

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Kongressbericht: Empagliflozin –

Auf Herz und Niere geprüft

Leitner H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2021; 28

(1-2), 55-56

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Member of the



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE



ÖKG
Österreichische
Kardiologische
Gesellschaft

Herzschrittmacher Curriculum 2021

Theoretischer Sachkunde-Kurs

20.-22. September 2021

Schloß Wilhelminenberg, Wien

[Download Programm](#)



ÖKG
Österreichische
Kardiologische
Gesellschaft

Crashkurs ICD- und CRT-Therapie

Von Theorie zu Praxis

15. bis 16. Oktober 2021, Salzburg



AG Rhythmologie

ARBEITSGRUPPE RHYTHMOLOGIE DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

Anmeldung online erbeten unter:

<https://registration.maw.co.at/icd21>

www.atcardio.at

Kontakt:



Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft
Tel.: +43 1 536 63-85 oder -34, E-mail: kardio@maw.co.at
Ansprechperson: Marielle Wenning, Barbara Horak
www.maw.co.at

Empagliflozin – Auf Herz und Niere geprüft*

H. Leitner

Diabetes mellitus weist ein dem Herzinfarkt oder Schlaganfall vergleichbares Mortalitätsrisiko auf [1]. Treten diese Erkrankungen kombiniert auf, steigt das Risiko überproportional. Fortschritte der vergangenen 30 Jahre haben dazu geführt, dass das diabetesassoziierte kardiovaskuläre Risiko, insbesondere für Myokardinfarkt, deutlich zurückgegangen ist [2]. In einer Schwedischen Kohortenstudie wurde gezeigt, dass bei guter Kontrolle der Risikofaktoren Blutzucker, Makro- und Mikroalbuminurie, Cholesterin, Blutdruck und Rauchen die Übersterblichkeit von Diabetes-Patienten gegenüber Nicht-Diabetikern nicht erhöht ist [3]. Lediglich jüngere Diabetiker (< 55 Jahre) haben trotz Kontrolle aller Risikofaktoren ein signifikant erhöhtes Risiko für Schlaganfall, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz.

Gründe für das erhöhte Risiko von Diabetes-Patienten für die Entwicklung einer Kardiomyopathie sind erhöhter kardialer oxidativer Stress, eine proinflammatorische Aktivierung, negatives kardiales Remodelling nach einem Ereignis sowie eine beim Diabetiker besonders stark ausgeprägte mitochondriale Dysfunktion [4]. Dem haben auch die ESC/EASD-Empfehlungen Rechnung getragen und empfehlen für Diabetes-Patienten mit erhöhtem Ereignisrisiko die Gabe eines SGLT-2-Hemmers oder eines GLP1-Rezeptoragonisten, da für diese Substanzen gute Evidenz bezüglich ihres günstigen Einflusses auf kardiovaskuläre Endpunkte vorliegt [5]. Die Amerikanische Diabetesgesellschaft ADA hat noch weiter differenziert und empfiehlt bei prädominantem Risiko für Herz- bzw. Niereninsuffizienz den SGLT-2-Hemmer als Mittel der ersten Wahl [6].

■ Kardiovaskulärer Benefit

Die Empfehlungen für die Verwendung der SGLT-2-Hemmer basieren auf den

Ergebnissen von Endpunktstudien – der EMPA-REG OUTCOME-Studie [7], dem CANVAS-Programm [8] sowie der DECLARE-TIMI-58-Studie [9] –, in denen gezeigt werden konnte, dass unter Therapie mit SGLT-2-Hemmern kardiovaskuläre Endpunkte signifikant gesenkt werden können. Ein signifikanter Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität konnte nur in der EMPA-REG OUTCOME-Studie beobachtet werden. So findet sich in den ESC/EASD-Guidelines auch die Empfehlung für Empagliflozin bei Patienten mit Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankung, um das Mortalitätsrisiko zu senken [2].

Die Publikation der EMPA-REG OUTCOME-Studie liegt nun 5 Jahre zurück. Mittlerweile wurden auch Ergebnisse auf Basis des Hintergrundrisikos der Studienteilnehmer – in Abhängigkeit vom TIMI-Score bzw. Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese – veröffentlicht [10]. Es zeigte sich, dass die Ereignisrate von Patienten mit mehr Risikofaktoren erhöht ist, Empagliflozin jedoch unabhängig vom vorhandenen Risiko immer den gleichen Nutzen im Vergleich zu Placebo hat. Der kardiovaskuläre Nutzen von Empagliflozin konnte auch in einer derzeit laufenden Real-World-Studie an 35.000 Probanden nachgewiesen werden [11]. Die Interimsanalyse zeigte, dass Empagliflozin im Vergleich zu einem DPP-4-Inhibitor das Risiko für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz signifikant senkt.

■ Diabetes und Herzinsuffizienz

Der HbA_{1c} ist neben dem Body-Mass-Index (BMI) der treibende Faktor der Herzinsuffizienz bei Diabetespatienten [12]. 98 % der Patienten mit Herzinsuffizienz haben eine Störung des Glukosestoffwechsels [13]. Die Ätiologie des „diabetischen Herzens“ ist dabei unabhängig von einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH). Sie ist vielmehr das Ergebnis von strukturellen Veränderungen, wie myokardia-

ler Fibrose, und Matrixveränderungen, Mikroangiopathie und endothelialer Dysfunktion, Effekten durch die Insulinresistenz und erhöhten freien Fettsäuren sowie der kardialen autonomen Neuropathie [14].

Klinische Konsequenz daraus ist, dass bei allen Patienten, die wegen einer kardiovaskulären Erkrankung aufgenommen werden, der HbA_{1c}-Wert bestimmt werden sollte. Darüber hinaus sollte bei jedem Patienten auch das NT-proBNP bestimmt und eine Echokardiographie durchgeführt werden. So hat eine Untersuchung an der Diabetesambulanz des AKH Wien, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, ergeben, dass 38 % von 2159 Patienten ein NT-proBNP > 125 pg/ml hatten, bei nur 39 % davon jedoch eine kardiovaskuläre Vorerkrankung bekannt war [15].

■ SGLT-2-Hemmer bei Herzinsuffizienz

Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (ARNI), ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker (ARB), Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) und Betablocker stellen die Basis der Therapie der Herzinsuffizienz dar [16]. Ergänzt könnte diese Palette nun durch SGLT-2-Hemmer werden. So wird empfohlen, bei Diabetes-Patienten mit moderatem kardiovaskulärem Risiko mit Metformin und mit hohem Risiko mit einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-Analogen zu starten [17]. In den aktuellen Leitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft (ÖDG) wird Metformin weiterhin als Basistherapie empfohlen, unabhängig vom Risiko. Bei Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung oder mit hohem Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung sollte eine Substanz mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Benefit rasch ergänzt werden.

In der EMPEROR-Reduced-Studie konnte gezeigt werden, dass Empagliflozin zusätzlich zur Standard-Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Auswurffraktion ≤ 40 % die kardiovas-

*Quelle: „5 Jahre EMPA REG OUTCOME – Neue Maßstäbe bei Typ-2-Diabetes“. Symposium im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG), 20. November 2020. Mit freundlicher Unterstützung von Boehringer Ingelheim.

kuläre Mortalität oder die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz gegenüber Placebo signifikant reduziert (-25% , $p < 0,001$) [19]. Dies war unabhängig davon, ob die Patienten einen Diabetes hatten oder nicht.[#]

■ Das kardiorenale Kontinuum

Diabetes ist die Hauptursache von chronischer Niereninsuffizienz (CNI). So entwickeln rund 30 % der Patienten mit Typ-1-Diabetes und 40 % mit Typ-2-Diabetes eine diabetische Nephropathie. Darüber hinaus potenziert die CNI das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, 90 % der Betroffenen versterben, bevor sie dialysepflichtig werden.

Die diabetische Nephropathie ist eine progredient verlaufende Erkrankung, bei der einer ersten Phase mit normaler Filtration eine Phase mit Hyperfiltration und anschließendem Abfall der GFR bis zur massiven Hypofiltration folgt [20]. Mit Abnahme der Filtration steigt die Albuminurie. Im Verlauf kommt es zu einem *Circulus vitiosus*, die glomeruläre Hypertonie verursacht einen glomerulären Schaden und einen progredienten Verlust an Nephronen. Die verbleibenden Nephrone adaptieren sich, indem sie die Filtration durch Steigerung des glomerulären Drucks erhöhen, was wiederum die glomeruläre Schädigung antreibt.

Diabetes, CNI und Herzinsuffizienz sind eng miteinander assoziiert. So haben 60 % der Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes auch eine CNI, 35–45 % der Patienten mit Herzinsuffizienz und 20–44 % der Diabetiker eine CNI [21–23]. Im Sinne eines kardiorenalen Kontinuums stehen am Beginn systemische Faktoren wie Diabetes, Übergewicht, metabolisches Syndrom oder Hypertonie, die eine sympathische, neurohumorale Aktivierung mit Inflammation, endothelialer Dysfunktion, Fibrose und oxidativem Stress verursachen, was letztlich zu Organschäden und Dysfunktion wie CNI und Herzinsuffizienz führt [24]. Darüber hinaus ist Vorhofflimmern ein starker Risikofaktor für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) [25], und pulmonale Hypertonie ist mit schlechtem Überleben von Patienten mit CNI assoziiert [26].

■ KDIGO-Empfehlungen

Dass die SGLT-2-Hemmung einen direkten Effekt auf die Niere hat, zeigt eine Datenauswertung die ergeben hat, dass Empagliflozin die Albuminurie bei Diabetes-Patienten unabhängig von einer vorliegenden Mikro- bzw. Makroalbuminurie in einem klinisch signifikanten Ausmaß senkt [27]. Auswertungen der EMPA-REG-Outcome-Daten haben darüber hinaus gezeigt, dass Empagliflozin bei Patienten mit CNI (eGFR < 60 ml/min) die kardiovaskuläre Mortalität sowie die Hospitalisierungsrate senkt [28]. Auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines akuten Nierenversagens ist unter Empagliflozin gegenüber Placebo reduziert [29]. Dass es sich dabei um Klasseneffekte der SGLT-2-Inhibitoren handelt, zeigt ein Review der verschiedenen Studien. Demnach konnten unter Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin die zusammengesetzten renal Endpunkte um jeweils rund 50 % reduziert werden [30].

Diese Daten haben dazu geführt, dass in den KDIGO-Guidelines für Diabetes-Patienten mit CNI eine umfassende Therapie empfohlen wird, um das Progressionsrisiko der CNI sowie das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren [31]. Demnach sollten Diabetiker mit CNI mit einem SGLT-2-Inhibitor zusätzlich zur RAAS-Blockade und Metformin behandelt werden.

Literatur:

- Danesh J, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015; 314: 52–60.
- Cosentino F, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514–23.
- Rawshani A, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379: 633–44.
- Tan Y et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 585–607.
- Consentini F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.
- American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl 1): S98–S110.
- Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
- Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57.
- Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–57.
- Fitchett D, et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation* 2019; 139: 1384–95.
- Paterno E, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care. A first analysis from the EMPRISE Study. *Circulation* 2019; 139: 2822–30.

- Edqvist J, et al. Contrasting associations of body mass index and hemoglobin A1c on the excess risk of acute myocardial infarction and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e013871.
- Clodi M et al. Interactions of glucose metabolism and chronic heart failure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 99–106.
- Marwick TH. Diabetic heart disease. *Heart* 2006; 92: 296–300.
- Resl M, et al. Targeted multiple biomarker approach in predicting cardiovascular events in patients with diabetes. *Heart* 2016; 102: 1963–8.
- Bhatt DL, et al. The DAPA-HF Trial: A momentous victory in the war against heart failure. *Cell Metab* 2019; 30: 847–9.
- Marx N. Reduction of cardiovascular risk in patients with T2DM by GLP-1 receptor agonists: a shift in paradigm driven by data from large cardiovascular outcome trials. *Eur Heart J* 2020; 41: 3359–62.
- Abrahamian H, et al. Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 – Update April/2020. <https://www.oedg.at/pdf/2004-leitlinien-update.pdf> (letzter Aufruf: 1. 12. 2020)
- Packer M, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–24.
- Tonneijck L, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: Mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1023–39.
- Mendola ND, et al. Prevalence of total, diagnosed, and undiagnosed diabetes among adults: United States, 2013–2016. *NCHS Data Brief* 2018; 319: 1–8.
- Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: The Nephrologist's point of view. *Am J Cardiol* 2017; 120: S59–S67.
- Packer M. Heart Failure: The most important, preventable, and treatable cardiovascular complication of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41: 11–3.
- Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation* 2018; 138: 929–44.
- Alonso A, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123: 2946–53.
- Edmonston DL, et al. Pulmonary hypertension subtypes and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 2020; 75: 713–24.
- Cherney D, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016; 59: 1860–70.
- Wanner C, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2018; 137: 119–29.
- Wanner C, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–34.
- Lytvyn J, et al. The new biology of diabetic kidney disease – mechanisms and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2020; 41: 202–31.
- KDIGO 2020 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2020/10/KDIGO-2020-Diabetes-in-CKD-GI.pdf> (letzter Aufruf: 1. 12. 2020)

Fachkurzinformation siehe Seite 63

Korrespondenzadresse:
Mag. Harald Leitner
E-Mail: hl@teamword.at

[#]Empagliflozin ist nicht zur Therapie von Herzinsuffizienz außerhalb der Behandlung von Typ-2-Diabetes zugelassen. Die behördliche Überprüfung ist noch nicht abgeschlossen. Die Daten dienen der wissenschaftlichen Information. Empagliflozin ist nicht indiziert zur Behandlung einer Nierenerkrankung.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

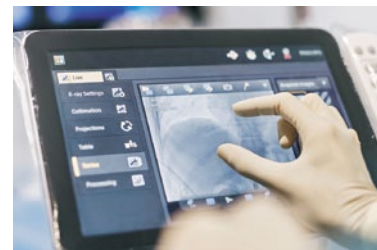
[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)