



Sodium-Glukose-Transporter 2(SGLT2)-Hemmer bei Herzinsuffizienz

Leitlinienempfehlungen der European Society of Cardiology 2021

Johann Bauersachs¹ · Michael Böhm²

¹ Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

² Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Die European Society of Cardiology hat 2021 neue Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz vorgelegt, die den Einsatz von Sodium-Glukose-Transporter 2(SGLT2)-Hemmern als Erstlinienbehandlung bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) empfehlen.

Ziel der Arbeit: Es erfolgt eine Zusammenfassung der den neuen Leitlinien zugrunde liegenden Evidenz.

Material und Methoden: Eine selektive Literaturrecherche wird durchgeführt.

Ergebnisse und Diskussion: Nach positiven Ergebnissen zur Herzinsuffizienz in kardiovaskulären Sicherheitsstudien mit SGLT2-Hemmern wurden für Dapagliflozin und Empagliflozin placebokontrollierte, randomisierte Studien bei Patienten mit HFrEF mit und ohne Diabetes veröffentlicht (DAPA-HF und EMPEROR-Reduced). Der primäre, kombinierte Endpunkt beider Studien bestand aus Krankenhausaufnahmen (oder ungeplanten Vorstellungen, DAPA-HF) wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Sterblichkeit. Beide Arzneimittel senkten das absolute Risiko für den kombinierten Endpunkt um ca. 5%. Dieser Nutzen war unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes, von der Nierenfunktion bei Studienbeginn, dem Geschlecht, dem Alter oder einer Adipositas. Eine Metaanalyse zeigt, dass beide Substanzen sich in der Wirksamkeit nicht unterschieden. Beide waren sicher und gut verträglich.

Schlussfolgerung: Neben Sacubitril/Valsartan, β -Blockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten gehören auch SGLT2-Hemmer zur modernen leitlinienempfohlenen Standardbehandlung einer HFrEF.

Schlüsselwörter

Erstlinienbehandlung · Sicherheitsstudien · Dapagliflozin · Empagliflozin · Standardbehandlung

Die chronische Herzinsuffizienz (HI) mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) bleibt weiterhin mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Seit Kurzem stehen mit Dapagliflozin und Empagliflozin zwei Wirkstoffe aus der Substanzklasse der Sodium-Glukose-Transporter 2(SGLT2)-Inhibitoren zur Behandlung der HFrEF zur Verfügung. Beide wurden bereits in die kanadische Leitlinie zur Behandlung der HFrEF aufgenommen [12], vom American College

of Cardiology [10] und jetzt auch von der Europäischen Fachgesellschaft für Kardiologie empfohlen [11].

Erste Hinweise für die Wirksamkeit von SGLT2-Hemmern bei HI wurden in Studien beobachtet, die die Sicherheit der Substanzen bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte bei Diabetikern belegten, in denen aber nur wenige und nicht detailliert charakterisierte Patienten mit HI randomisiert wurden. Der SGLT2-Inhibitor Empagliflo-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Vergleich von Design und Population der DAPA-HF- und EMPEROR-Reduced-Studien. (Daten entnommen aus [13, 14, 17])

	DAPA-HF		EMPEROR-Reduced	
	Placebo	Dapagliflozin	Placebo	Empagliflozin
Patienten	2371	2373	1867	1863
Alter (Jahre ± SD)	66,5 ± 10,8	66,2 ± 11,0	66,5 ± 11,2	67,2 ± 10,8
Anteil Männer (%)	77,0	76,2	75,6	76,5
NYHA-Klasse (%)				
II	67,4	67,7	75,0	75,1
III	31,7	31,5	24,4	24,4
IV	1,0	0,8	0,6	0,5
Ejektionsfraktion (% ± SD)	30,9 ± 6,9	31,2 ± 6,7	27,2 ± 6,1	27,7 ± 6,0
NT-proBNP (pg/ml)	1446	1428	1926	1887
	(857–2641)	(857–2655)	(1153–3525)	(1077–3429)
Vorerkrankungen (%)				
Krankenhausaufnahme HI ≤ 12 Monate	47,5	47,4	30,7	31,0
Diabetes	44,9	45,3	49,8	49,8
eGFR (ml/min/1,73 m ² ± SD)	65,5 ± 19,3	66,0 ± 19,6	62,2 ± 21,5	61,8 ± 21,7
Begleitmedikation (%)				
ACE-Hemmer	56,1	56,1	44,8	46,5
AT ₁ -Rezeptorantagonist	26,7	28,4	24,5	24,2
MRA	70,6	71,5	72,6	70,1
ARNI	10,9	10,5	20,7	18,3
Device-Behandlung (%)				
Defibrillator	26,1	26,2	31,8	31,0
CRT	6,9	8,0	11,9	11,8

SD Standardabweichung, *NYHA* New York Heart Association, *HI* Herzinsuffizienz, *eGFR* geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, *ACE* „angiotensin-converting enzyme“, *AT₁* Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1, *MRA* Mineralokortikoidrezeptorantagonist, *ARNI* Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor, *CRT* Kardiale Resynchronisationstherapie

zin zeigte in der EMPA-REG OUTCOME-Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes erstmals eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, unter anderem des kardiovaskulären Todes von 5,9% auf 3,7% (38% relative Risikoreduktion [RRR]) [27]. Interessanterweise zeigte sich dieser Effekt ähnlich bei Patienten mit und ohne vorbestehende HI [8]. Auch andere kardiovaskuläre Endpunkte wie HI-Hospitalisierungen (35% RRR) und Gesamtsterblichkeit (32% RRR) wurden reduziert [7]. Weitere Studien zeigen, dass SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit Typ-2-Diabetes einen protektiven Effekt auf HI-Hospitalisierungen haben, wobei es in Metaanalysen keine statistischen Unterschiede zwischen den verschiedenen SGLT2-Hemmern gab [19].

Basierend auf diesen Daten bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, wurden für Dapagliflozin und Empagliflozin große Studien durchgeführt, um deren Wirkung

bei HFrEF zu untersuchen. DAPA-HF untersuchte Dapagliflozin [14] und EMPEROR-Reduced Empagliflozin [17] an Patienten mit stabiler HFrEF.

Designs der Studien DAPA-HF und EMPEROR-Reduced

DAPA-HF und EMPEROR-Reduced waren randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien, in denen die Patienten täglich 10 mg Dapagliflozin bzw. Empagliflozin im Vergleich zu Placebo erhielten mit einer medianen Nachverfolgung über 18 bzw. 16 Monate. Das Design der Studien unterschied sich in Details (Tab. 1): Beide schlossen Patienten mit NYHA (New York Heart Association) II–IV, HFrEF (Ejektionsfraktion ≤ 40%) und erhöhten Spiegeln von NT-proBNP ein. Alle Studienteilnehmer erhielten zusätzlich zu Dapagliflozin bzw. Empagliflozin

oder Placebo damals leitlinienempfohlene Basistherapien. In EMPEROR-Reduced wurden Patienten mit einem höheren Risiko eingeschlossen, was sich an höheren Konzentrationen von NT-proBNP bei Studieneinschluss und einer geringeren Ejektionsfraktion zeigte (Tab. 1).

Der primäre, kombinierte Endpunkt beider Studien bestand aus Verschlechterung der HI (definiert als HI-bedingte Hospitalisierung) und kardiovaskulärer Mortalität. Dieser war in DAPA-HF etwas weiter gefasst und schloss auch eine dringliche, ambulante HI-Behandlung mit der Notwendigkeit intravenöser Diuretika oder Vasodilatanziengebe ein. Sekundäre und explorative Endpunkte bezogen die Gesamtzahl der Hospitalisierungen wegen HI, Abfall der eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate), Zeit bis zur terminalen Niereninsuffizienz oder Abfall der GFR um 40% bzw. 50% sowie Veränderungen der Symptomatik und der Lebensqualität ein.

Wirksamkeit und Verträglichkeit von SGLT2-Inhibitoren bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

In beiden Studien war der SGLT2-Hemmer dem Placebo für den jeweiligen primären Endpunkt mit nahezu identischen Ergebnissen überlegen. In DAPA-HF wurde der primäre Endpunkt bei 16,3% in der Dapagliflozin- und bei 21,2% in der Placebogruppe erreicht; in EMPEROR-Reduced war das bei 19,4% in der Empagliflozin- und 24,7% in der Placebogruppe der Fall (Tab. 2). Hieraus ergeben sich absolute und relative Risikoreduktionen von ca. 5%- bzw. ca. 25%-Punkten und eine Number-needed-to-Treat von ca. 20 [20] für beide Studien. Beide Studien deckten ein breites Spektrum von stabilen HI-Patienten ab. Die statistische Nichtunterschiedlichkeit der Behandlungseffekte wurde in einer prädefinierten Metaanalyse der Daten beider Studien bestätigt [25]. Die Gesamtsterblichkeit und die kardiovaskulär bedingte Sterblichkeit wurden in beiden Studien reduziert, was aber nur in DAPA-HF statistische Signifikanz erreichte; hierbei ist zu beachten, dass die Fallzahl in beiden Studien für diese sekundären Endpunkte nicht ausgelegt war und in der Metaanalyse beide Studien sich voneinander nicht

Tab. 2 Vergleich der primären und sekundären Endpunkte der DAPA-HF- und EMPEROR-Reduced-Studien. (Daten entnommen aus [14, 17] sowie zusätzlichen Berechnungen aus [20])

	DAPA-HF	EMPEROR
Primärer Endpunkt ^a	0,74 [0,65–0,85]	0,75 [0,65–0,86]
Sekundäre Endpunkte		
Kardiovaskuläre Mortalität	0,82 [0,69–0,98]	0,92 [0,75–1,12]
Gesamtmortalität	0,83 [0,74–0,97]	0,92 [0,77–1,10]
Kardiovaskuläre Mortalität oder HI-bedingte Hospitalisierung	0,75 [0,65–0,85]	0,75 [0,65–0,86]
HI-bedingte Hospitalisierung	0,70 [0,59–0,83]	0,70 [0,58–0,85]
Dringliche, ambulante HI-Behandlung	0,43 [0,20–0,90]	N. b.
Daten dargestellt als relatives Risiko mit 95 %-Konfidenzintervall bezogen auf die jeweilige Kontrollgruppe HI Herzinsuffizienz, N. b. nicht berichtet ^a Der primäre Endpunkt von DAPA-HF war etwas weiter gefasst und beinhaltete auch dringlich ambulante Behandlung wegen HI		

unterschieden [25]; deshalb ist hier von einem Klasseneffekt auszugehen. Neueste Untersuchungen aus der EMPULSE-Studie zeigen, dass bei wegen akuter Herzinsuffizienz unabhängig von Ejektionsfraktion oder Vorhandensein eines Diabetes stationär aufgenommenen Patienten eine Behandlung mit Empagliflozin bereits innerhalb von 90 Tagen relativ zu Placebo zu einer klinischen Verbesserung und verminderter Letalität führt [24].

Weitere Analysen untersuchten die Wirksamkeit von Dapagliflozin und Empagliflozin auf den primären Endpunkt in Subgruppen der eingeschlossenen Patienten. Die positiven Wirkungen der Behandlung mit einem SGLT2-Hemmer waren weitgehend unabhängig davon, ob die Patienten einen Typ-2-Diabetes hatten (relatives Risiko [RR] laut Metaanalyse 0,74 [KI 0,65–0,84] vs. 0,75 [0,65–0,87]). Dies galt über das gesamte Spektrum von gemessenen HbA_{1c}-Werten [1, 18]. Die Wirkung auf die kardiovaskulären Endpunkte war unabhängig von der Nierenfunktion vor Behandlungsbeginn (RR bei Patienten mit einer eGFR < und ≥ 60 ml/min/1,73 m² [9, 26] 0,77 [0,68; 0,88] vs. 0,72 [0,62; 0,82] im metaanalytischen Vergleich beider Studien [25]). Darüber hinaus verlangsamten beide SGLT2-Hemmer die Verschlechterung der Nierenfunktion über die Zeit [9, 26].

Damals leitlinienempfohlene Begleittherapien wurden bei den Patienten in DAPA-HF und EMPEROR intensiv genutzt (Tab. 1; [5, 6, 16, 22, 25]). Es zeigte sich, dass die Behandlungseffekte der SGLT2-Inhibitoren unabhängig von den

bereits verabreichten Substanzen, deren Dosierungen oder verschiedenen Kombinationen waren. Insbesondere ergab sich auch ein additiver Effekt bei Patienten, die mit einer Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor(ARNI)-Kombination (Sacubitril/Valsartan) vorbehandelt waren [2, 25]. Hieraus lässt sich schließen, dass SGLT2-Inhibitoren bei der Behandlung eine wichtige Ergänzung darstellen und eine optimale Behandlung aus der Kombination von β-Blocker, Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA), ARNI und SGLT2-Hemmer besteht [2, 23].

SGLT2-Hemmer können den Blutdruck bei Diabetikern mit Hypertonus senken. Da ein niedriger Blutdruck ein Problem bei der Einstellung von Patienten mit HFrEF darstellen kann, wurden detaillierte Analysen in DAPA-HF und EMPEROR-Reduced durchgeführt, um die Blutdruckeffekte gerade bei niedrigen Ausgangswerten zu untersuchen. Innerhalb der gemessenen Werte (Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 95 bzw. < 100 mmHg waren nicht eingeschlossen) war der basale Blutdruck mit einem höheren Risiko, aber nicht mit Unterschieden in den Behandlungseffekten assoziiert [3, 21]. Dapagliflozin und Empagliflozin waren auch bei Patienten mit niedrigen systolischen Blutdruckwerten vor Beginn der Therapie gut verträglich. Patienten mit den niedrigsten Blutdruckwerten vor Behandlungsbeginn zeigten sogar einen leichten Anstieg des Blutdrucks nach Randomisierung im Verlauf der Beobachtungszeit, während Patienten mit den höchsten Ausgangswerten eine moderate Senkung aufwiesen [3, 21].

Die Lebensqualität wurde durch ein validiertes Verfahren mit einer Befragung (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) erfasst. Der Gesamtscore und der Symptomenscore verbesserten sich in beiden Studien im Vergleich zu Placebo deutlich [4, 14, 17]. Wie auch in Studien bei Diabetikern bekannt, waren Dapagliflozin und Empagliflozin gut verträglich [14, 17]. In beiden Studien war die Häufigkeit der Gesamtrate ernster Nebenwirkungen unter dem SGLT2-Hemmer sogar niedriger als unter Placebo. Es gab keine klinisch relevante Zunahme von Hypotonien, Hypovolämien oder Hypoglykämien; Fälle von Ketoazidose wurden mit Dapagliflozin selten (0,1%) und mit Empagliflozin nicht beobachtet.

Aktuelle Therapieempfehlungen bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Die neuen europäischen Leitlinien zur Diagnose und Therapie der akuten und chronischen HI definieren drei Behandlungsziele bei HFrEF:

- eine Verminderung der Mortalität,
- die Prävention von wiederkehrenden Hospitalisierungen wegen sich verschlechternder HI und
- die Verbesserung des klinischen Status, der funktionellen Kapazität und der Lebensqualität [11].

Die Arzneimittelbehandlung ist dabei zentral und soll parallel zu nichtpharmakologischen Maßnahmen und vor der Erwägung des Einsatzes von Devices stehen und dem in Abb. 1 gezeigten Flussdiagramm entsprechen.

Gemäß diesem Schema wird eine Kombinationsbehandlung aus ARNI (sollte den ACE[„angiotensin-converting enzyme“]-Hemmer/AT₁[Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1]-Rezeptorantagonisten ersetzen), β-Blocker, MRA und SGLT2-Hemmer für alle Patienten mit HFrEF empfohlen, soweit keine individuellen Unverträglichkeiten gegenüber einzelnen Teilen dieser Vierfachkombination vorliegen. Dies ist in allen Fällen eine Klasse I-Empfehlung, wobei das Evidenzniveau für den Ersatz des ACE-Hemmers durch einen ARNI Grad B, für alle anderen A ist. Patienten mit vorliegender Volumen-

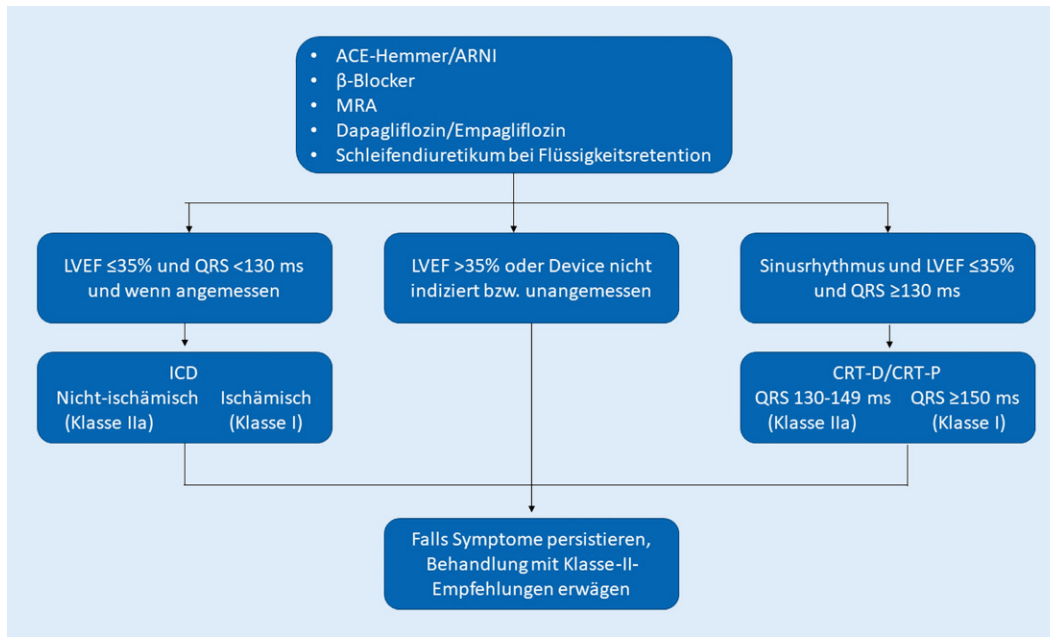


Abb. 1 ◀ Flussdiagramm zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) gemäß der aktuellen Leitlinie [11]. ACE „angiotensin-converting enzyme“, ARNI Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor, MRA Mineralokortikoidrezeptorantagonist, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ICD implantierbarer Kardioverter/Defibrillator; CRT-D kardiale Resynchronisierung mit Defibrillator; CRT-P kardiale Resynchronisierung mit Schrittmacher. Die Klasse-Angaben beziehen sich auf die Klasse der Empfehlung

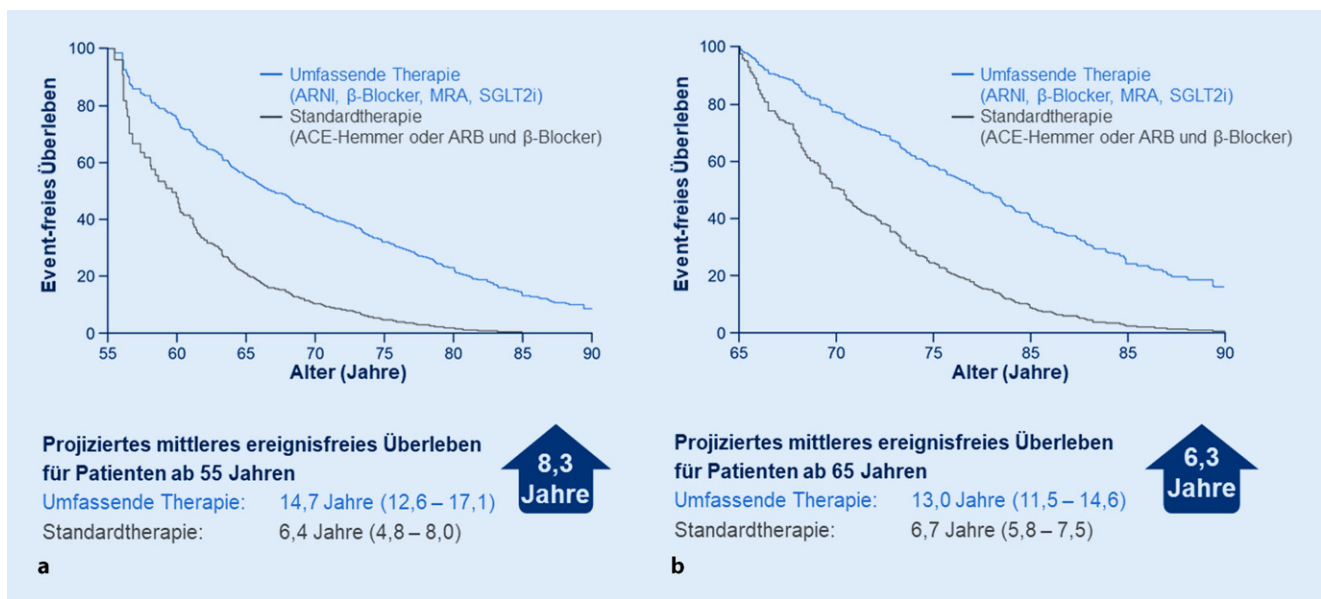


Abb. 2 ▲ Eventfreies Überleben bei Patienten über 55 Jahren und über 65 Jahren mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) mit früherer Standardbehandlung (ACE[„angiotensin-converting enzyme“]-Hemmer oder Angiotensinrezeptorantagonist und β-Blocker) oder erweitert um Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) und SGLT2(Sodium-Glukose-Transporter 2)-Hemmer. a Patienten ab 55 Jahre; b Patienten ab 65 Jahre. MRA Mineralokortikoidrezeptorantagonist, ARB Angiotensinrezeptorblocker. (Adaptiert nach [23])

überlastung/Stauung sollen mit Diuretika behandelt werden. Die Sinnhaftigkeit der Behandlung mit der Vierfachkombination gegenüber der konventionellen Behandlung durch ACE-Hemmer/AT₁-Rezeptorantagonisten zeigt sich in einer Analyse aus gepoolten Daten vorliegender klinischer Studien. Bei Hinzunahme von SGLT2-Hemmern, MRA und ARNI zusätzlich zu β-Blockern und Hemmstoffen

des Renin-Angiotensin-Systems zeigt sich bei 55- bzw. 80-Jährigen bis zum Auftreten von kardiovaskulär bedingtem Tod oder erster Hospitalisierung wegen HI ein Unterschied von 8,3 bis 2,7 Jahren und bezüglich Mortalität um 6,3 bzw. 1,4 Jahre. Gerade bei jüngeren Patienten wurden die Endpunkte durch die erweiterte Therapie in diesem beeindruckenden Umfang verringert ([23]; ■ Abb. 2). Al-

lerdings beruhen diese Daten auf dem Vergleich mit einer Zweifachkombination; dies war methodisch bedingt, da 3 neue Medikamentengruppen analysiert wurden, aber eine Zweifachkombination ist seit Längerem nicht mehr angemessen.

Für Dapagliflozin und Empagliflozin gilt in der Indikation HFrEF jeweils eine Standarddosis von 10 mg 1-mal täglich ohne Notwendigkeit einer Titrationsphase

zu Behandlungsbeginn. Die SGLT2-Hemmer können mit allen in der Behandlung der HF eingesetzten Arzneimitteln kombiniert werden. Die Nierenfunktion (eGFR) sollte vor Beginn der Therapie bestimmt werden und nicht unter 25 (Dapagliflozin) bzw. 20 ml/min (Empagliflozin) liegen; sie kann initial leicht abnehmen, aber längerfristig sind die SGLT2-Hemmer nephroprotektiv. Da SGLT2-Inhibitoren initial die Natrium- und Wasserausscheidung erhöhen [15], kann es in Kombination mit Diuretika zu Hypovolämie und als Folge davon in seltenen Fällen zu Hypotonie, Stürzen oder prärenalem Nierenversagen kommen; eine Adjustierung bestehender Diuretikadosierung und/oder der Flüssigkeitszufuhr können erforderlich sein. Falls andere Antidiabetika eingenommen werden, kann eine Dosisanpassung dieser Medikamente sinnvoll sein, um das Risiko von Hypoglykämien zu beschränken. Bei Typ-1-Diabetes sollen SGLT2-Hemmern nicht verwendet werden.

Fazit für die Praxis

- Dapagliflozin und Empagliflozin senken die kardiovaskuläre Mortalität und reduzieren die Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF).
- Dapagliflozin und Empagliflozin gehören zur Erstlinienbehandlung bei der HFrEF mit einer Klasse-IA-Indikation.
- Sie sind zusammen mit Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) (ACE [„angiotensin-converting enzyme“]-Hemmer), β -Blocker und Mineralokortikoidrezeptorantagonist (MRA) als Teil einer Vierfachkombination von den ESC (European Society of Cardiology)-Leitlinien 2021 empfohlen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Johann Bauersachs
Klinik für Kardiologie und Angiologie,
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover,
Deutschland
bauersachs.johann@mh-hannover.de

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Bauersachs erhielt Honorare für Vorträge/Beratung von Abiomed, Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Cardior, Corvia, CVRx, Daiichi Sankyo, MSD, Novartis, Pfizer, Servier und Vifor sowie Forschungsunterstützung für die Institution von Abiomed, CVRx, Vifor und Zoll, sämtlich nicht in Verbindung mit dem vorliegenden Artikel. M. Böhm erhielt Beratungs-, Studien- und Vortragshonorare von Abbott, 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) unterstützt. Medical Writing Support erfolgte durch Michel Pharma Solutions (Mainz) und wurde durch Boehringer Ingelheim finanziert.

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

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>.

Literatur

1. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al (2021) Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status. *Circulation* 143:337–349
2. Bauersachs J (2021) Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J* 42:681–683
3. Böhm M, Anker S, Butler J et al (2021) Empagliflozin improves cardiovascular and renal outcomes in heart failure irrespective of systolic blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 78:1337–1348
4. Butler J, Anker SD, Filippatos G et al (2021) Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 42:1203–1212
5. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE et al (2020) Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J* 41:2379–2392
6. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ et al (2021) Interplay of mineralocorticoid receptor antagonists and

empagliflozin in heart failure: EMPEROR-reduced. *J Am Coll Cardiol* 77:1397–1407

7. Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al (2016) Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME^R trial. *Eur Heart J* 37:1526–1534
8. Januzzi J, Ferreira JP, Böhm M et al (2019) Empagliflozin reduces the risk of a broad spectrum of heart failure outcomes regardless of heart failure status at baseline. *Eur J Heart Fail* 21:386–388
9. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF et al (2021) Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation* 143:298–309
10. Maddox TM, Januzzi Jr JL, Allen LA et al (2021) 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American college of cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol* 77:772–810
11. 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(36):3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
12. McDonald M, Virani S, Chan M et al (2021) CCS/CHF heart failure guidelines update: defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol* 37:531–546
13. McMurray JJV, Demets DL, Inzucchi SE et al (2019) The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in heart failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 21:1402–1411
14. 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
15. Michel MC, Mayoux E, Vallon V (2015) A comprehensive review of the pharmacodynamics of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in animals and humans. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 388:801–816
16. Packer M, Anker SD, Butler J et al (2021) Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-reduced trial. *Eur Heart J* 42:671–680
17. 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
18. Petrie MC, Verma S, Docherty KF et al (2020) Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA* 323:1353–1368
19. Salah HM, Al'aref SJ, Khan MS et al (2021) Effects of sodium-glucose cotransporter 1 and 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes in type 2 diabetes: a meta-analysis update. *Am Heart J* 233:86–91
20. Seoudy AK, Schulte DM, Hollstein T et al (2021) Gliflozins for the treatment of congestive heart failure and renal failure in type 2 diabetes. *Dtsch Arztebl Int* 118:122–129
21. Serenelli M, Böhm M, Inzucchi SE et al (2020) Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in heart failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J* 41:3402–3418
22. Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O et al (2021) Dapagliflozin in HFrEF patients treated with mine-

- ralocorticoid receptor antagonists: an analysis of DAPA-HF. *JACC Heart Fail* 9:254–264
23. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS et al (2020) Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 396:121–128
 24. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR et al (2022) Empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: the EMPULSE trial. *Nat Med*. In press
 25. 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
 26. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ et al (2021) Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from EMPEROR-reduced. *Circulation* 143:310–321
 27. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:2117–2128

Sodium-glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitors for heart failure. Guideline recommendations of the European Society of Cardiology 2021

Background: The new 2021 guidelines of the European Society of Cardiology recommend the use of sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitors as first-line treatment for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

Objective: A summary of the evidence underlying the new guidelines is presented.

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

Results and discussion: Following positive results on heart failure in cardiovascular safety studies with SGLT2 inhibitors, dedicated placebo-controlled randomized studies in patients with HFrEF with and without diabetes were published for dapagliflozin and empagliflozin (DAPA-HF and EMPEROR-Reduced). The primary combined endpoint of both studies consisted of hospitalization (or urgent presentation, DAPA-HF) for worsening of heart failure and cardiovascular mortality. Both drugs reduced the absolute risk for the combined endpoint by ca. 5%. This benefit was independent of the presence of diabetes, renal function at baseline, gender, age or presence of obesity. A meta-analysis showed that the efficacy of both drugs did not differ. Both were safe and well tolerated.

Conclusion: In addition to sacubitril/valsartan, beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists, SGLT2 inhibitors are also part of the modern guideline-recommended standard treatment of HFrEF.

Keywords

First-line treatment · Safety studies · Dapagliflozin · Empagliflozin · Standard treatment