DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 55, S. 81; Ausgabe 10 / 2021

Empagliflozin hat nur minimalen Nutzen bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Zusammenfassung: Die Behandlung mit dem SGLT2-Hemmer Empagliflozin hat in der EMPEROR-Preserved-Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion zu weniger Behandlungen im Krankenhaus wegen Herzinsuffizienz geführt, nicht aber zu weniger Krankenhausbehandlungen insgesamt und auch nicht zu weniger Todesfällen (kardiovaskuläre und Gesamtmortalität). Daher muss das Ergebnis dieser keinesfalls als unabhängig einzuschätzenden Studie als enttäuschend angesehen werden. Es handelt sich nicht um einen therapeutischen Durchbruch. Die Suche nach einer krankheitsmodifizierenden Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion geht weiter.

Herzinsuffizienz (HF) wird u.a. danach klassifiziert, ob die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) deutlich (≤ 40%) oder nur leicht (41-49%) reduziert oder erhalten ist (≥ 50%). Letztere wird als „HFpEF" bezeichnet („Heart Failure with preserved Ejection Fraction"), die leichte Einschränkung als HFmrEF („mid-range Ejection Fraction") und die deutliche Einschränkung als HFrEF („with reduced Ejection Fraction"). Zur Diagnose einer HFpEF werden die typischen Symptome einer HF gefordert, sowie Zeichen struktureller und/oder funktioneller Veränderungen in der Echokardiografie und/oder erhöhte Spiegel der natriuretischen Peptide (1).

Von den wegen einer HF stationär behandelten Patienten haben etwa 50% nur eine leicht reduzierte bzw. eine erhaltene LVEF. Im HF-Langzeitregister der europäischen kardiologischen Gesellschaft (ESC) werden im ambulanten Bereich 40% als HFmrEF bzw. HFpEF klassifiziert. Dabei ist unklar, ob es sich bei HFmrEF und HFpEF um unterschiedliche Krankheitsentitäten handelt (1).

Bei einer HFpEF ist die linke Herzkammer aus unterschiedlichen Gründen relaxationsgestört („steif"): Hypertrophie, Fibrose, Infiltrate (z.B. Amyloid) oder Mikrozirkulationsstörung sind häufige Gründe. Es resultiert ein Blutrückstau in den kleinen Kreislauf mit erhöhtem Risiko für Vorhofflimmern und pulmonalarterielle Hypertonie. Die Symptomatik bei HFpEF gleicht der anderer HF-Formen. Führend sind Atemnot und rasche Erschöpfbarkeit. Zu den häufigen Komorbiditäten bei HFpEF zählen arterielle Hypertonie, Übergewicht, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) sowie höheres Lebensalter (1).

Obwohl wie bei allen Formen der HF auch bei HFpEF die neurohumoralen Hormone aktiviert sind – die natriuretischen Peptide sind meist weniger stark erhöht – ist die Behandlung mit den klassischen Medikamenten bei HF (RAASI: Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems; Betablocker; Mineralokortikoid-Antagonisten = MRA) weit weniger erfolgreich. Bis heute ist es mit keinem Wirkstoff

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

gelungen, die Morbidität bei Patienten mit HFpEF wesentlich zu verringern: Studien mit ACE-Hemmern (PEP-CHF; 2), Angiotensin-Rezeptorblockern (z.B. CHARM-Preserved oder I-PRESERVE; 3, 4), MRA (TOPCAT; 5), ARNI (Sacubitril/Valsartan: PARAGON-HF; 6), Digitalis (DIG-Preserved; 7) und Betablockern (Metaanalyse; 8) verliefen enttäuschend. In Ermangelung einer krankheitsmodifizierenden Therapie beschränken sich die Leitlinien daher auf den Rat, die zugrunde liegenden Ursachen, Risikofaktoren und Komorbiditäten zu behandeln und bei Stauungssymptomen Diuretika zu verordnen (Empfehlungsgrad IC). Bei adipösen Patienten werden zudem Gewichtsreduktion sowie mehr körperliche Bewegung bei geeigneten Patienten empfohlen.

Wie berichtet, haben Hemmstoffe des Natrium-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT2-H) günstige Effekte auf die Morbidität von Patienten mit HFrEF (vgl. 9) und werden derzeit „gehypt". Auch bei HFpEF werden sie intensiv untersucht; die Zahl der hierfür in Frage kommenden Patienten wäre sehr groß. Die Studie EMPEROR-Preserved ist die erste große randomisierte kontrollierte Studie (RCT), die einen SGLT2-H (hier Empagliflozin) bei HFpEF geprüft hat. Die Ergebnisse wurden jüngst im N. Engl. J. Med. veröffentlicht (10) und werden von vielen Kardiologen als Durchbruch gefeiert. Diese Begeisterung verwundert jedoch nach einem genaueren Blick auf die Daten.

Studiendesign: Es handelt sich um ein plazebokontrolliertes, doppelt verblindetes RCT unter maßgeblicher Beteiligung der Hersteller Boehringer Ingelheim und Eli Lilly (Finanzierung, Protokollerstellung, statistischer Analyseplan, Überwachung der Patientenrekrutierung, der Datenerhebung, -speicherung und -analyse). Unter den 41 Autoren sind 7 Angestellte von Boehringer Ingelheim, und 27 deklarieren Interessenkonflikte. Somit kann nicht von einer unabhängigen Studie gesprochen werden.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer symptomatischen chronischen HF (NYHA-Klasse II–IV) und einer LVEF > 40%; es ist also eine gemischte Population aus Patienten mit HFpEF und HFmrEF. Die NT-proBNP-Spiegel mussten > 300 pg/ml liegen, bei Patienten mit Vorhofflimmern > 900 pg/ml. Zu den Ausschlusskriterien zählten u.a. unkontrolliertes Vorhofflimmern oder unkontrollierter Bluthochdruck, infiltrative Herzerkrankungen (z.B. Amyloidose) und kardiale Speicherkrankheiten (z.B. Hämochromatose, M. Fabry), reversible Kardiomyopathien (z.B. Tako-Tsubo) oder hypertroph-obstruktive Kardiomyopathien. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert zu Plazebo oder 10 mg Empagliflozin täglich, zusätzlich zu ihrer üblichen Therapie. Nach der Randomisierung durften alle notwendigen Therapien nach Ermessen der behandelnden Ärzte geändert werden. Im Studienverlauf fanden 11 persönliche Visiten und 6 Telefoninterviews statt, bei denen u.a. nach den HF-Symptomen, der Lebensqualität (Kansas City Kardiomyopathie-Fragebogen) und nach unerwünschten Ereignissen (UAE) gefragt wurde. Zudem wurden regelmäßig die Vitalparameter und das Körpergewicht sowie diverse Laborparameter gemessen, u.a. HbA1c, NT-proBNP, eGFR, Harnsäurespiegel.

Der primäre Studienendpunkt war eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod oder erstem Krankenhausaufenthalt wegen HF („time to first event analysis"). Als „key secondary endpoints" wurden alle Krankenhauseinweisungen wegen HF sowie das Ausmaß der eGFR-Abnahme gewählt.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Patientencharakteristika: Von 2017 bis 2020 wurden in 23 Ländern 11.583 Patienten in 622 Zentren gescreent und davon 5.988 (51,7%) randomisiert. Der Hauptgrund, Patienten nicht einzuschließen, war ein zu niedriger NTproBNP-Spiegel (77,8%). Da weniger Endpunktereignisse auftraten als erwartet, wurde die Teilnehmerzahl erhöht; ursprünglich waren 4.126 geplant. 44,6% der Studienteilnehmer waren Frauen, das mittlere Alter betrug 71,8 Jahre. Der Anteil der Europäer war 44,9%.

Die mittlere LVEF betrug 54%; etwa ein Drittel hatte bei Studienbeginn eine LVEF zwischen 40% und 50%. 81% befanden sich in NYHA-Klasse II und 18% in Klasse III. Jede/r Vierte war im Jahr vor Beginn der Studie mindestens einmal wegen HF im Krankenhaus behandelt worden. Der mediane NT-proBNP-Wert betrug 960 pg/ml. 90% der Studienpatienten hatten eine Hypertonie, 51% Vorhofflimmern, 49% Diabetes mellitus und 50% eine eGFR 60 ml/min. Die kardiovaskuläre Komedikation bestand aus: Betablocker (86%), RAASI (81%), ARNI (2,3%), MRA (37%), Digitalis (9%), ASS 42% und Statin (69%). Über die Behandlung mit Diuretika werden unverständlicherweise keine Angaben gemacht.

Ergebnisse: Der Vitalstatus von je 0,6% der Patienten in beiden Behandlungsarmen war am Ende der Studie nicht bekannt. Die Studienmedikation wurde sehr häufig, etwa von jedem 4. Patienten vorzeitig abgesetzt: 23,2% in der Empagliflozin- und 23,4% in der Plazebo-Gruppe, meist aufgrund einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW; 10,6%). Die mediane Nachbeobachtungsdauer für den primären Endpunkt betrug 26,2 Monate. Die nachfolgenden Ergebnisse basieren auf der „Intention to treat“-Analyse.

Eine Komponente des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod oder Krankenhausaufenthalt wegen HF) trat auf bei 415 Patienten (13,8%) in der Empagliflozin-Gruppe und bei 511 Patienten (17,1%) in der Plazebo-Gruppe (entsprechend 6,9 vs. 8,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre; Hazard Ratio = HR: 0,79; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,69-0,90, p 0,001). Der Vorteil für Empagliflozin ergibt sich durch weniger Krankenhausaufenthalte wegen HF (259 vs. 352 = 8,6% vs. 11,8%; HR: 0,71; CI: 0,60-0,83). Kardiovaskuläre Todesfälle waren nicht signifikant unterschiedlich (219 vs. 244 = 7,3% vs. 8,2%; HR: 0,91; CI: 0,76-1,09). Auch die Gesamtzahl aller Krankenhausbehandlungen war nicht unterschiedlich (n = 2.566 vs. 2.769; HR: 0,93; CI: 0,85-1,01), was die Eignung des gewählten primären Endpunkts in Frage stellt. Dabei war HF nur bei ca. 16% der Grund für die Krankenhauseinweisung (in der Empagliflozin-Gruppe n = 407 = 13,6%; in der Kontrollgruppe n = 541 = 18%; CI: 0,61-0,88).

Insgesamt starben aus jeglicher Ursache 422 Patienten (14,1%) in der Empagliflozin- und 427 (14,3%) in der Plazebo-Gruppe (HR: 1,00; CI: 0,87-1,15). Es ergibt sich also kein Vorteil beim Überleben durch Empagliflozin. Die Änderung im 100 Punkte umfassenden Kansas City Kardiomyopathie-Fragebogen war gleich und betrug nach einem Jahr mit Empagliflozin 4,5 und mit Plazebo 3,1 Punkte.

In den vordefinierten Subgruppen waren die Effekte von Empagliflozin auf den gewählten primären Endpunkt weitgehend konsistent. Der Nutzen scheint aber bei den folgenden Subgruppen geringer zu sein: LVEF ≥ 60% (HR: 0,87), Alter 70 Jahre (HR: 0,88), BMI ≥ 30 (HR: 0,85), NYHA-Klasse III oder IV (HR: 0,86) und die Einnahme eines MRA bei Studienbeginn (HR: 0,87).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Die jährliche Abnahme der eGFR war mit Empagliflozin geringer als mit Plazebo (1,25 ml/min vs. 2,62 ml/min; p 0,001), die Häufigkeit renaler Endpunktereignisse allerdings ähnlich (n = 108 vs. 112; HR: 0,95). Das HbA1c sank um 0,16%-Punkte (vs. +0,03% mit Plazebo), das NT-proBNP um 29 pg/ml (vs. 9 pg/ml), die Harnsäure um 0,9 mg/dl (vs. 0,1 mg/dl), das Körpergewicht um 1,39 kg (vs. 0,11 kg) und der systolische Blutdruck um 1,8 mm Hg (vs. 0,6 mm Hg).

Schwerwiegende UAW wurden unter Empagliflozin bei 1.436 Patienten (47,9%) und mit Plazebo bei 1.543 (51,6%) gemeldet, darunter 571 bzw. 551, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (19,1% vs. 18,4%). Die wichtigsten Nebenwirkungen waren: Hypotension (10,4% vs. 8,6%), Harnwegs- (9,9% vs. 8,1%) und genitale Infektionen (2,2% vs. 0,7%). Frakturen (4,5% vs. 4,2%), Hypoglykämien (2,4% vs. 2,6%), Ketoazidosen (0,1% vs. 0,2%) und Amputationen (0,5% vs. 0,8%) waren insgesamt selten und wurden unter Empagliflozin nicht häufiger gemeldet.

Diskussion: Die Autoren spekulieren, dass die hohe Abbruchrate (23%) die Effektstärke von Empagliflozin in Richtung der Nullhypothese geschoben haben könnte, d.h. dass der Nutzen in einer Per-protocol-Analyse größer sein könnte. Sie vergleichen die Ergebnisse mit denen aus der EMPEROR-Reduced-Studie (11), die bei HF-Patienten mit einer LVEF ≤ 40% durchgeführt wurde und die den gleichen primären Endpunkt hatte. Dieser trat dort zwar insgesamt etwas häufiger auf, wurde aber mit Empagliflozin in etwa gleichem Umfang reduziert (19,4% vs. 24,7%; HR: 0,75; p 0,001). Auch bei den HFrEF-Patienten ergab sich der Vorteil durch weniger Krankenhausaufenthalte wegen HF (13,2% vs. 18,3%), nicht jedoch durch weniger kardiovaskuläre Todesfälle (7,6% vs. 8,1%). Das sehr ähnliche Ergebnis weise darauf hin, dass die günstigen Effekte von SGLT2-H bei Patienten mit HF unabhängig vom Ausmaß und dem Mechanismus der kardialen Pumpfunktionsstörung bestehen.

Das begleitende Editorial stammt von Mark H. Drazner von der University of Texas (12). Er spricht von einem Sieg gegen einen mächtigen Gegner: „A Win against a Formidable Foe“. Er weist darauf hin, dass die eingeschlossenen Patienten heterogen waren (HFpEF sowie HFmrEF) und mögliche Differenzialindikationen noch herausgearbeitet werden müssten. Die Beobachtung, dass die Effektstärke von Empagliflozin in bestimmten Subgruppen (s.o.) und mit steigender LVEF abnimmt, unterstreicht dies. Er thematisiert auch die Beobachtung, dass die Effekte auf die Abnahme der eGFR in der EMPEROR-Preserved-Studie signifikant geringer waren als in der EMPEROR-Reduced-Studie (1,25 vs. 0,55 ml/min im Empagliflozin-Arm). Auch fanden sich in EMPEROR-Reduced renale Ereignisse unter Empagliflozin fast halbiert (HR: 0,51), während sie in EMPEROR-Preserved unverändert blieben (HR: 0,95). Die Wirkungen auf die Nierenfunktion seien jedoch von großer Bedeutung für das noch unvollständige Verständnis der Wirkweise der SGLT2-H bei HF.

Trotz fehlender günstiger Effekte hinsichtlich der Mortalität und bescheidener Effekte auf die Morbidität prognostiziert Drazner den SGLT2-H, v.a. in Anbetracht des Mangels an anderen therapeutischen Optionen, eine rasche Zulassung für die Indikation HFpEF und HFmrEF sowie eine breite Anwendung. Ob es sich bei den SGLT2-H tatsächlich um ein krankheitsmodifizierendes Prinzip bei HF handelt oder nur um ein teures Diuretikum, müssen weitere Studien zeigen.

Literatur

1. McDonagh, T.A., et al.: Eur. Heart J. 2021, **42**, 3599. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

2. Cleland, J.G., et al. (PEP-CHF = **P**erindopril for **E**lderly **P**eople with **C**hronic **H**eart **F**ailure): Eur. J. Heart Fail. 1999, **1**, 211. Link zur Quelle
3. Yusuf, S., et al. (CHARM-Preserved = **C**andesartan in **H**eart failure: **A**ssessment of **R**eduction in **M**ortality and morbidity-Preserved): Lancet 2003, **362**, 777. Link zur Quelle
4. Massie, B.M., et al. (I-PRESERVE = **I**rbesartan in heart failure with **PRESERVE**d systolic function): N. Engl. J. Med. 2008, **359**, 2456. Link zur Quelle . Vgl. AMB 2020, **54**, 03. Link zur Quelle
5. Pitt, B., et al. (TOPCAT = **T**reatment **O**f Preserved **C**ardiac function heart failure with an **A** ldosterone an**T**agonist): N. Engl. J. Med. 2014, **370**, 1383. Link zur Quelle . Vgl. AMB 2014, **48**, 52. Link zur Quelle AMB 2017, **51**, 61. Link zur Quelle AMB 2020, **54**, 03. Link zur Quelle AMB 2020, **54**, 69. Link zur Quelle
6. Solomon, S.D., et al. (PARAGON-HF = Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction): N. Engl. J. Med. 2019, **381**, 1609. Link zur Quelle
7. Ahmed, A., et al. (DIG = Ancillary **D**igitalis **I**nvestigation **G**roup): Circulation 2006, **114**, 397. Link zur Quelle Vgl. AMB 1997, **31**, 29. Link zur Quelle AMB 2009, **43**, 41. Link zur Quelle AMB 2010, **44** , 73. Link zur Quelle AMB 2019, **53**, 84. Link zur Quelle
8. Cleland, J.G.F., et al. (BB-meta-HF = Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group): Eur. Heart J. 2018, **39**, 26. Link zur Quelle
9. AMB 2021, **55**, 65. Link zur Quelle AMB 2019, **53**, 83. Link zur Quelle
10. Anker, S.D., et al. (EMPEROR-Preserved = **EMP**agliflozin outcom**E** t**R**ial in patients with chr**O**nic hea**R**t failure with **Preserved** ejection fraction): N. Engl. J. Med. 2021, **385**, 1451. Link zur Quelle
11. Packer, M., et al. (EMPEROR-Reduced = **EMP**agliflozin outcom**E** t**R**ial in patients with chr**O**nic hea**R**t failure with **Reduced** ejection fraction): N. Engl. J. Med. 2020, **383**, 1413. Link zur Quelle
12. Drazner, M.H.: N. Engl. J. Med. 2021, **385**, 1522. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.