

SGLT-2-Hemmung – das neue Zauberwort bei Herzinsuffizienz?

Vor 7,5 Jahren erschien eine Studie (EMPA-REG OUTCOME

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1504720>), die in der Diabetes-Therapie Einiges durcheinanderwirbelte: erstmals seit 1998 (UKPDS 34 (Lancet 1998; 352: 854–65) konnte wieder eine Mortalitäts-Senkung durch ein Antidiabetikum nachgewiesen werden.

Erstaunlicherweise war dieser Effekt des eingesetzten Empagliflozin weder durch eine Senkung des Blutdruckes noch der Blutglukose vermittelt – auch die Rate an Herzinfarkten bzw. Schlaganfällen wurde in EMPA-REG OUTCOME signifikant gesenkt.

Die Senkung der Sterblichkeit um absolut 2,6% in gut 3 Jahren beruhte wesentlich auf einer *Abnahme von Todesfällen durch eine Herzinsuffizienz*.

Bereits im Jahr 1935 hatte man mit dem in der Rinde von Obstbäumen enthaltenen Flavonoid Phlorizin experimentiert und versucht, die Wirkung dieses SGLT-1-Hemmers ins Instrumentarium der Diabetes-Therapeutika einzuführen.

Bei den SGLT-2-Hemmern stellte man fest, dass der Schutz-Effekt ganz offensichtlich auf zwei bereits im Namen der Substanzgruppe enthaltenen Wirkweisen beruht:

- auf der Hemmung der Rückresorption von Natrium (**Sodium**) und **Glukose** im proximalen Nierentubulus.

Dadurch kommt es zu einer Diurese, die man sich therapeutisch im Sinn einer Vorlast-Senkung bei Herzinsuffizienz zu Nutze macht - die Abnahme des Filtrations-Druckes im Nephron schützt darüber hinaus die Niere.

Im Jahr 2019 wurde die Studie DAPA-HF (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303>) zum Einsatz von Dapagliflozin bei Herzinsuffizienz veröffentlicht: Bei Patient*innen mit schwerer Herzinsuffizienz konnte der Einsatz der Substanz zusätzlich zur üblichen Standard-Therapie die Sterblichkeit über im Mittel 18 Monaten um absolut 2,3% senken.

Interessanterweise ist der Schutzeffekt von SGLT-2-Hemmern hinsichtlich Herz- und Niereninsuffizienz völlig unabhängig davon, ob ein Diabetes vorliegt oder nicht.

Es ist sicher zu begrüßen, dass bei einer Erkrankung mit maligner Prognose wie der Herzinsuffizienz das therapeutische Instrumentarium erweitert worden ist. Aber jetzt sind wir mit einer Vielzahl neuer Studien konfrontiert, die eine Verordnung von SGLT-2-Hemmern auch bei erhaltener Ejektions-Fraktion („*preserved fraction*“) nahelegen.

Grund genug für die US-amerikanischen Fachgesellschaften, entsprechende Leitlinien-Empfehlungen zu publizieren (tinyurl.com/2p92d7fj). Darin haben SGLT-2-Hemmer inzwischen eine „2a-Empfehlung“ zum Einsatz bei Patient*innen mit einer Ejektionsfraktion (EF) < 50% - gleich nach einem Diuretikum und noch vor Sacubitril/Valsartan, Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten und Angiotensin-Rezeptor-Blockern.

Hausärzt*innen fragen sich: Muss ich jetzt allen Patient*innen mit „drohender Herzinsuffizienz“ – also bevor sie überhaupt symptomatisch geworden sind bzw. vor einer im Echokardiogramm nachgewiesenen Einschränkung der kardialen Pumpfunktion - einen SGLT-2-Hemmer rezeptieren? Und wie erkenne ich diejenigen, die möglicherweise profitieren könnten, wenn ich mich auf die EF als Kriterium nicht verlassen kann?

Hier hilft vielleicht eine tabellarische Übersicht, welche Substanzen – und bei welcher EF im Echo - welchen Nutzen haben und welche möglicherweise nicht.

Akronym der Studie	Jahr der Publikation	Eingesetzte Substanz	EF Baseline in %	ARR Gesamt-Mortalität	ARR Kardiovask. Mortalität	ARR Hospitalisierung wg Herzinsuff
DAPA-HF	2019	Dapagliflozin	31	2,3%	1,9%	3,7%
EMPEROR Reduced	2020	Empagliflozin	27,5	n.s.	n.s.	5,1%
EMPEROR Preserved	2021	Empagliflozin	54,3	Kein Effekt	n.s.	3,2%
DELIVER	2022	Dapagliflozin	54	n.s.	n.s.	1,8%

Erklärung: n.s. = kein signifikanter Nutzen nachgewiesen.

Zitation:

EMPEROR-Reduced: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022190>

EMPEROR-Preserved: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107038>

DELIVER: Solomon S, McMurray J, Clagett B et al for the DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med 2022; 387:1089-1098

Was können wir aus diesen bislang publizierten Daten schließen?

1. Zumindest im indirekten Vergleich deutet alles darauf hin, dass bei der Indikation Herzinsuffizienz Dapagliflozin im Vergleich zu Empagliflozin überlegen ist.
2. Der Nutzen hängt erwartungsgemäß von der Schwere der Herzinsuffizienz ab: ist die EF nur sehr gering eingeschränkt oder liegt sie gar über 50%, verlängert die Behandlung mit einem SGLT-2-Hemmer die Lebenserwartung nicht.
3. Der unterschiedlich ausgeprägte Effekt der verschiedenen SGLT-2-Hemmer auf die Rate an Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz legt die Schlussfolgerung nahe, dass eine Indikation für einen SGLT-2-Hemmer bei erhaltener EF nur dann besteht, wenn Patient*innen mit Hilfe von ACE-Hemmern/Sartanen, Betablockern und Spironolacton nicht beschwerdefrei werden.

Der gute Schutzeffekt in DAPA-HF lässt mich schlussfolgern: Bei einer Herzinsuffizienz mit einer EF <30% **zuerst** an Dapagliflozin denken – und erst bei weiterhin bestehenden Symptomen an Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren (ARNI/Sacubitril-Valsartan).

Nachtrag zum letzten Beitrag (vom 18.2.2023) zum ASS zur Thromboseprophylaxe:

In meinem Beitrag hatte ich zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Lesenden einen Fehler eingebaut 😊. Klaus Mantel aus Oldenburg und Manfred Thielen aus Neu-Kuhstedt hatten mich darauf hingewiesen: in meine Darstellung der australischen CRISTAL-Studie (tinyurl.com/42ck58y8) hatte sich ein sinnentstellender Fehler eingeschlichen: in dieser Cluster-randomisierten Untersuchung konnte eine Nicht-Unterlegenheit von ASS eben nicht nachgewiesen werden – oder ohne doppelte Verneinung ausgedrückt: ASS war in dieser Studie deutlich unterlegen.

Dr. med. Günther Egidi, Bremen
 guenther.egidi@posteo.de