

Behandlung der Herzinsuffizienz

Weiterer SGLT2-Hemmer für HFrEF, HFpEF noch ungelöst

Mit der am ESC-Kongress von Studienleiter Dr. Milton Packer, Baylor Medical Center, Dallas (USA), präsentierten EMPEROR-Reduced-Studie empfiehlt sich nun mit Empagliflozin – nach Dapagliflozin – der zweite SGLT2-Hemmer für die Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (HFrEF). Für Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction (HFpEF) geht die Suche nach einer wirksamen Therapie nach der Präsentation der PARALLAX-Studie dagegen weiter.



Dr. Milton Packer

Nachdem die EMPA-REG-OUTCOME-Studie gezeigt hatte, dass Empagliflozin auch die Hospitalisierungsraten von Typ-2-Diabetikern mit Herzinsuffizienz senkt (1), war die nächste Frage jene, ob auch herzinsuffiziente Patienten ohne Diabetes von diesem SGLT2-Hemmer profitieren können. Die daraufhin lancierte EMPEROR-Reduced-Studie untersuchte dies bei Patienten mit HFrEF.

An dieser doppelblind randomisierten, multi-zentrischen Studie nahmen 3730 Patienten mit milder bis schwerer, adäquat therapierter HFrEF teil. Etwa die Hälfte der Teilnehmer litt zusätzlich an einem Typ-2-Diabetes. Die Teilnehmer erhielten zusätzlich zur Herzinsuffizienztherapie entweder einmal täglich Empagliflozin 10 mg während 34 Monaten (median 16 Monate) oder Placebo.

Empagliflozin bewirkte bei HFrEF-Patienten mit oder ohne Diabetes im Vergleich zu Placebo eine signifikante Risikoreduktion des primären Endpunkts um 25 Prozent ($p < 0,001$), der als Kombination aus kardio-

vaskulärem Tod oder herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung definiert war. Das Risiko für eine erste oder wiederholte Hospitalisierung sank als zweiter Endpunkt unter Empagliflozin im Vergleich zu Placebo signifikant um 30 Prozent ($p < 0,001$). Ausserdem zeigten die Patienten der Verumgruppe im Studienverlauf eine signifikante Verlangsamung des Abfalls der glomerulären Filtrationsrate ($p < 0,001$) und eine signifikante Risikoreduktion von renalen Ereignissen um 50 Prozent ($p = 0,0019$), die als chronische Dialyseabhängigkeit, Nierentransplantation oder anhaltende Reduktion der glomerulären Filtrationsrate definiert waren.

Schwere Nebenwirkungen traten in der Verumgruppe weniger häufig auf (kardial bedingte 26,8 vs. 34,0% Placebo; renal bedingte 3,2 vs. 5,1% Placebo). Zu einer Volumen-depletion kam es bei 10,6 versus 9,9 Prozent, zu Hypoglykämie bei 1,4 versus 1,5 Prozent, zu Amputationen von unteren Gliedmassen bei 0,7 versus 0,5 Prozent. Die Studie wurde

zeitgleich mit der Präsentation im «New England Journal of Medicine» publiziert (2).

Diese Resultate zeigen, dass Empagliflozin einen beträchtlichen Nutzen für Patienten mit HFrEF hat, unabhängig davon, ob sie an Typ-2-Diabetes leiden oder nicht.

Mit dieser zweiten grossen Studie – nach DAPA-HF mit Dapagliflozin – besteht gemäss Packer nun genügend Evidenz, dass SGLT2-Hemmer Bestandteil einer HFrEF-Therapie sein sollten, das heisst: Sacubitril/Valsartan, Betablocker, Spirolacton oder Eplerenon, Empagliflozin oder Dapagliflozin.

Für HFpEF-Patienten ist die Situation weiterhin ungelöst

Über die Hälfte der Herzinsuffizienzpatienten leidet an einer Herzinsuffizienz mit erhaltener oder mittelgradiger (mid-range) Auswurfraction (HFpEF bzw. HFmrEF). Beide Formen stehen mit einer substanziellen Morbidität und Mortalität in Zusammenhang (3). Im letzten Jahr zeigte die PARAGON-HF-Studie einen potenziellen Nutzen durch die Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Hemmung mit Sacubitril/Valsartan, verglichen mit Valsartan allein, bei der Reduktion von herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen bei Patienten mit HFpEF (EF $\geq 45\%$) (4).

Bei der Herzinsuffizienz sind aber nicht nur harte Endpunkte entscheidend, bei dieser chronisch progressiven Erkrankung sind auch die Lebensqualität und die Leistungskapazität ein wichtiges Therapieziel.

In der am diesjährigen ESC-Kongress präsentierten PARALLAX-Studie sei der Effekt von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu einer individualisierten Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) bei HFpEF- und HFmrEF-Patienten (EF $> 40\%$) in Bezug auf NT-proBNP, Leistungskapazität und der Lebensqualität untersucht worden, wie Studienleiter Prof. Burkert Pieske, Charité Berlin (D), berichtete.

In der doppelblind randomisierten, parallel geführten und aktiv kontrollierten 3-armigen Studie wurden die Patienten ($n = 4632$), abgestimmt auf ihre Komorbiditäten, individuell dem ACE-Hemmer-Arm, dem Sartan-Arm oder dem Arm ohne RAAS-Hemmer zugeteilt. In diesen Studienarmen erhielten sie jeweils randomisiert Sacubitril/Valsartan oder



Prof. Burkert Pieske

Enalapril, Sacubitril/Valsartan oder Valsartan und Sacubitril/Valsartan oder Plazebo. Die Studie lief 24 Wochen. Der primäre Endpunkt war als Veränderung des NT-proBNP nach 12 Wochen und des 6-Minuten-Gehtests (6-MWT) nach 24 Wochen definiert. Als sekundäre Endpunkte galten die Lebensqualität und die Veränderung der NYHA-Klasse nach 24 Wochen (5).

Nach 12 Wochen war der Surrogatmarker NT-pProBNP bei den mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patienten gegenüber der IMT-Gruppe IMT = (individualized medical therapy) signifikant gesunken (adjusted geometric mean ratio: 0,84 [0,80–0,88]; $p < 0,0001$). Die Leistungskapazität, gemessen mit dem 6-MWT, stieg nach 24 Wochen in allen Gruppen leicht an, der Unterschied war aber nicht signifikant, ebenso wenig wie die Lebensqualität. Eine Veränderung der NYHA-Klasse konnte nach 24 Wochen in keiner Gruppe vermehrt beobachtet werden.

Sacubitril/Valsartan habe sich in der Therapie von Patienten mit HFrEF bewährt und sei dafür auch in den Guidelines empfohlen (6), bei der Suche nach einer überzeugenden Therapie für HFpEF gehe die Arbeit wohl weiter, kommentierte Prof. Rudolf de Boer, University Medical Center, Groningen (NL), die Studienresultate. Auch die in dieser Indikation weitverbreiteten RAAS-Hemmer hätten letztlich nicht überzeugt. ▲

Valérie Herzog

Quellen: «Hotline EMPEROR-Reduced» und «PARALLAX», Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC), 28. August bis 2. September 2020, virtuell.

Referenzen:

1. Zinman B et al.: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128
2. Packer M et al.: EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Aug 29. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub ahead of print.
3. Redfield MM: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2017 2;376(9):897.
4. Solomon SD et al.: Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-1620.
5. Wachter R et al.: Angiotensin receptor neprilysin inhibition versus individualized RAAS blockade: design and rationale of the PARALLAX trial. *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):856-864.
6. Ponikowski P et al.: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27),2129–2200.