bei Patienten mit HFpEF empfohlen.	I	C
Bei Patienten mit Kongestion und HFpEF werden Diuretika zur Linderung der Symptome und Zeichen empfohlen.	I	C

- Die Leitlinie wurde vor den Ergebnissen von EMPEROR-Preserved erstellt und auf dem ESC Kongress 2021 vorgestellt.<sup>1,2</sup>
- EMPEROR-Preserved zeigte für Empagliflozin als erste Therapie eine signifikante Reduktion von CV-Tod oder HHI bei Patienten mit einer LVEF >40%.<sup>2</sup>



# SGLT2 Hemmer <sup>[1][2][3]</sup>



- Natrium-glucose linked transporter 2: ist ein sekundär aktives Carrier-Protein, das in der Niere im proximalen Tubulus aus dem Primärharn Glucose und Natrium resorbiert
- Durch Natrium-Kalium-ATPase wird ein Natriumgradient aufgebaut und führt zu Glucoseresorption
- Wenn SGLT2 gehemmt wird kommt es zu einer renalen Glucosurie, einer Senkung des Blutzuckerspiegels und dadurch auch zu Kalorienverlust
- Ursprünglich Antidiabetika, erstmals 2012 zugelassen
- Seit 2021 neue Therapieansätze für die Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz bei Typ-2-Diabetes.

[1] Anna Katharina Seoudy, Dominik M. Schulte, Tim Holstein, Ruwen Böhm, Ingolf Cascorbi, Matthias Laudes: Gliflozine zur Therapie der Herz- und Niereninsuffizienz bei Typ-2-Diabetes. In: Deutsches Ärzteblatt. 118. Jahrgang, Heft 8, 26. Februar 2021, S. 122–12

[2] Peter Overbeck: Herzinsuffizienz. Erste Arznei mit belegtem Nutzen bei HFpEF. In: Ärzte-Zeitung. 40. Jahrgang, Nummer 60, 1. September 2021, S. 1. [3] Veronika Schlimpert: Herzinsuffizienz-Leitlinie 2021: Was jetzt empfohlen wird, in: Ärzte-Zeitung, 40. Jahrgang, Nummer 60/2021, 1. September 2021, S. 12.]



# Empfehlungen für SGLT2-Inhibitoren in der HI: Überblick

Bisher wurden nur die **AHA/ACC/HFSA-Leitlinien NACH** der Veröffentlichung der **EMPEROR-Preserved-Studiendaten angepasst**:

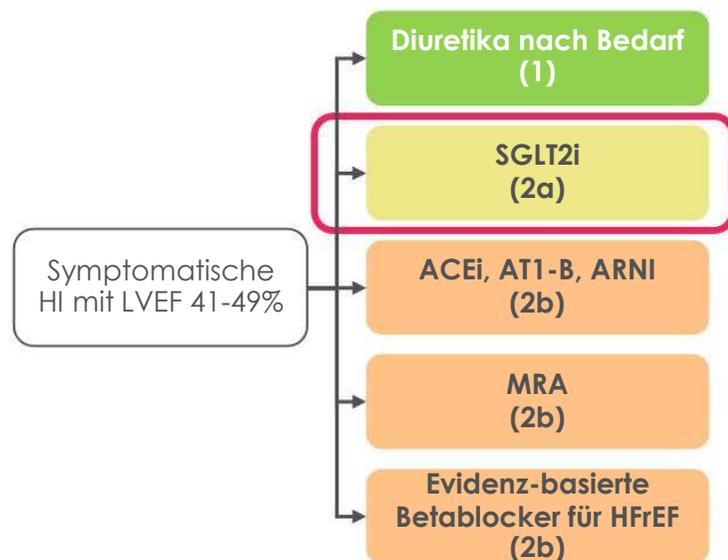


ACC, American College of Cardiology; ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor; AHA, American Heart Association; ARNI, Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; AT1, Angiotensin-Rezeptor-1; CCS, Canadian Cardiovascular Society; CHFS, Canadian Heart Failure Society; ESC, European Society of Cardiology; HFmrEF, Herzinsuffizienz mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion; HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; HFSA, Heart Failure Society of America; HI, Herzinsuffizienz; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; ; SGLT2, Natrium-Glucose-Cotransporter-2; 1. McDonald M et al. Can J Cardiol. 2021;37:531-546; 2. McDonagh TA et al. Eur Heart J. 2021;42:3599-3726; 3. Heidenreich PA et al. J Am Coll Cardiol 2022;79(17):1757-1780.

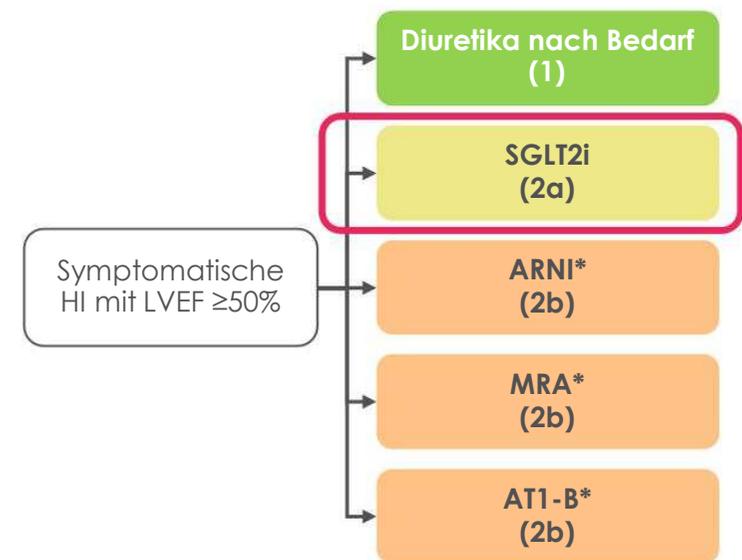


# AHA/ACC/HFSA-Leitlinien 2022: SGLT2-Inhibitoren können durch Reduktion von HHI und CV-Tod bei HFmrEF and HFpEF einen klinischen Nutzen bringen

## Behandlung der HFmrEF



## Behandlung der HFpEF

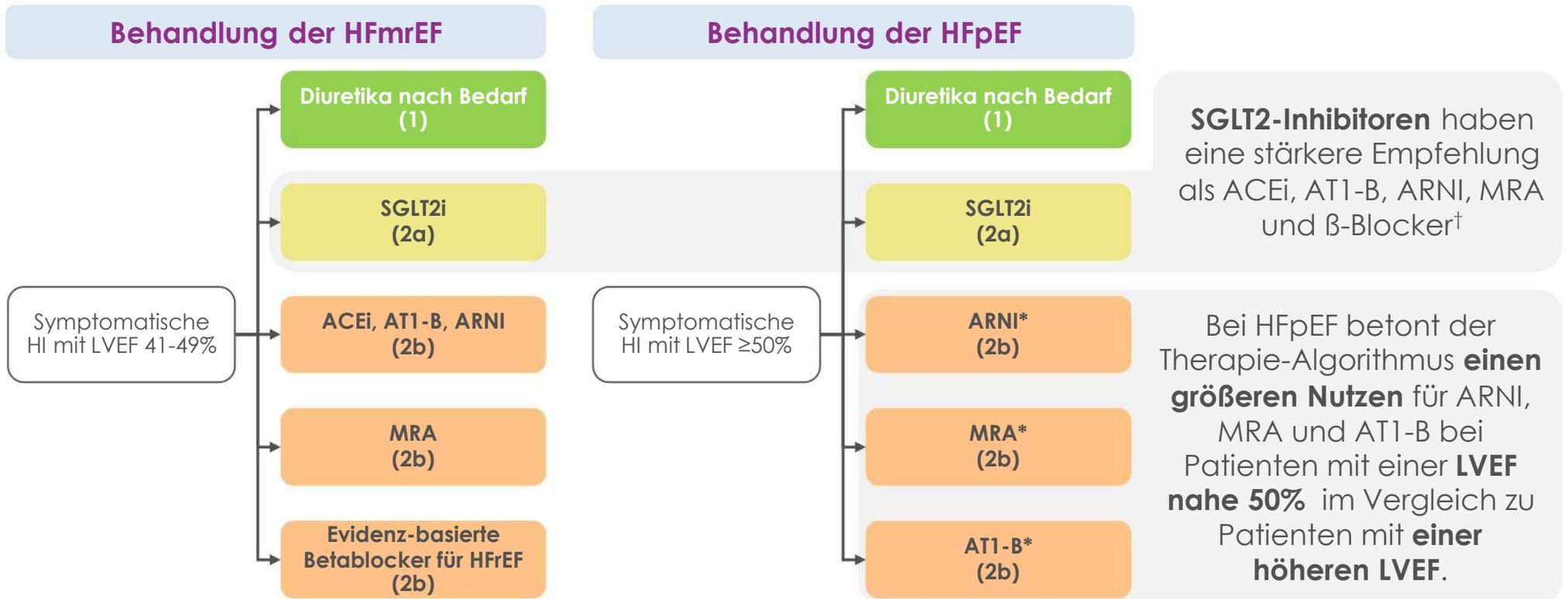


- Die ESC Therapieleitlinie beinhaltet noch keine Empfehlungen zur Anwendung von SGLT2-Inhibitoren bei HFmrEF und HFpEF.<sup>2</sup>
- Sie wurde vor den Ergebnissen von EMPEROR-Preserved erstellt und auf dem ESC Kongress 2021 vorgestellt.<sup>2,3</sup>
- EMPEROR-Preserved zeigte für Empagliflozin als erste Therapie eine signifikante Reduktion von CV-Tod oder HHI bei Patienten mit einer LVEF >40%.<sup>1</sup>

\*Größerer Nutzen bei Patienten mit einer LVEF nahe 50%. ACC, American College of Cardiology; ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor; AHA, American Heart Association; ARNI, Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; AT1-B, Angiotensin-Rezeptor 1-Blocker; CV, kardiovaskulär; HFSA, Heart Failure Society of America; HFmrEF, Herzinsuffizienz mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion; HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrfEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HI, Herzinsuffizienz; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist; SGLT2i, Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor. Definition der Empfehlungsstärke (COR) und Evidenzgrad (LOE) siehe Foliennotizen; 1. Heidenreich PA et al. J Am Coll Cardiol 2022;79(17):1757-1780; 2. McDonagh TA et al. Eur Heart J 2021;42:3599-3726; 3. Anker S et al. N Engl J Med 2021;385(16):1451-1461.



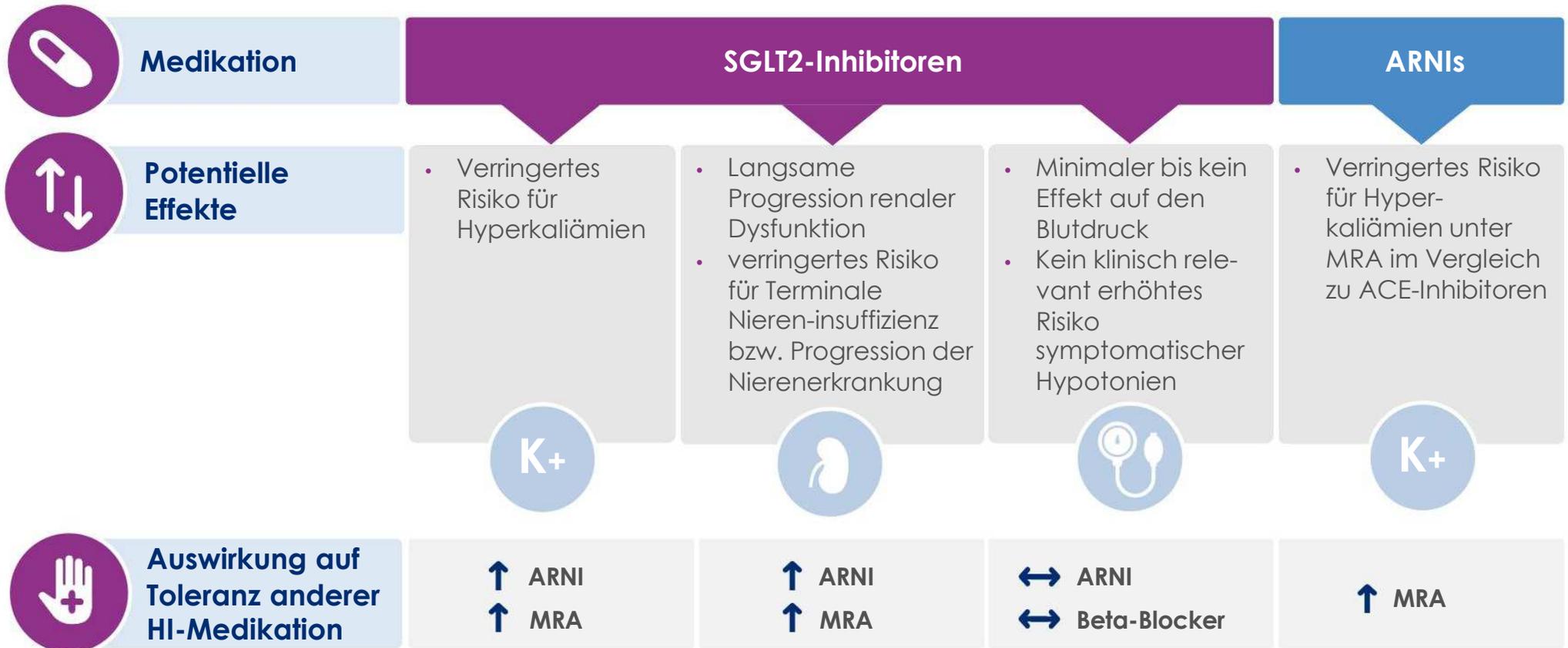
# HFmrEF und HFpEF: SGLT2-Inhibitoren sind in den neuen Therapie-Algorithmen 2022 von AHA/ACC/HFSA enthalten



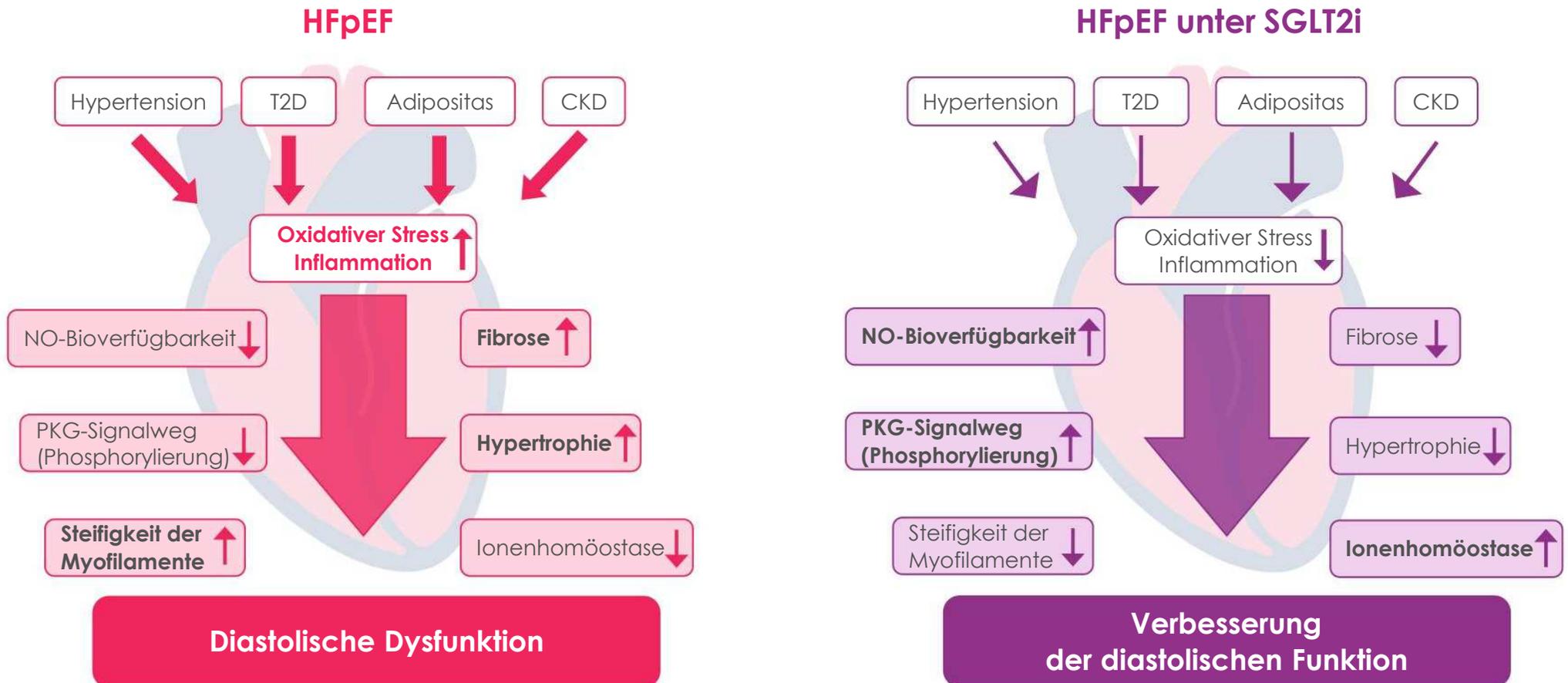
\*Größerer Nutzen bei Patienten mit einer LVEF nahe 50%. ACC, American College of Cardiology; ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor; AHA, American Heart Association; ARNI, Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; AT1-B, Angiotensin-Rezeptor 1-Blocker; CV, kardiovaskulär; HFSA, Heart Failure Society of America; HFmrEF, Herzinsuffizienz mit mäßiggradig reduzierter Ejektionsfraktion; HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HI, Herzinsuffizienz; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist; SGLT2i, Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor. Definition der Empfehlungsstärke (COR) und Evidenzgrad (LOE) siehe Foliennotizen;



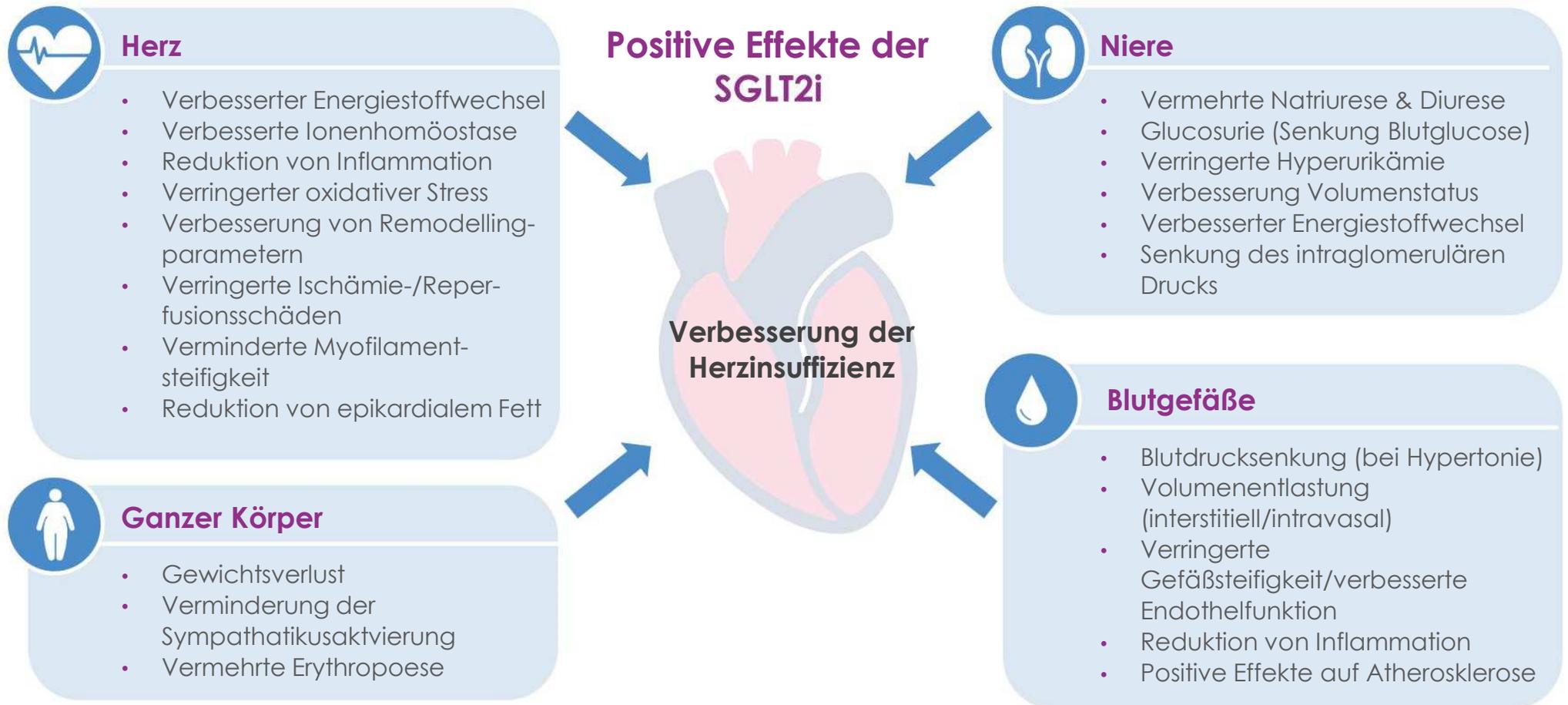
# SGLT2-Inhibitoren können die Toleranz gegenüber anderen HI-Medikationen begünstigen



# Empagliflozin verbessert die diastolische Funktion durch die Hemmung des SGLT2



# SGLT2i können durch multiple positive Effekte zu einer Verbesserung der Herzinsuffizienz (HFrEF & HFpEF) beitragen



# EMPA-REG OUTCOME: Signifikante Verbesserung von kardiorenenalen Endpunkten mit Empagliflozin ...

... auch für die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

14%



↓ 3P-MACE

38%



↓ CV Tod

32%



↓ Gesamt-  
mortalität

35%



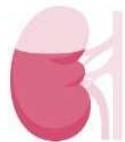
↓ Hospitalisierung  
wegen  
Herzinsuffizienz

39%



Neuaufreten od.  
Verschlechterung  
einer Nierenerkrankung

38%



Entwicklung einer  
Makroalbuminurie

44%



Verdoppelung des  
Serum-Kreatinins

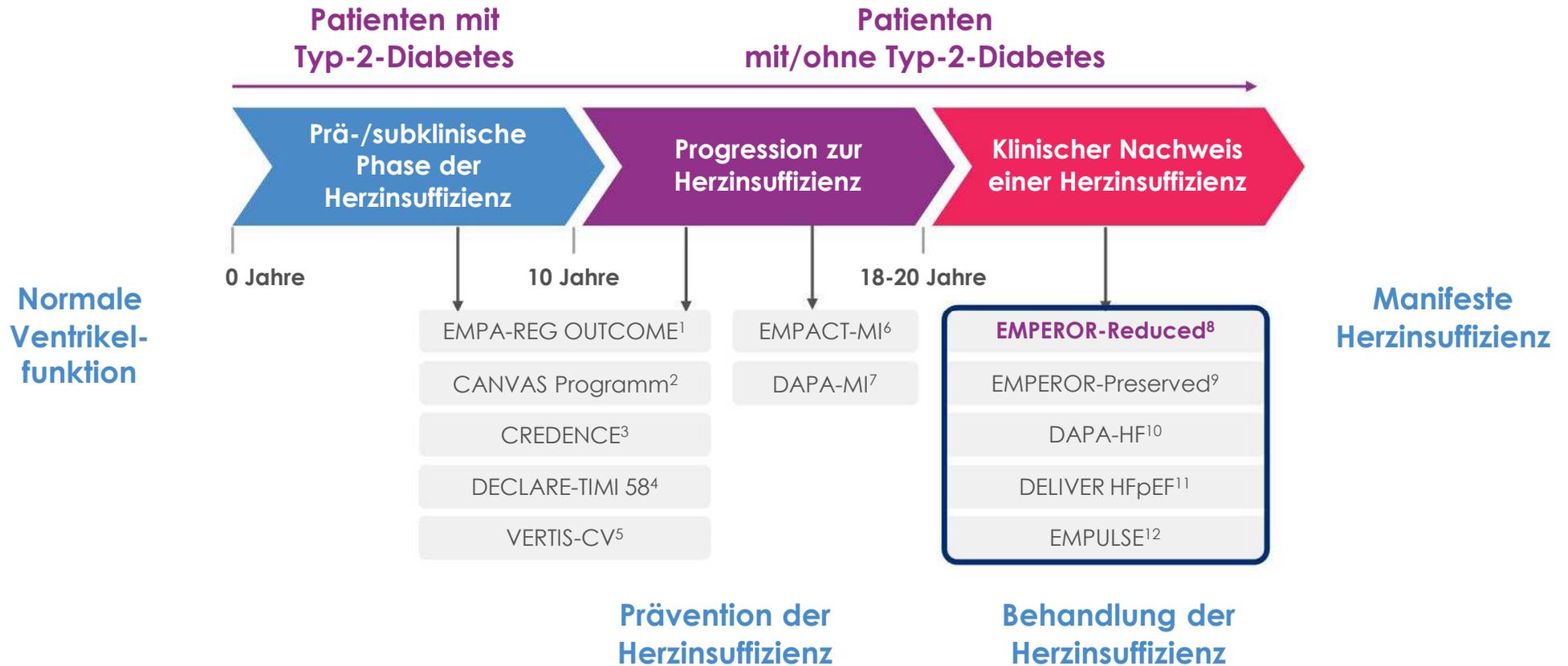
55%



Beginn einer Nieren-  
ersatztherapie



# Entwicklung der SGLT2-Inhibition im klinischen Umfeld der Herzinsuffizienz mit und ohne Diabetes mellitus



SGLT2, Natrium-Glucose-Cotransporter-2; Modifiziert nach Bhatt DL et al. Cell Metab. 2019;30:847. 1. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117; 2. Neal B et al. N Engl J Med 2017;377:644; 3. Perkovic V et al. N Engl J Med 2019;380:2295; 4. Wiviott S et al. N Engl J Med 2019;380:347; 5. Cannon CP et al. N Engl J Med 2020;383:1425-35; 6. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04509674; 7. Businesswire.com: 16. Juli 2020; 8. Packer M et al. N Engl J Med 2020;383:1413; 9. Anker S et al. Eur J Heart Fail 2019;21:1279; 10. McMurray JJV et al. N Engl J Med 2019; 381:1995; 11. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03619213; 12. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04157751



# In CVOTs zeigten SGLT2 Inhibitoren multiple kardiovaskuläre Benefits bei Typ-2-Diabetes Patienten

	<b>EMPA-REG OUTCOME<sup>1</sup> (empagliflozin)</b>	<b>CANVAS Program<sup>2</sup> (canagliflozin)</b>	<b>DECLARE-TIMI 58<sup>3</sup> (dapagliflozin)</b>	<b>VERTIS-CV<sup>4</sup> (ertugliflozin)</b>
 HHF	<b>HR 0.65</b> (95% CI 0.50, 0.85) <i>p</i> =0.002*	<b>HR 0.67</b> (95% CI 0.52, 0.87) <sup>†</sup>	<b>HR 0.73</b> (95% CI 0.61, 0.88) <sup>†</sup>	<b>HR 0.70</b> (95% CI 0.54, 0.90) <i>p</i> =0.006*
 CV death	<b>HR 0.62</b> (95% CI 0.49, 0.77) <i>p</i> <0.001*	<b>HR 0.87</b> (95% CI 0.72, 1.06) <sup>†</sup>	<b>HR 0.98</b> (95% CI 0.82, 1.17) <sup>†</sup>	<b>HR 0.92</b> (95% CI 0.77, 1.11) <i>p</i> =0.39

Studienvergleiche sollten immer mit Vorsicht interpretiert werden aufgrund Unterschiede in Studiendesign, Studienpopulationen und Methodologien.

*p*-Werte sind für Überlegenheit

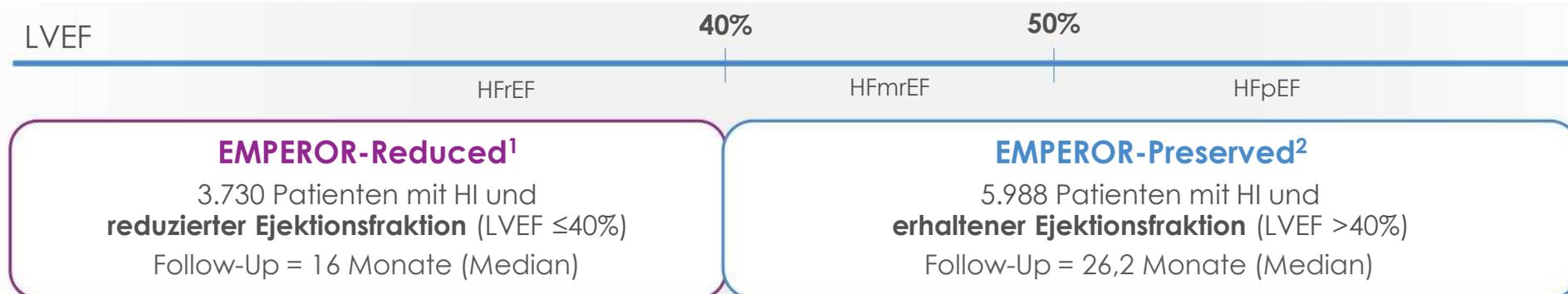
\*Nominaler *p*-Wert; <sup>†</sup>Explorativer Endpunkt, kein *p*-value angegeben – nur Schätzung des nominalen Effektes gegeben

3P-MACE, 3P-MACE, 3-point major adverse cardiovascular events; CVOTs, cardiovascular outcomes trials (kardiovaskuläre Outcomestudien); HHF, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; SGLT2, sodium-glukose co-transporter-2

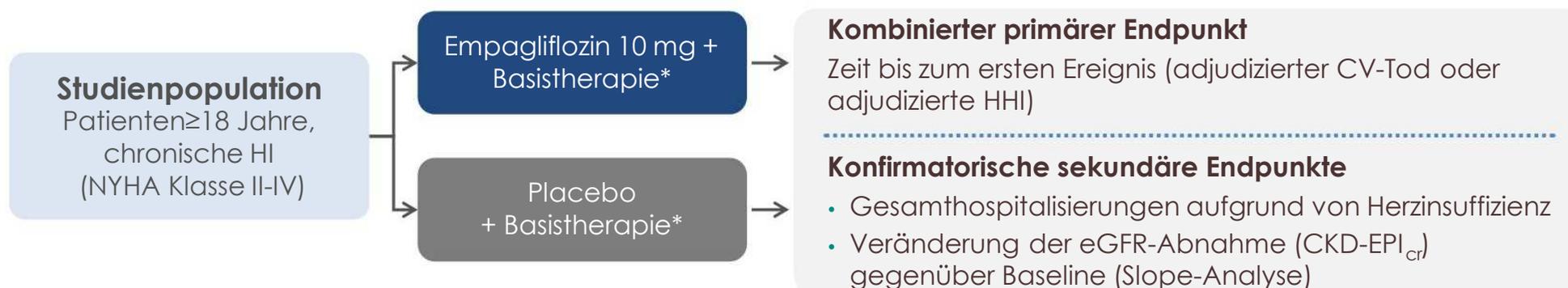
8 1. Zinman B et al. N Engl J Med. 2015;373:2117; 2. Neal B et al. N Engl J Med. 2017;377:644; 3. Wiviott S et al. N Engl J Med. 2019;380:347; 4. Cannon CP. ADA 2020; oral presentation



# Zulassungsstudien: Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin bei Herzinsuffizienz über das gesamte Spektrum der LVEF



Beide Studien

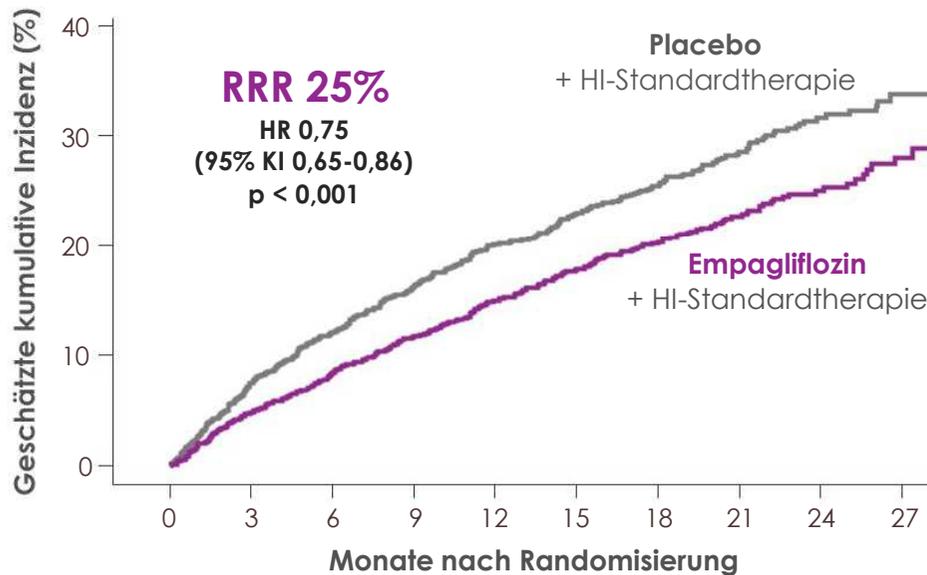


\*Basistherapie in EMPEROR-Reduced bestand aus einer adäquaten Herzinsuffizienztherapie nach damaligem Therapiestandard und in EMPEROR-Preserved aus einer symptomatischen Herzinsuffizienz-Therapie nach Ermessen des Prüfarztes. CV, kardiovaskulär; CKD-EPI<sub>cr</sub>, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HFmrEF, Herzinsuffizienz mit mäßig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HI, Herzinsuffizienz; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA, New York Heart Association. 1. Packer et al. NEJM 2020; 383:1413-1424; 2. Anker S et al. NEJM. 2021; 385:1451-1461.

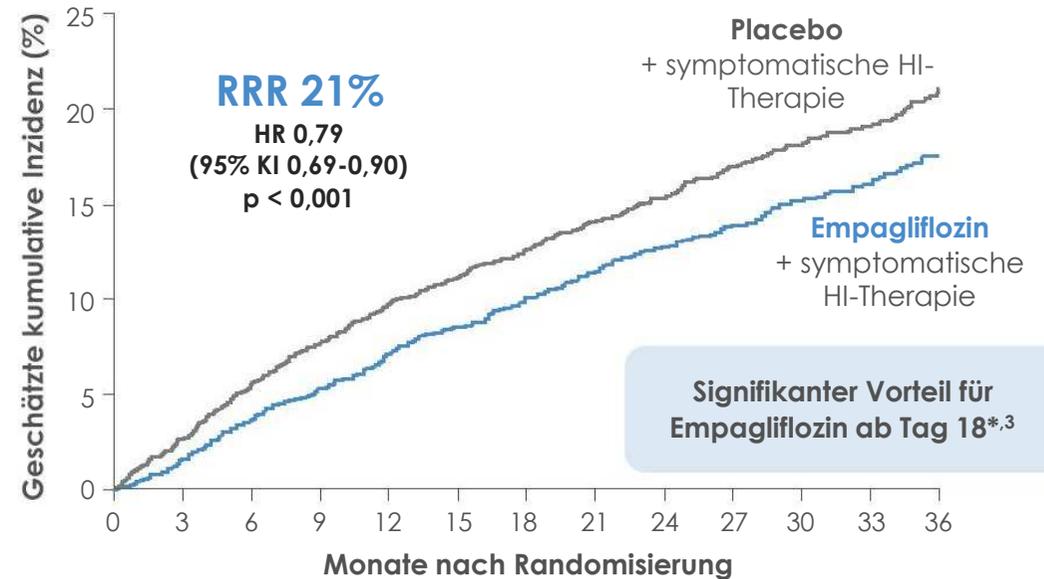


# EMPEROR-Studien: Kombiniertes, primäres Endpunkt (CV-Tod oder Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz)

## EMPEROR-Reduced, LVEF $\leq 40\%$ <sup>1</sup>



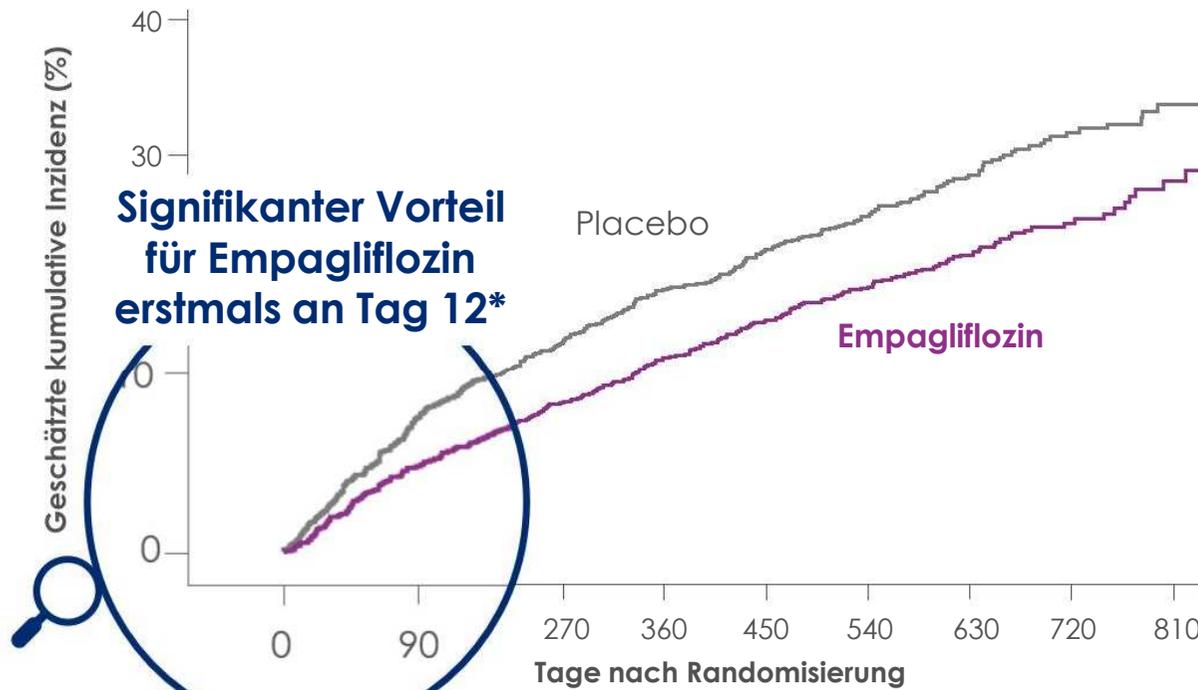
## EMPEROR-Preserved, LVEF >40%<sup>2</sup>



Cox-Regressionsmodell einschließlich Kovariaten Alter, Geschlecht, Region, Behandlung, Baseline-eGFR, Diabetes-Status und LVEF; CV, kardiovaskulär; HI, Herzinsuffizienz; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RRR, relative Risikoreduktion. Modifiziert nach: 1. Packer M et al. N Engl J Med 2020;383:1413-1424. 2. Anker S et al. N Engl J Med 2021;385(16):1451-1461; \*an Tag 18: HR 0,41 (95 % KI 0,17-0,99) p = 0,0476. 3. Butler J et al. Eur J Heart Fail 2022;24(2):245-248.



# EMPEROR-Reduced: Erstmals nach 12 Tagen signifikante Risikoreduktion für den primären Endpunkt CV-Tod oder HHI, anhaltend ab Tag 34



Patienten mit Risiko	0	90	270	360	450	540	630	720	810	
Placebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Empagliflozin	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

**RRR 25%**

**ARR 5,2%**

**NNT = 19 (16 Monate)**

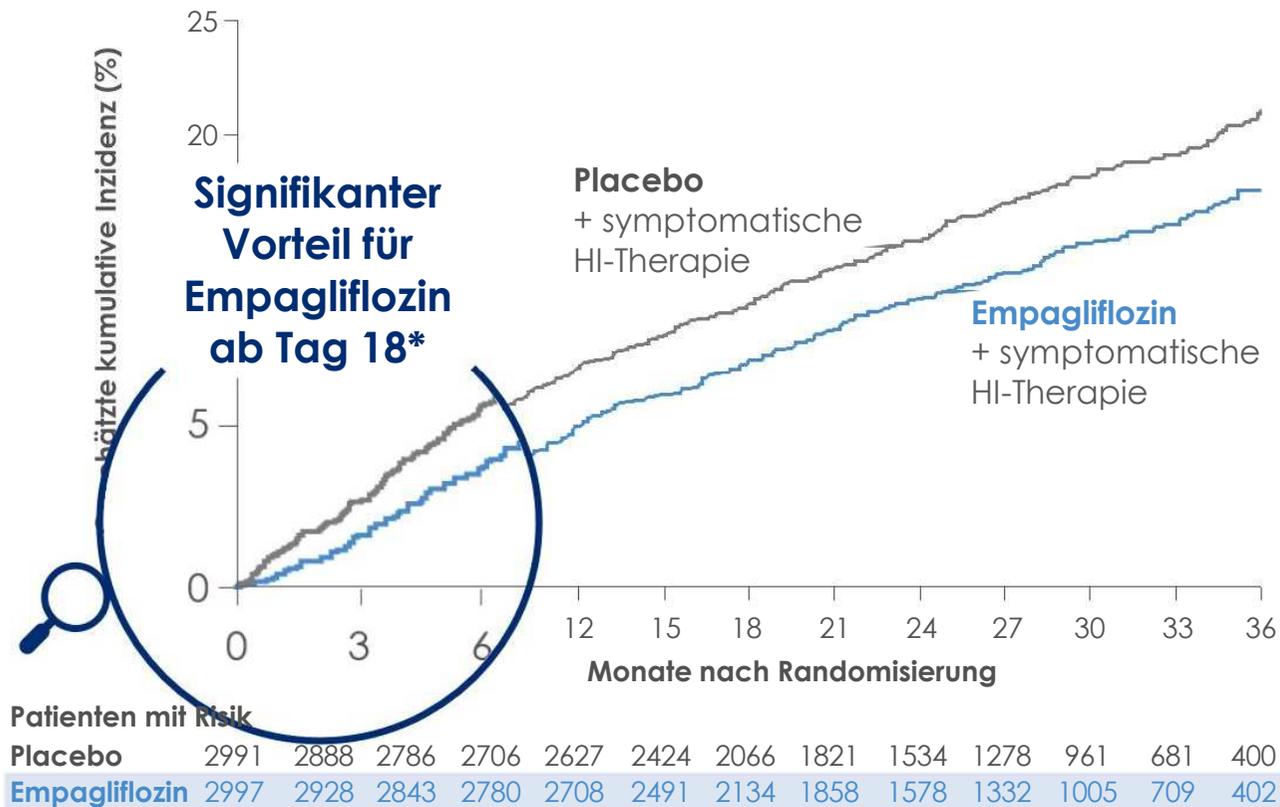
**HR 0,75**  
(95% KI 0,65-0,86)  
p<0,001

**Empagliflozin:**  
361 Patienten mit Ereignis  
Rate: **16/100** Patientenjahre

**Placebo:**  
462 Patienten mit Ereignis  
Rate: **21/100** Patientenjahre

Cox Regressionsmodell einschließlich Kovariaten Alter, Geschlecht, Region, Behandlung, Baseline eGFR, Diabetes-Status und LVEF. CV, kardiovaskulär; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; ARR, absolute Risikoreduktion; RRR, relative Risikoreduktion. NNT, Anzahl der notwendigen Behandlungen

# EMPEROR-Preserved: nach 18 Tagen anhaltende signifikante Risikoreduktion für den primären Endpunkt CV-Tod oder HHI



**RRR 21%**

**ARR 3,3%**

**NNT = 31 (26,2 Monate)**

**HR 0,79**  
(95% KI 0,69-0,90)  
p<0,001

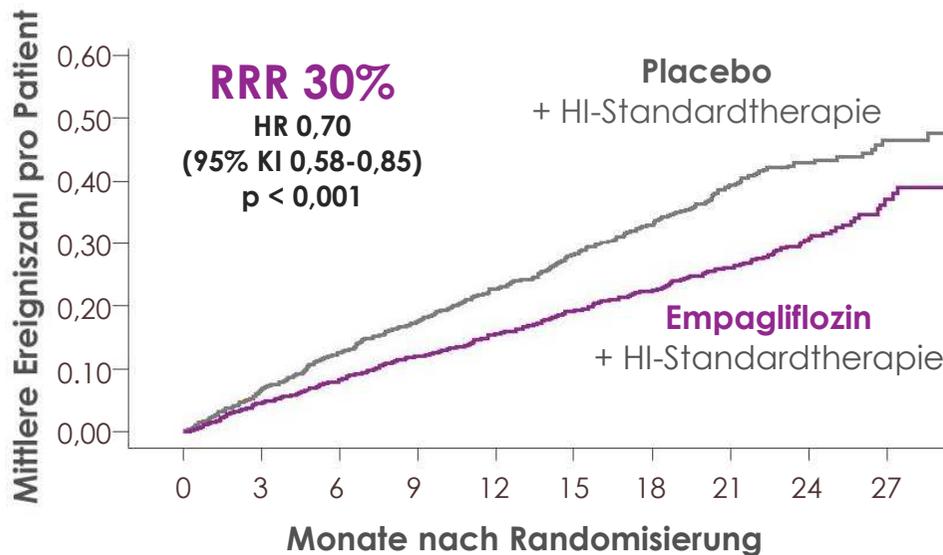
**Empagliflozin:**  
415 (13,8 %) Patienten mit Ereignis  
Rate: **6,9/100 Patientenjahre**

**Placebo:**  
511 (17,1 %) Patienten mit Ereignis  
Rate: **8,7/100 Patientenjahre**

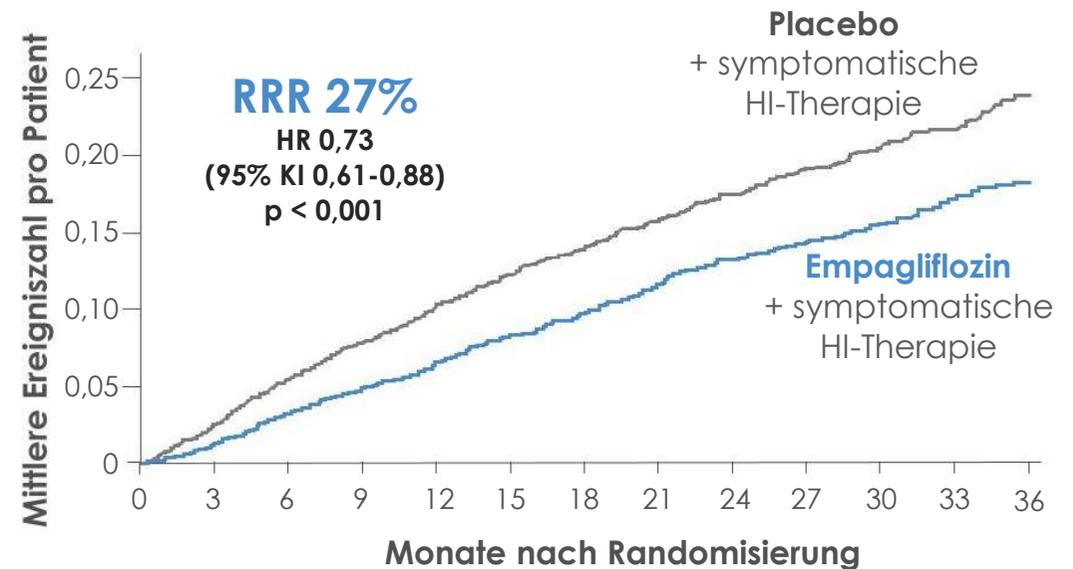


# EMPEROR-Studien: Zentraler sekundärer Endpunkt – Gesamthospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz

**EMPEROR-Reduced, LVEF  $\leq 40\%$ <sup>1</sup>**



**EMPEROR-Preserved, LVEF >40%<sup>2</sup>**

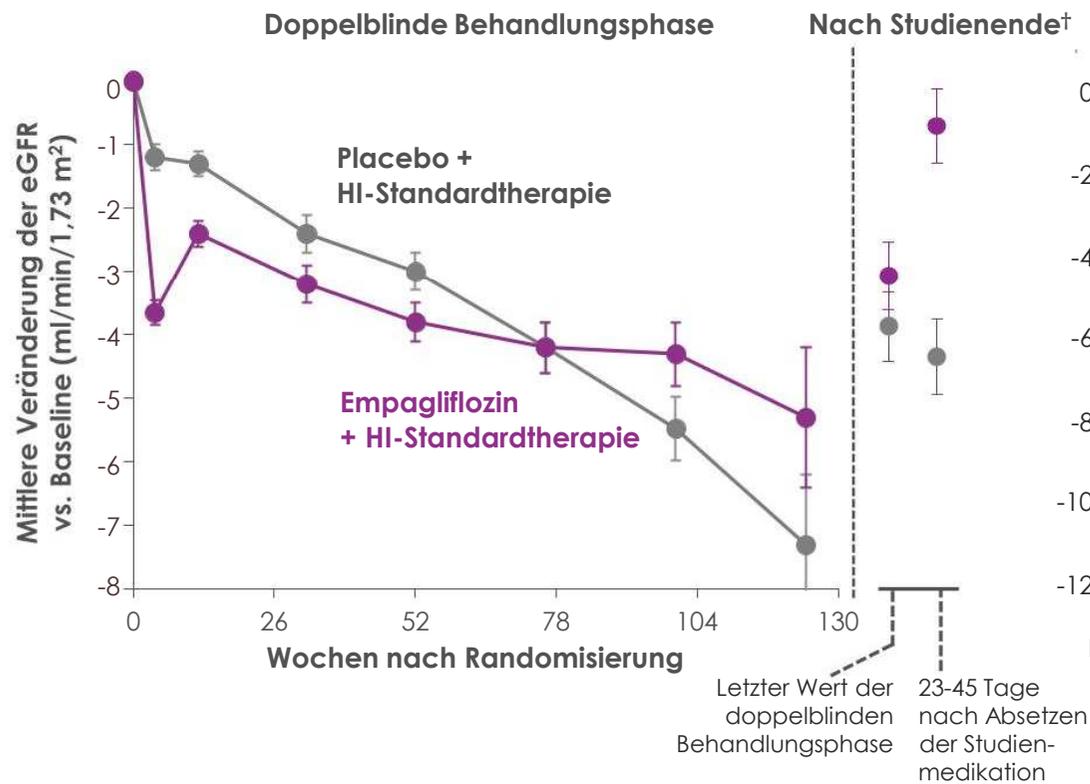


Analyse erster und erneuter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mittels „Joint Frailty-Modell“ unter Berücksichtigung von CV-Tod als terminales Ereignis. Modell-Kovariaten: Alter, Geschlecht, Region, Behandlung, Baseline-eGFR, Diabetes-Status und LVEF, geschätzte Abhängigkeit zwischen adjudizierter HHI und adjudiziertem CV-Tod sowie Varianz der Anfälligkeit; CV, kardiovaskulär; HI, Herzinsuffizienz; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RRR, relative Risikoreduktion; Modifiziert nach: 1. Packer M et al. N Engl J Med 2020;383:1413-1424; 2. Anker S et al. N Engl J Med 2021;385(16):1451-1461.

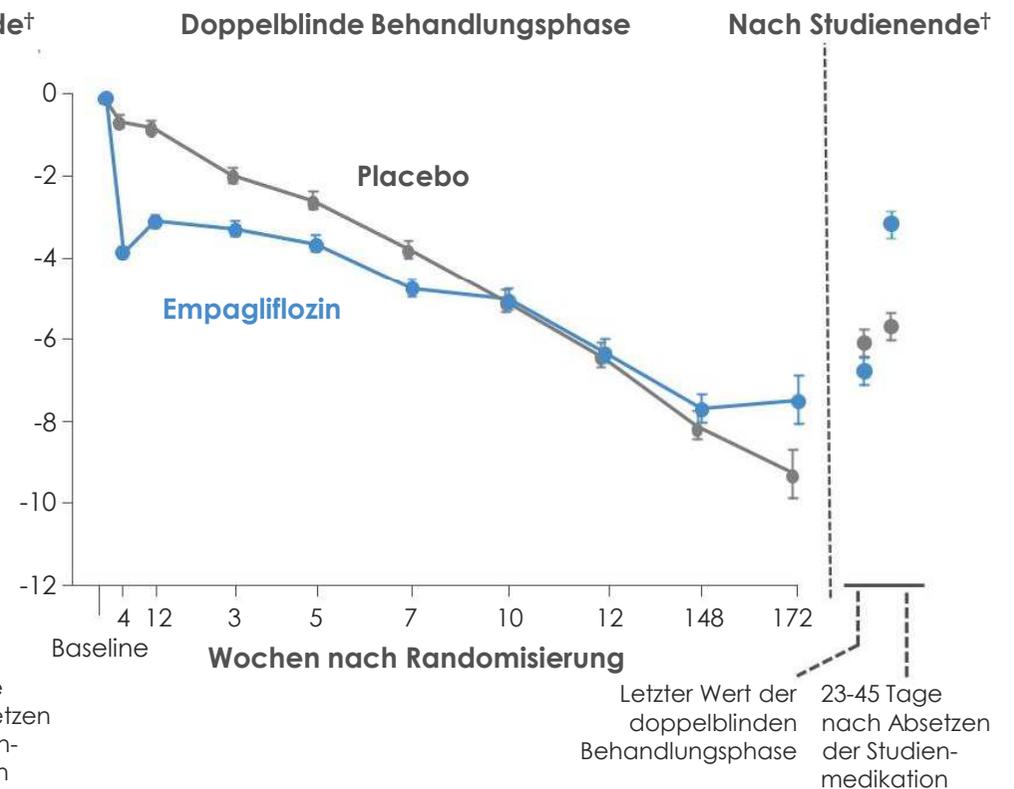


# EMPEROR-Studien: Empagliflozin verlangsamte die Abnahme der eGFR versus Placebo

## EMPEROR-Reduced, LVEF $\leq 40\%$ <sup>1</sup>



## EMPEROR-Preserved, LVEF $>40\%$ <sup>2</sup>



# EMPEROR-Studien: Empagliflozin reduzierte alle präspezifizierten zentralen Endpunkte signifikant

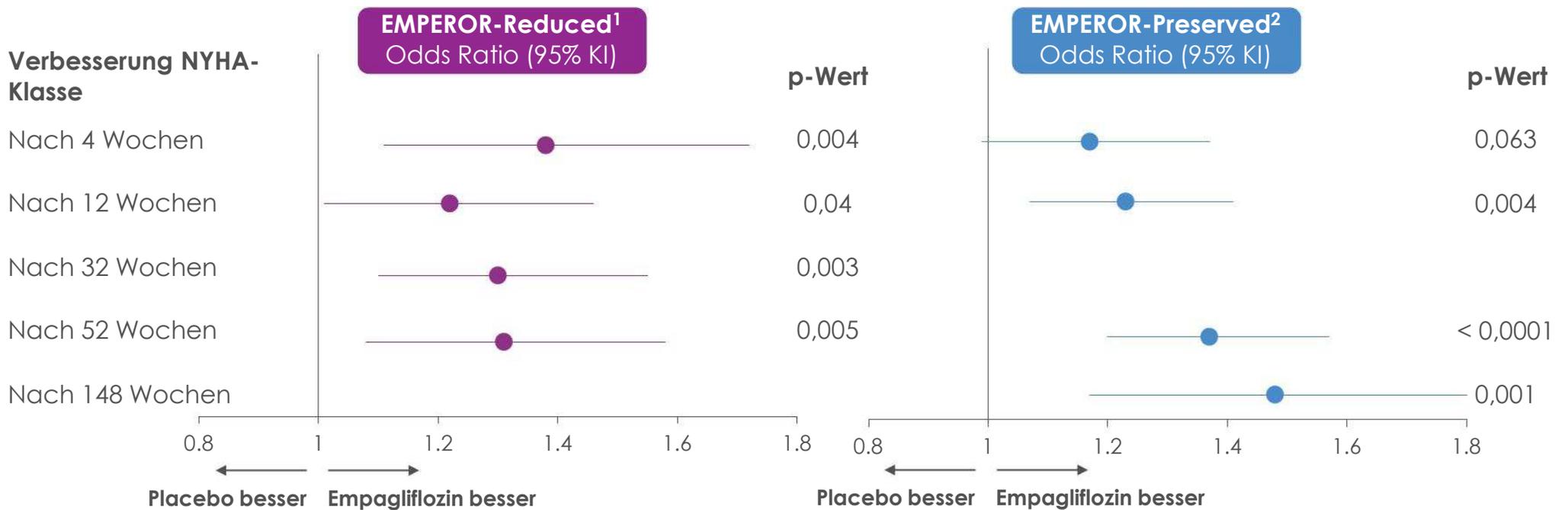
	EMPEROR-Reduced <sup>1</sup>	EMPEROR-Preserved <sup>2</sup>
<b>Primärer Endpunkt:</b> Kombination aus adjudizierter HHI oder adjudiziertem CV-Tod*	✓	✓
<b>1. zentraler sekundärer Endpunkt:</b> Gesamthospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (erstmalige und erneute HHI) <sup>†</sup>	✓	✓
<b>2. zentraler sekundärer Endpunkt:</b> Rate der Abnahme der eGFR <sup>‡</sup>	✓	✓

\*Cox-Regression mit  $\alpha = 0,0496$ ; <sup>†</sup>Joint-Frailty-Modell für adjudizierte HHI und adjudizierten CV-Tod mit  $\alpha = 0,0496$ ; <sup>‡</sup>Zufallskoeffizienten-Modell (Random Intercept Random Slope) mit  $\alpha = 0,001$ ; Alle Modelle beinhalten die Kovariaten: Alter, Geschlecht, Region, Baseline-eGFR, Diabetes-Status und LVEF; CV, kardiovaskulär; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; Modifiziert nach: Packer M et al. N Engl J Med 2020;383:1413-1424; 2. Modifiziert nach: Anker S et al. N Engl J Med 2021;385(16):1451-1461.



# EMPEROR-Studien: Symptomatische Verbesserung unter Empagliflozin nach NYHA-Klassen

Patienten unter Empagliflozin zeigten bereits frühzeitig im Therapieverlauf vs. Placebo eine größere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der HI-Symptomatik



**Das Risiko für Verschlechterung der HI-Symptomatik gemäß NYHA-Klassifikation war bei Patienten unter Empagliflozin vs. Placebo geringer**

Präspezifizierter exploratorischer Endpunkt; Partielles Modell mit Proportional-Odds-Annahme, ohne Imputation. Es wurde keine Imputation für Patienten durchgeführt, die während der Studie verstarben oder deren Daten aufgrund eines „Lost to Follow-up“-Status oder Widerrufs der Einwilligung fehlten; HI, Herzinsuffizienz; KI, Konfidenzintervall; NYHA, New York Heart Association; modifiziert nach: 1. Packer M et al. N Engl J Med 2020;383:1413-1424; 2. Anker S et al. N Engl J Med 2021;385(16):1451-1461.



# EMPEROR-Studienprogramm: Konsistente Ergebnisse in wichtigen präspezifizierten Subgruppen

## Gesamtergebnis

### Diabetes-Status zur Baseline

Mit Diabetes mellitus

Ohne Diabetes mellitus

### Niere-Status zur Baseline

Ohne CKD

mit CKD

### Geschlecht

Männer

Frauen

### Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist bei Studienbeginn

Nein

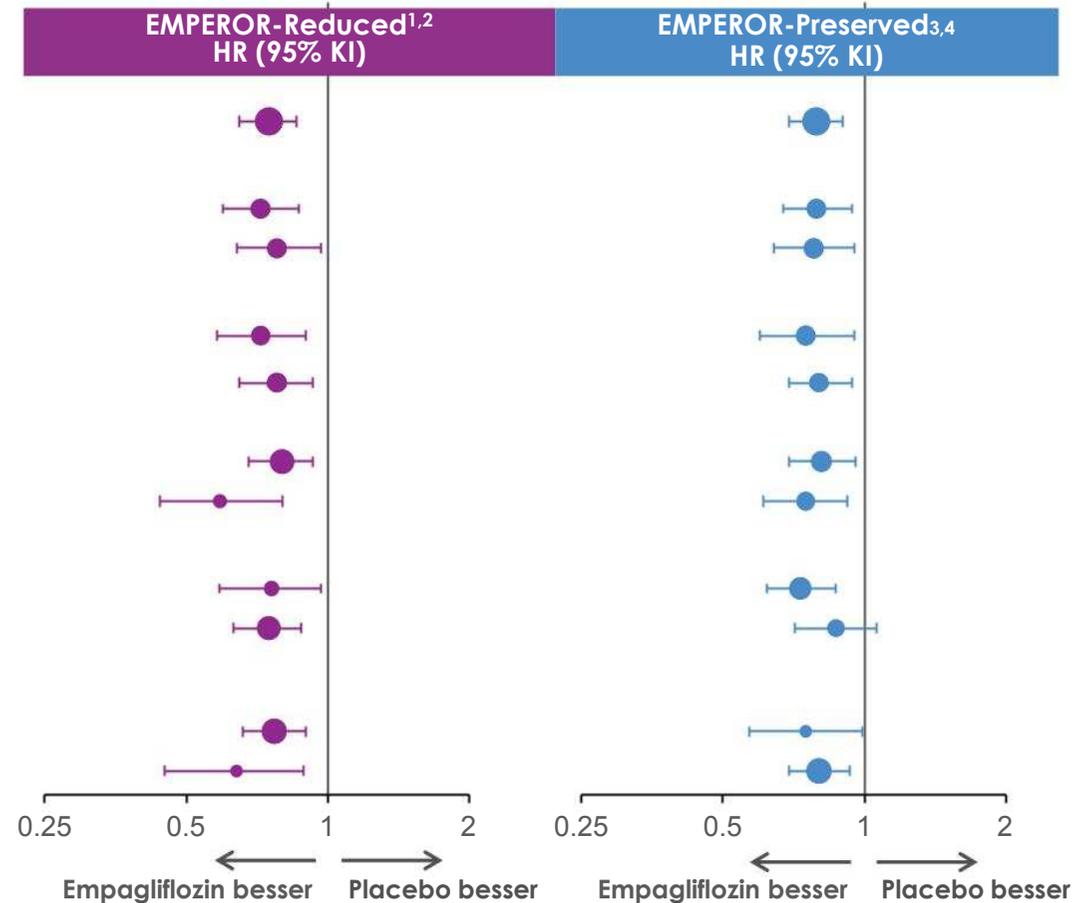
Ja

### ARNI bei Studienbeginn

(in EMPEROR-Preserved ARNI inkl. AT1-Blocker oder ACEi)

Nein

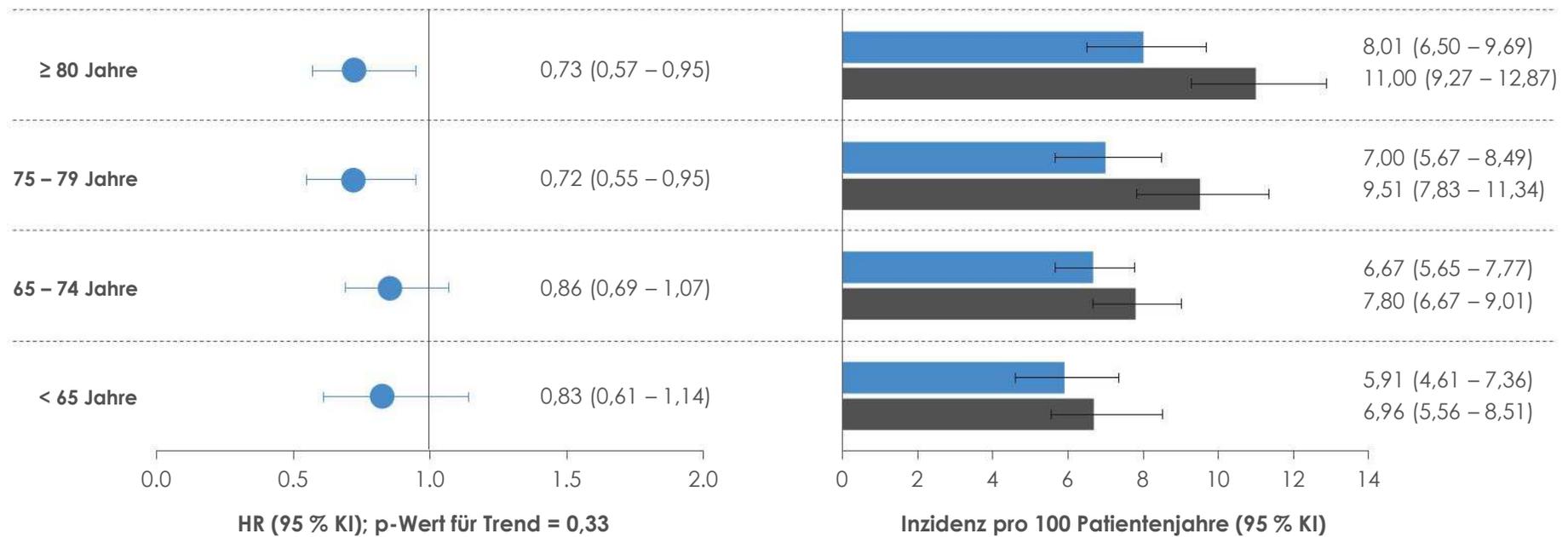
Ja



CKD, chronische Nierenerkrankung; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall. ARNI Angiotensin-Rezeptor-Nephrilysin-Inhibitor; modifiziert nach: 1. Packer M et al. N Engl J Med 2020;383:1413-1424; 2. Zannad F et al. Circulation 2021;143:310-321; Anker S et al. N Engl J Med. 2021;385:1451-1461; 4. Zannad F Kidney Week 2021, Ann Mtg of the American Society of Nephrology, Virtual, 04 Nov 2021 - 07 Nov 2021; Abstracts FR-OR67

# Therapieeffekte nach Altersgruppen

## Primärer Endpunkt: Erstereignis CV-Tod oder HHI

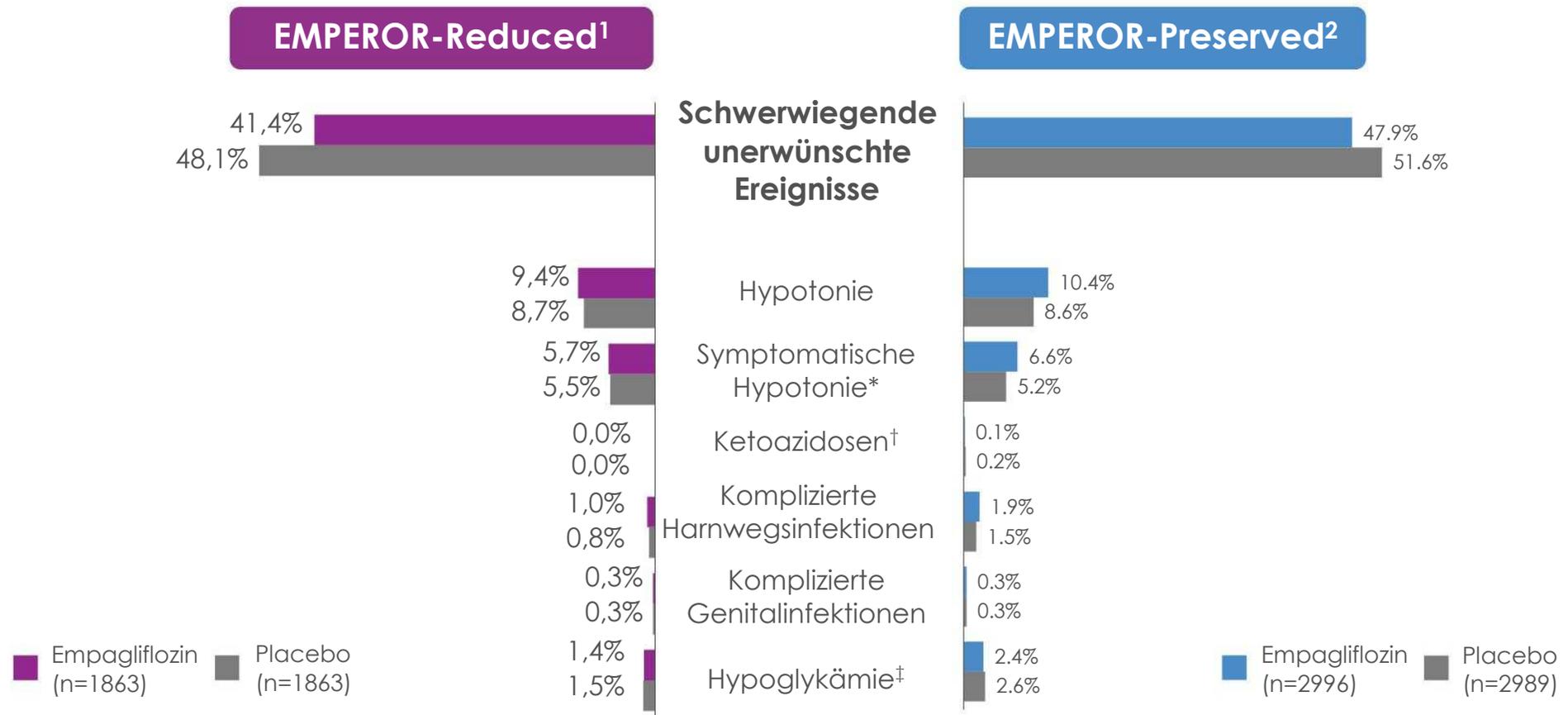


● Empagliflozin ● Placebo

CV, kardiovaskulär; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall.  
Mod. nach Boehm et al. J Am Coll Cardiol. 2022;80:1-18.



# EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved zeigten ein günstiges Sicherheitsprofil für Empagliflozin



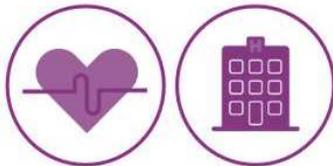
\*Prüfarzt-definierte Ereignisse. †Alle Ereignisse ereigneten sich bei Patienten mit Diabetes mellitus bei Baseline. ‡Hypoglykämische Ereignisse mit einem Plasmaglukosewert von ≤70 mg/dl oder die eine Behandlung erforderten. 1. Packer M et al. NEJM 2020;383:1413; 2. Anker S et al. N Engl J Med. 2021;385:1451.



# Empagliflozin ist das erste HI-Medikament, das einen klinischen Nutzen unabhängig von der Ejektionsfraktion zeigte und die entsprechende Zulassung erhielt

## EMPEROR-Reduced<sup>1</sup>

CV-Tod oder HHI



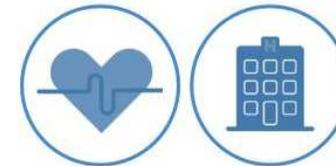
**RRR**  
**25%**

**ARR**  
**5,2%**

**NNT**  
**19**

## EMPEROR-Preserved<sup>2</sup>

CV-Tod oder HHI



**RRR**  
**21%**

**ARR**  
**3,3%**

**NNT**  
**31**

ARR, absolute Risikoreduktion; CV, kardiovaskulär; HFmrEF, Herzinsuffizienz mit mäßig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HI, Herzinsuffizienz; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NNT (Number needed to treat),

27 Anzahl notwendiger Behandlungen; RRR, relative Risikoreduktion; 1. Packer M et al. N Engl J Med 2020;383:1413-1424; 2. Anker SD et al. N Engl J Med. 2021;385:1451-1461.

# Fallbeispiel



- Weibl. Pat., 73 Jahre, BMI 31,2
- Rettungstransport, selbst 144 gerufen aufgrund von Dyspnoe
- Seit mehreren Jahren schon im „Altern“ Leistungsfähigkeit etwas regredient, seit 1,5 Monaten deutlicher Leistungsverlust
- Vorerkrankungen: Art. Hypertonie, Adipositas, Hypercholesterinämie, Niereninsuffizienz G3a
- Dauermedikamente: Simvastatin, Ramipril + HCT, gelegentl. Furosemid
- Intern. Untersuchung zuletzt vor etwas mehr als 3 Jahren, lt. Pat unauff., Befunde nicht vorliegend



# Fallbeispiel



- Vitalparameter: RR: 155/105 mmHg, Puls: 93/min (SR, ink. LSB), SO<sup>2</sup>: 94% bei RL, Temp: 36,7°C
- Status: Cor nc, rhythm, Systolikum 2. ICR re. Parasternal, Pulmo VA bds, keine RG's, in Perkussion keine Dämpfungen, minimale US-Ödeme bds, sonst unauff.
- Th-RÖ: Skoliose, Cor normal groß, minimale Stauungszeichen, sonst unauff.

Wie geht's weiter, während wir auf das Labor warten?



# Fallbeispiel



- Thorakale Sonografie: Randwinkelerguss links, geringgr. vermehrte B-Lines bds.
- Labor: hsTnT 21 ng/L, GFR : 41 ml/min, Krea: 1,3 mg/dl, NT-proBNP: 3216 pg/ml
- Echokardiografie: geringgr. LV-Hypertrophie, normale Dimensionierung aller 4 Herzhöhlen, keine lokalen Wandbewegungsstörungen, AST geringgr., sonst Klappenapparat unauff., LVEF nach Simpson: 52%,  $E/E' = 10$

Procedere?



# Therapie



- Furosemid 20 mg 1-1-0 iv, insgesamt 3 Tage – Gewichtsverlust 2,7 kg, US-Ödeme regredient
- Beginn Jardiance 10 mg, Dosis wird gut vertragen
- Umstellung von Ramipril + HCT auf Valsartan/Sacubitri 24/26 mg, Torasemid statt Furosemid p.o. fix

Therapie wird gut vertragen, Pat mit dieser Medikation entlassen

- Ca. 7 Wochen später neuerl. Im DKH aufgrund eines Erysipel: Pause Jardiance (Sick-day-Drug), NT-proBNP 864 pg/ml, Gewicht konstant nach Entlassung, deutliche Besserung der Leistungsfähigkeit, Eintrittspforte des Erysipel = Verletzung bei der Gartenarbeit „Gaschtl'n war oba oft vor 2 Monat nit so ganga!“ als Stellungnahme der Patientin hinsichtlich des Therapieerfolgs.



# Anwendung von Empagliflozin im klinischen Alltag



**1 x täglich**



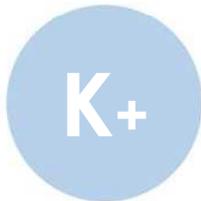
**Zu jeder Tageszeit**



**Unabhängig von den Mahlzeiten**



**Im Ganzen mit Wasser**



**keine Elektrolytverschiebungen**  
(kein erhöhtes Risiko für Hyper- oder Hypokaliämien)



**Gute Kombinierbarkeit**  
(keine Interaktion mit CYP450-, UGT-Isoenzymen, P-gp)  
Keine klinisch relevanten Interaktionen mit z.B.: Digoxin, Ramipril, Simvastatin, Diuretika, Metformin



**Auch bei geringer eGFR keine klinisch relevante Kumulation**



# Take-Home Messages für die klinische Praxis zur HI-Erstattung von Jardiance

- Für **HFrEF, HFmrEF und HFpEF** – unabhängig von der LVEF
- Therapieeinleitung bei **etablierter Diagnose** der chronischen Herzinsuffizienz
- **Kein aktuelles** Echo erforderlich
- Bis zu einer eGFR von **20ml/min**
- RE2 – **nur Dokumentation** notwendig



Vollständiger Regeltext:



# Erstattungskriterien Jardiance 10mg FTBL<sup>1</sup>

## Bei PatientInnen mit Diabetes Typ II

- Die Behandlung darf erst ab einem HbA1c größer 7 begonnen werden.
- Die Behandlung hat nur als Second-line-Therapie zu erfolgen.
- Kein Einsatz bei einer Kreatinin-Clearance kleiner **30 ml/min** oder eGFR kleiner **30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>**.
- Regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktionsparameter gemäß Fachinformation.
- Regelmäßige HbA1c-Bestimmungen sind durchzuführen.



## Bei erwachsenen PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz als Zusatztherapie

- Wenn die PatientInnen trotz individuell optimierter Standardtherapie mit Medikamenten aus dem Grünen Bereich noch symptomatisch sind (NYHA größer/gleich Klasse II).
- **Therapieeinleitung nur bei etablierter Diagnose der chronischen Herzinsuffizienz.**
- Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen durch KardiologInnen oder InternistInnen mit gültigem Diplom in transthorakaler Echokardiographie oder durch eine entsprechende Fachabteilung bzw. -ambulanz.
- Kein Einsatz bei einer Kreatinin-Clearance kleiner **20 ml/min** oder eGFR kleiner **20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>**.

