

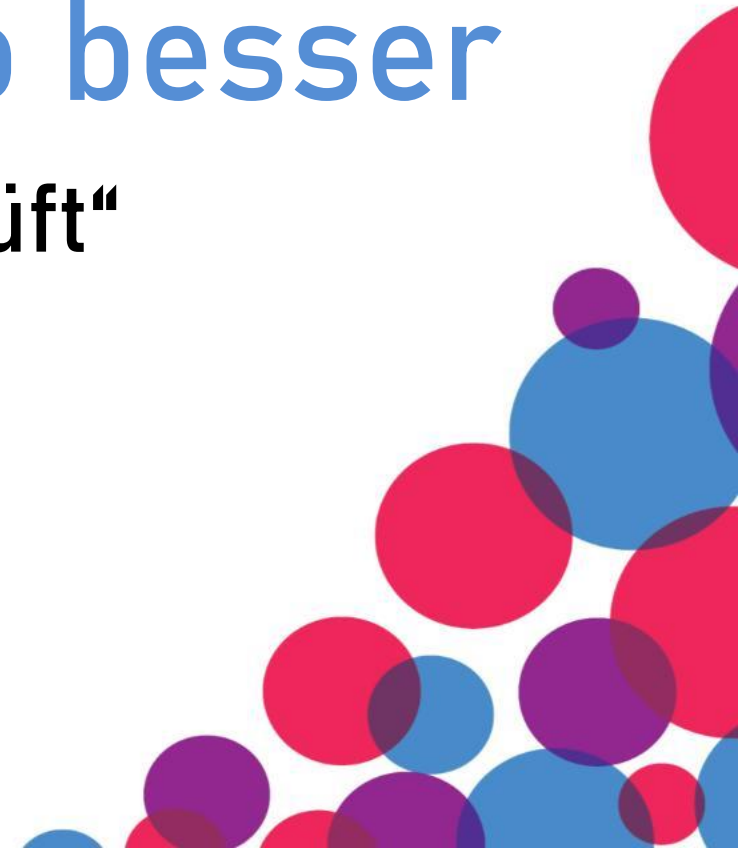
SGLT2 - Je früher, desto besser

„Auf Herz und Nieren geprüft“

OA Dr. Philipp Zauhar



Klinik
Diakonissen
Schladming



Conflicts of Interest - Vortragshonorare



SGLT2 Hemmer ^{[1][2][3]}



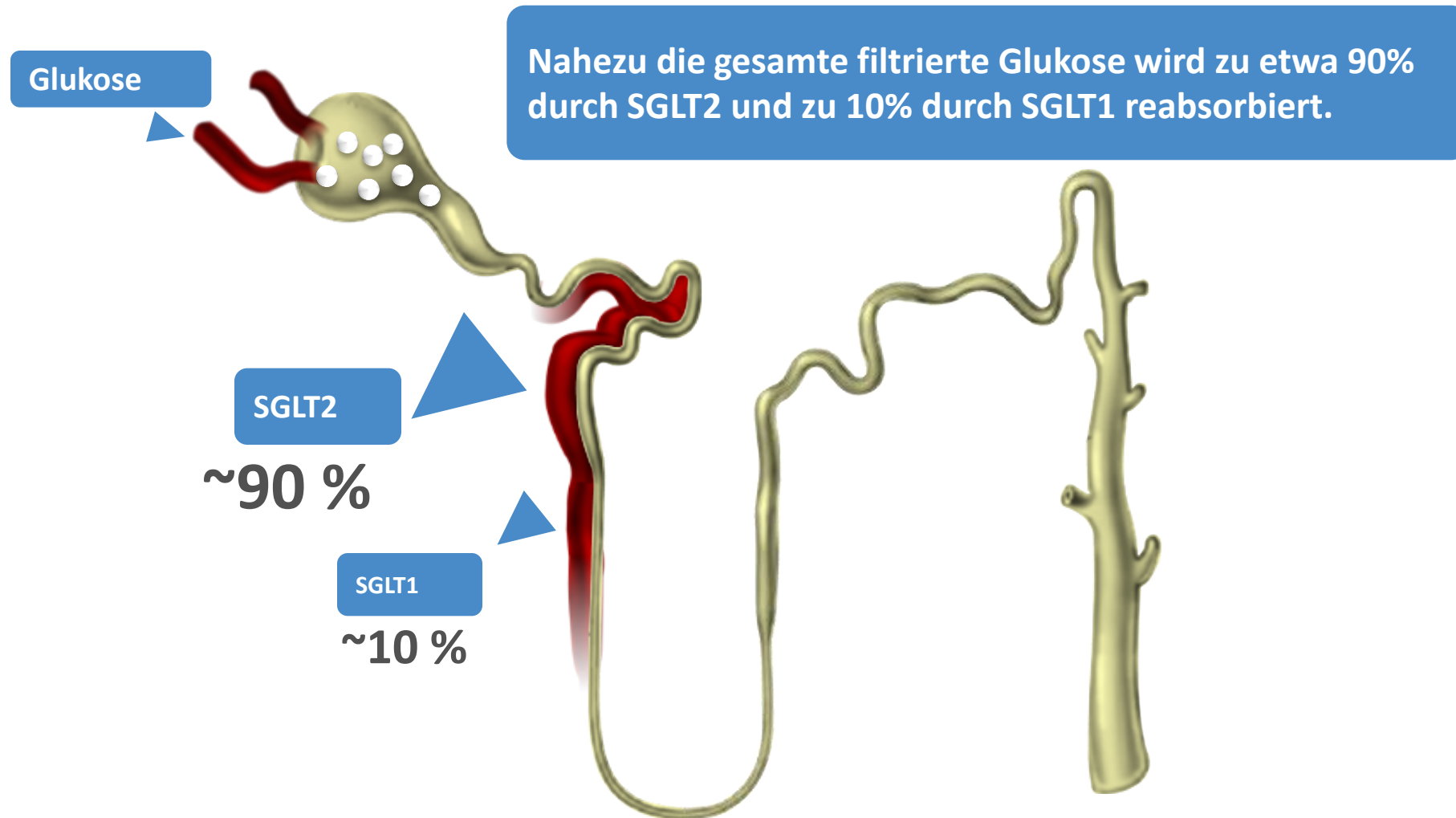
- Natrium-glucose linked transporter 2: ist ein sekundär aktives Carrier-Protein, das in der Niere im proximalen Tubulus aus dem Primärharn Glucose und Natrium resorbiert
- Durch Natrium-Kalium-ATPase wird ein Natriumgradient aufgebaut und führt zu Glucoseresorption
- Wenn SGLT2 gehemmt wird kommt es zu einer renalen Glucosurie, einer Senkung des Blutzuckerspiegels und dadurch auch zu Kalorienverlust
- Ursprünglich Antidiabetika, erstmals 2012 zugelassen
- Seit 2021 zunehmend neue Therapieansätze für die Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz bei Typ-2-Diabetes, ebenso auch ohne DM II Erkrankung

[1] Anna Katharina Seoudy, Dominik M. Schulte, Tim Holstein, Ruwen Böhm, Ingolf Cascorbi, Matthias Laudes: Gliflozine zur Therapie der Herz- und Niereninsuffizienz bei Typ-2-Diabetes. In: Deutsches Ärzteblatt. 118. Jahrgang, Heft 8, 26. Februar 2021, S. 122–12

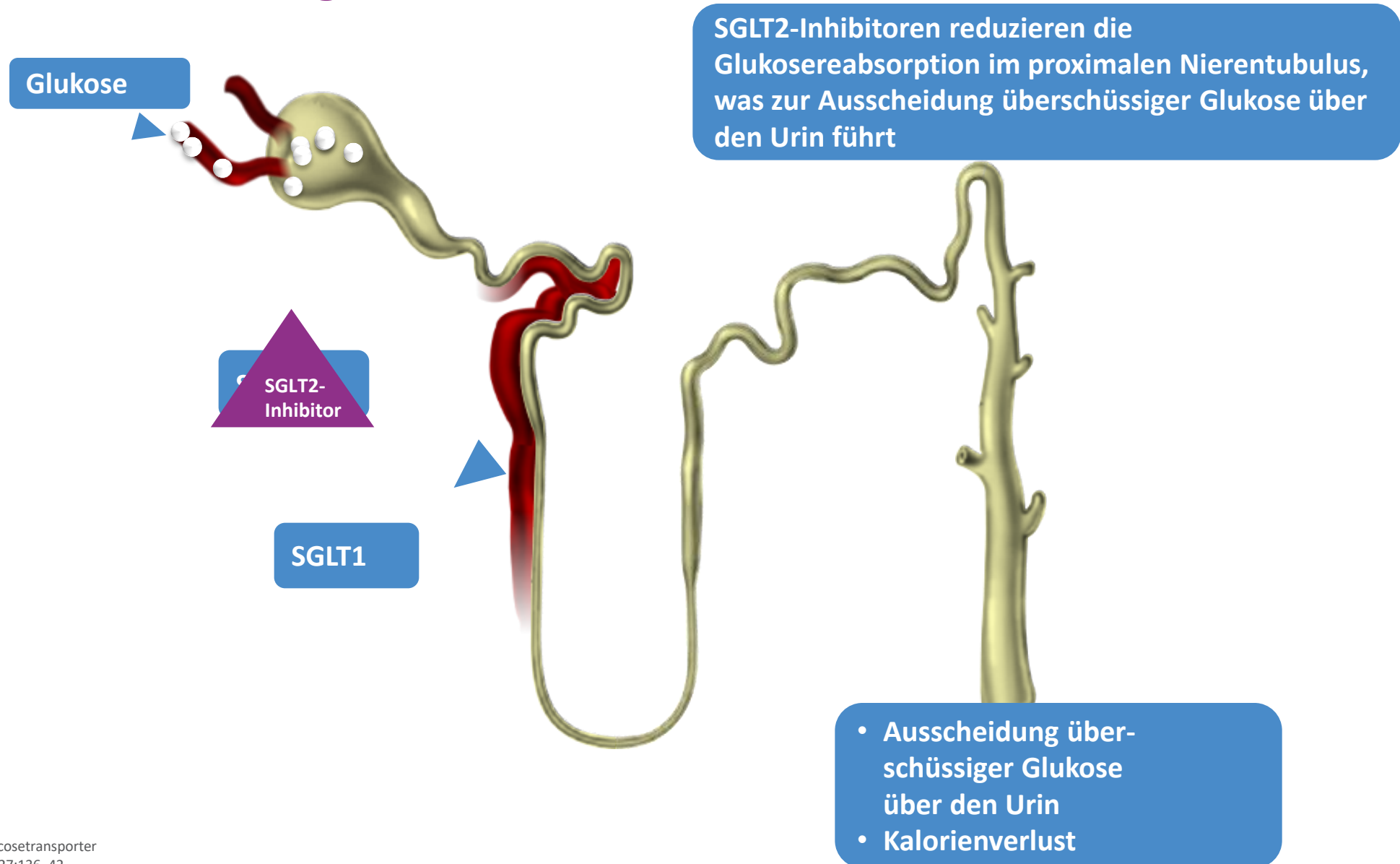
[2] Peter Overbeck: Herzinsuffizienz. Erste Arznei mit belegtem Nutzen bei HFpEF. In: Ärzte-Zeitung. 40. Jahrgang, Nummer 60, 1. September 2021, S. 1. [3] Veronika Schlimpert: Herzinsuffizienz-Leitlinie 2021: Was jetzt empfohlen wird, in: Ärzte-Zeitung, 40. Jahrgang, Nummer 60/2021, 1.



Renale Glucoseabsorption bei gesunden Personen¹



Wirkmechanismus von SGLT2i: Glukoseausscheidung über den Urin¹

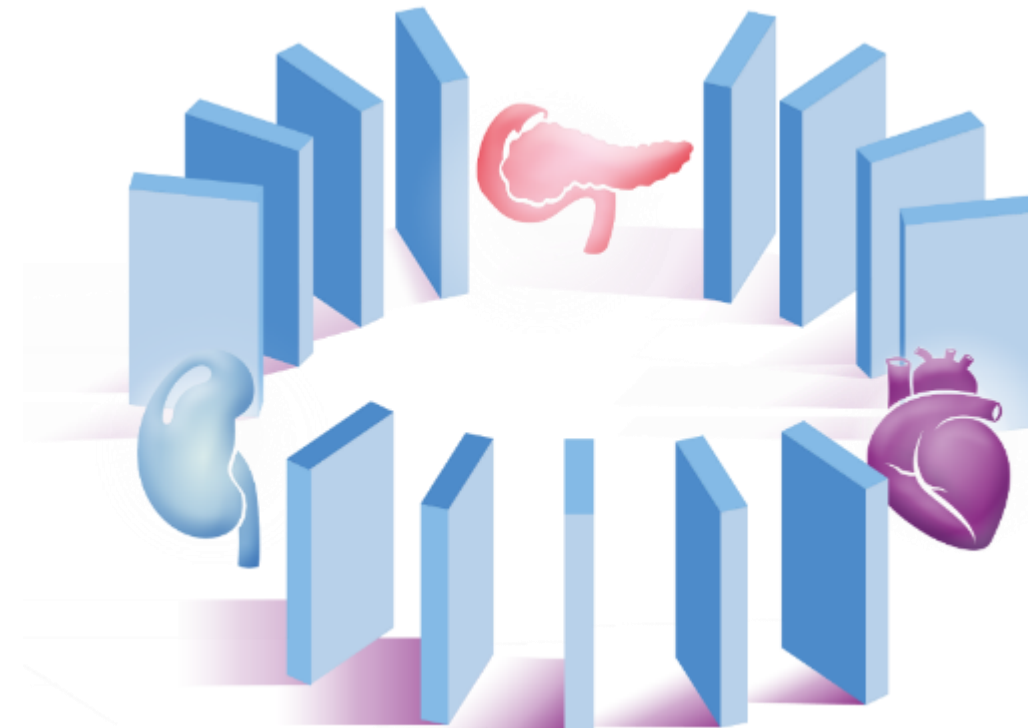


Eine Erkrankung kommt selten allein¹⁻⁶

Ein Dominoeffekt startet

Typ-2-Diabetes, Herz- und Nierenkrankheiten beeinflussen sich und:¹⁻⁹

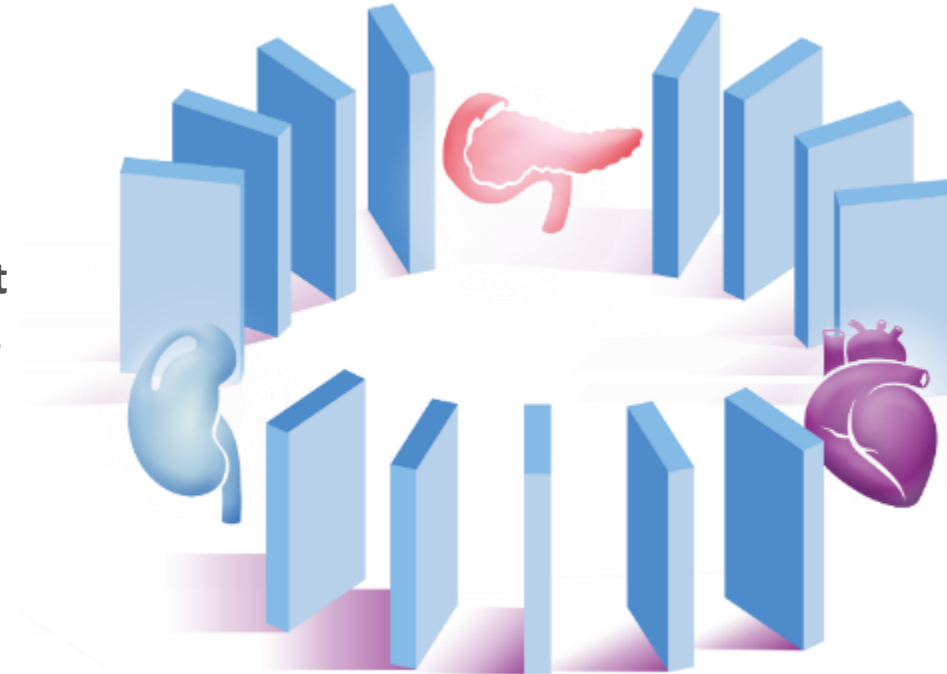
- sind sehr **häufig**
- beginnen oft **symptomlos**
- **beschleunigen und verstärken** sich gegenseitig
- **erhöhen das Risiko** für Komplikationen bis hin zum CV-Tod



Eine Erkrankung kommt selten allein¹⁻⁶

Ein Dominoeffekt startet

Bis zu **40%** der Menschen mit Typ-2-Diabetes haben chron. Niereninsuffizienz¹



Bis zu **50%** der Menschen mit Typ-2-Diabetes haben Herzinsuffizienz²

Bis zu **60%** der Menschen mit chron. Niereninsuffizienz haben eine CV-Erkrankung.³

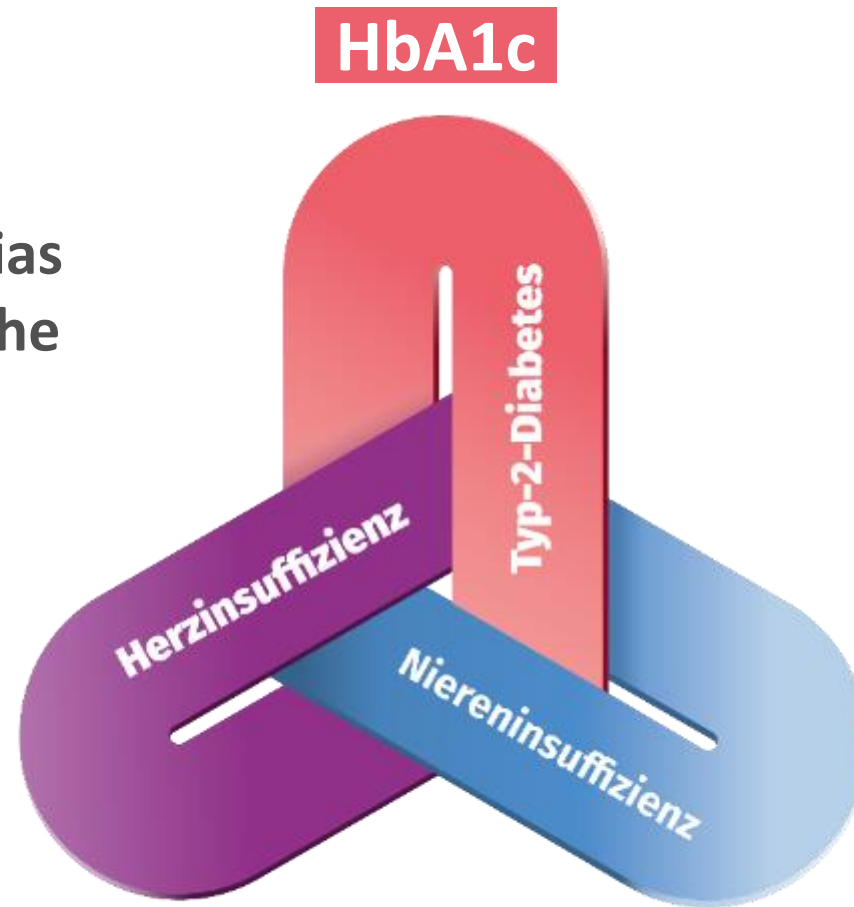
30-40% der Menschen mit Herzinsuffizienz haben chron. Niereninsuffizienz⁴

Frühzeitig Risikomarker kontrollieren

Die diagnostische Trias ermöglicht eine rasche Abklärung

Die diagnostische Trias ermöglicht eine rasche Abklärung

NT-proBNP



Werte pathologisch, wenn:

- HbA1c > 6,5%⁽³⁾
- NT-proBNP ≥ 125pg/ml,⁽⁴⁾
(BNP ≥ 35pg/ml)⁽⁴⁾
- eGFR < 60ml/min/1,73m²⁽⁵⁾
- UACR: ≥ 30mg/g⁽⁵⁾

eGFR/UACR

Albumin-Kreatinin-Quotient zeigt das Verhältnis zwischen Albumin- und Kreatininkonzentration im Urin an

Frühzeitig Risikomarker kontrollieren

Hypertonie

**Chronische Nieren-
insuffizienz**

Risikomarker:
eGFR/UACR

**Typ-2-
Diabetes**

Risikomarker:
HbA1c

Prädiabetes

**JARDIANCE®
(Empagliflozin)**

Adipositas

ACEi oder ARB-
Therapie

Koronare
Herzerkrankungen

Dyspnoe
Bein/Knöchelödem

**Herz-
insuffizienz**

Risikomarker:
NT-proBNP

Herzinfarkt

Zahlen und Fakten zu Diabetes mellitus aus Österreich

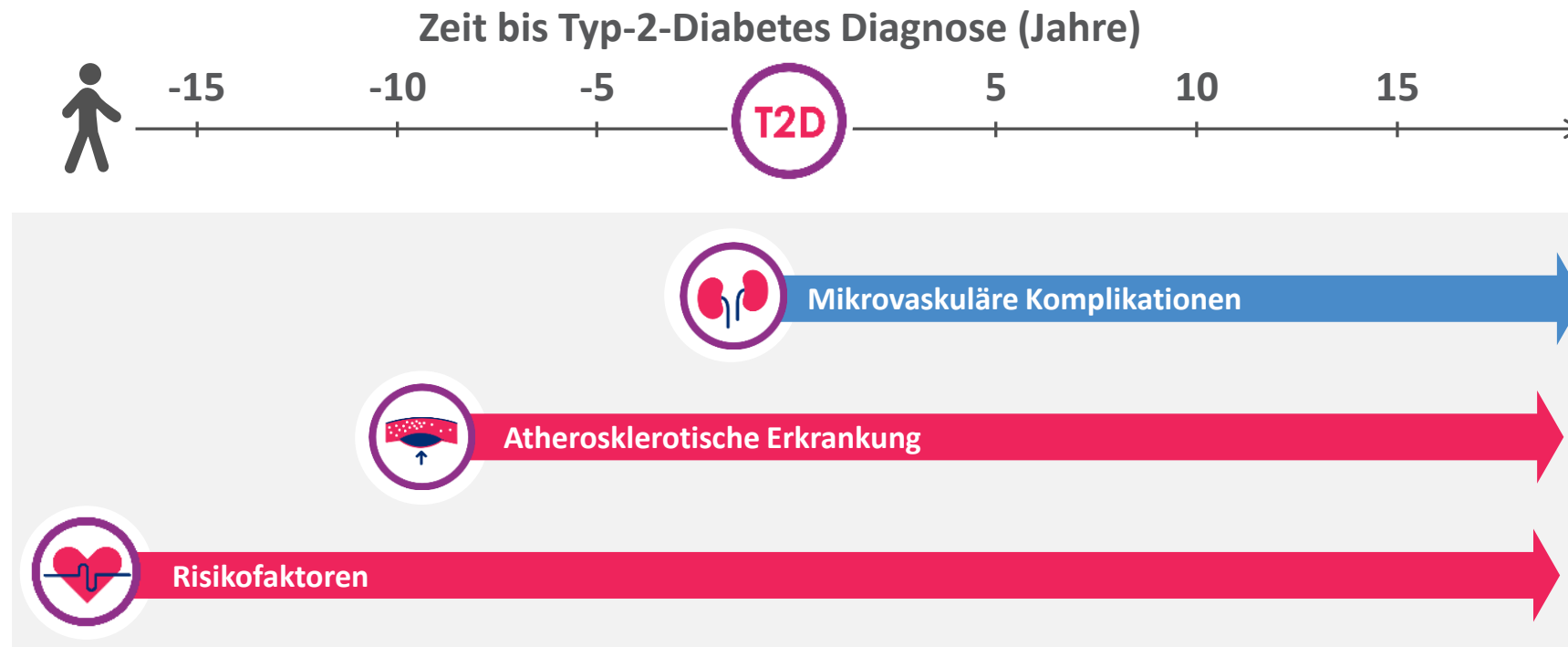
Menschen mit Typ-2-Diabetes sind kardio-renal-metabolische **Risikopatient:innen**

- Jeder oder jede Zehnte leidet an Diabetes mellitus.
- Alle 50 Minuten stirbt ein Mensch an den Folgen des Diabetes, meist kardiovaskulär bedingt.
- Jedes Jahr werden 300 Menschen mit Diabetes dialysepflichtig. Das sind 26 % aller Patient:innen mit neuer Dialysepflichtigkeit.



Menschen mit T2D sind kardio-renal-metabolische Risikopatient:innen

Das Risiko beginnt schon lange vor der Diagnose Typ-2-Diabetes¹⁻⁴

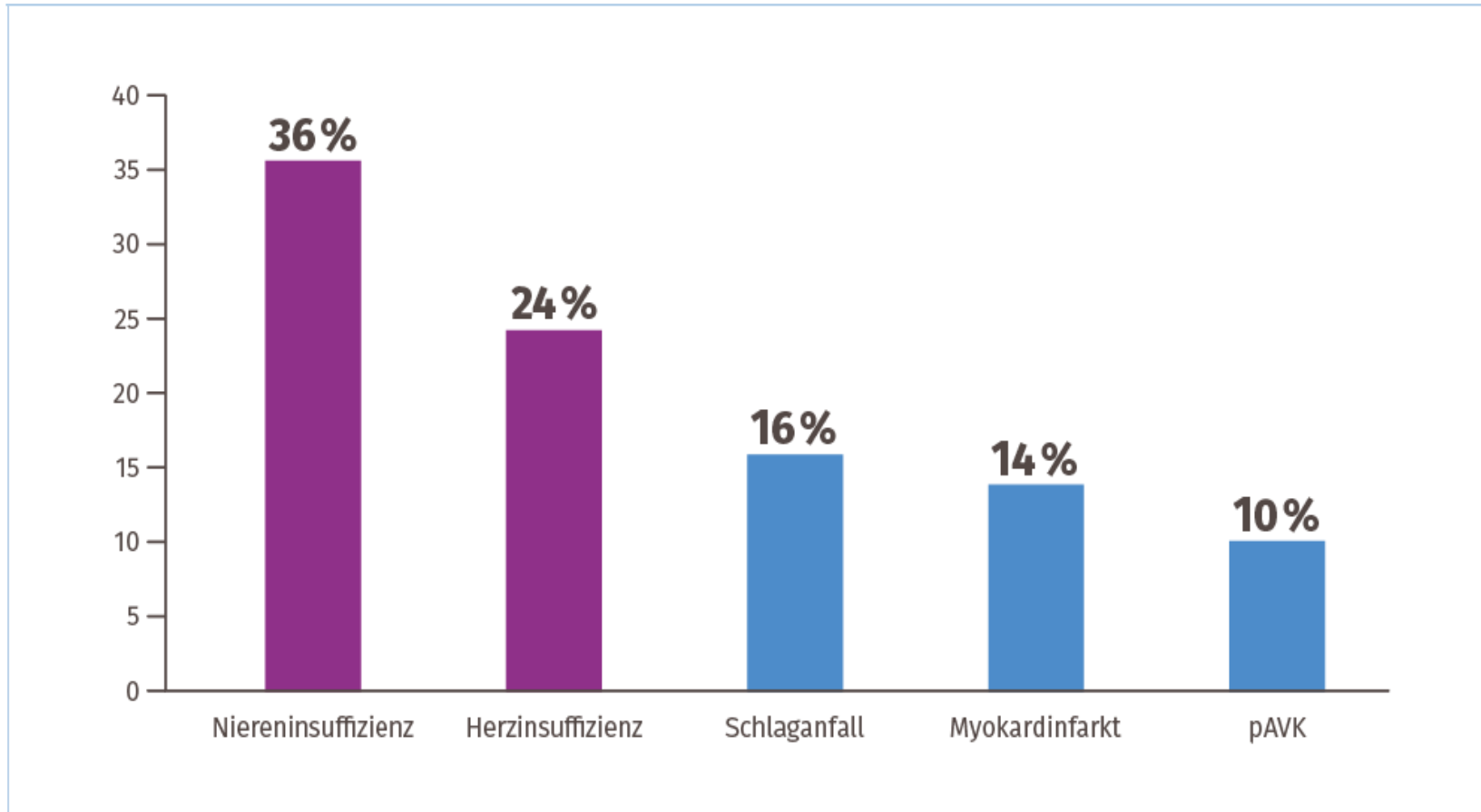


Adapted from: Ramlo-Halsted BA & Edelman SV. *Prim Care* 1999;26:771¹

CV, kardiovaskulär; T2D: Typ 2 Diabetes

1. Ramlo-Halsted BA & Edelman SV. *Prim Care* 1999;26:771; 2. Nathan DM. *N Engl J Med* 2002;347:1342; 3. UKPDS Group. *Diabetes* 1995;44:1249, modifiziert, 4 Kardioresnales Syndrom: Bei Typ-2-Diabetes auch Herz und Nieren schützen (aerzteblatt.de)

Erste Folgeerkrankungen bei Typ-2-Diabetes¹



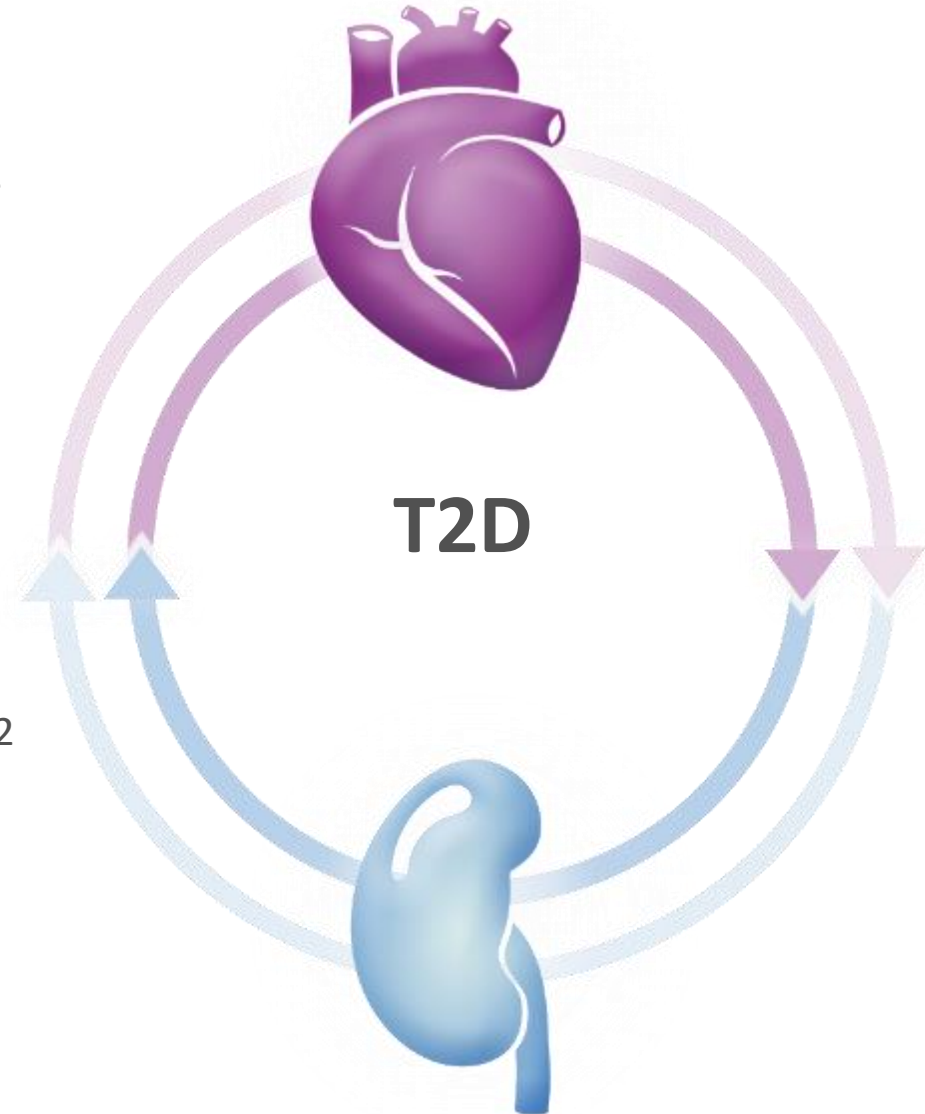
Menschen mit Typ-2-Diabetes sind kardio-renal-metabolische **Risikopatient:innen**

1. Birkeland K, et al. Diabetes Obes Metab 2020;22:1607–1618, modifiziert; kardiovaskuläre Manifestation während der Nachbeobachtung bei Patient:innen mit Typ-2-Diabetes, die zunächst keine Herz-Kreislauf- oder Nierenkrankheit hatten am Beispiel von Deutschland, im Vergleich zu T2D Patient:innen ohne Herzinsuffizienz und Nierenkrankheit.

Bei T2D frühzeitig handeln, um vor Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz zu schützen

Jeder 2. Mensch mit Typ-2-Diabetes entwickelt eine **Herzinsuffizienz**.¹

2 von 5 Patient:innen mit Diabetes entwickeln eine **Niereninsuffizienz**.²



1. Diabetes Care 2019;42 (suppl):S103-S123

2. Alicic RZ et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:2032-2045

Herzinsuffizienz - Allgemeines



- Definiert durch Symptome, welche durch Abnormalitäten der Struktur und/oder Funktion des Herzens verursacht; es sollte immer eine Grunderkrankung festgestellt werden (spez. Therapie)
- Prävalenz altersabhängig: 5. Dekade 1%, 6. Dekade 4%, 8. Dekade 25%, Männer: Frauen = 1,1:1
- Häufigste Ursache für Hospitalisierung bei Erwachsenen und 3. häufigste Todesursache in Deutschland
- Pathophysiologie:
 - Systolische Funktionsstörung: 1. Kontraktionsschwäche; KHK (50%), CMP (15%), Myokarditis, 2. Erhöhte Ventrikelspannung (Insuffizienzvitien – Erhöhung Preload bei art. Hypertonie/pulm. HT - Erhöhung Afterload)
 - Diastolische Funktionsstörung: Hypertrophie – art. Hypertonie, Behinderte Ventrikelfüllung – konstr. Perikarditis, restrikt. CMP, Herzbeutel tamponade
- Herzrhythmusstörungen: alle symptom. Brady- und Tachykardien



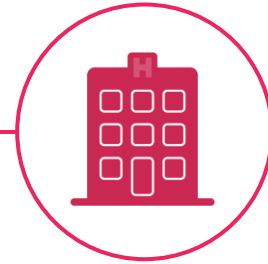
Für Patient:innen mit Herzinsuffizienz besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf



Mehr als 60 Millionen Menschen weltweit leiden an HI¹



HI ist eine der Hauptursachen für Hospitalisierungen und **die Hauptursache** für Hospitalisierungen bei **Patient:innen über 65 Jahre**²⁻⁴

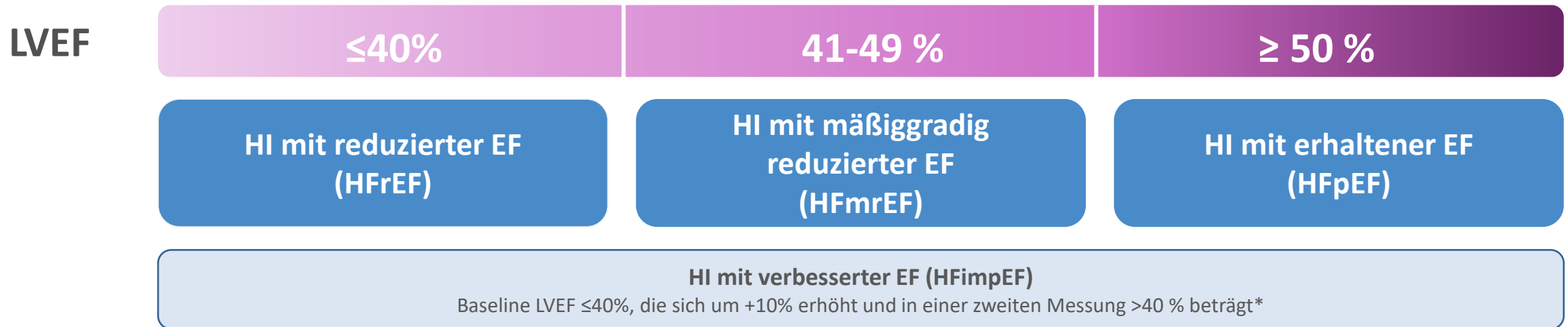


Rehospitalisierungsraten nach HHI liegen bei nahezu 30% innerhalb von 90 Tagen⁵

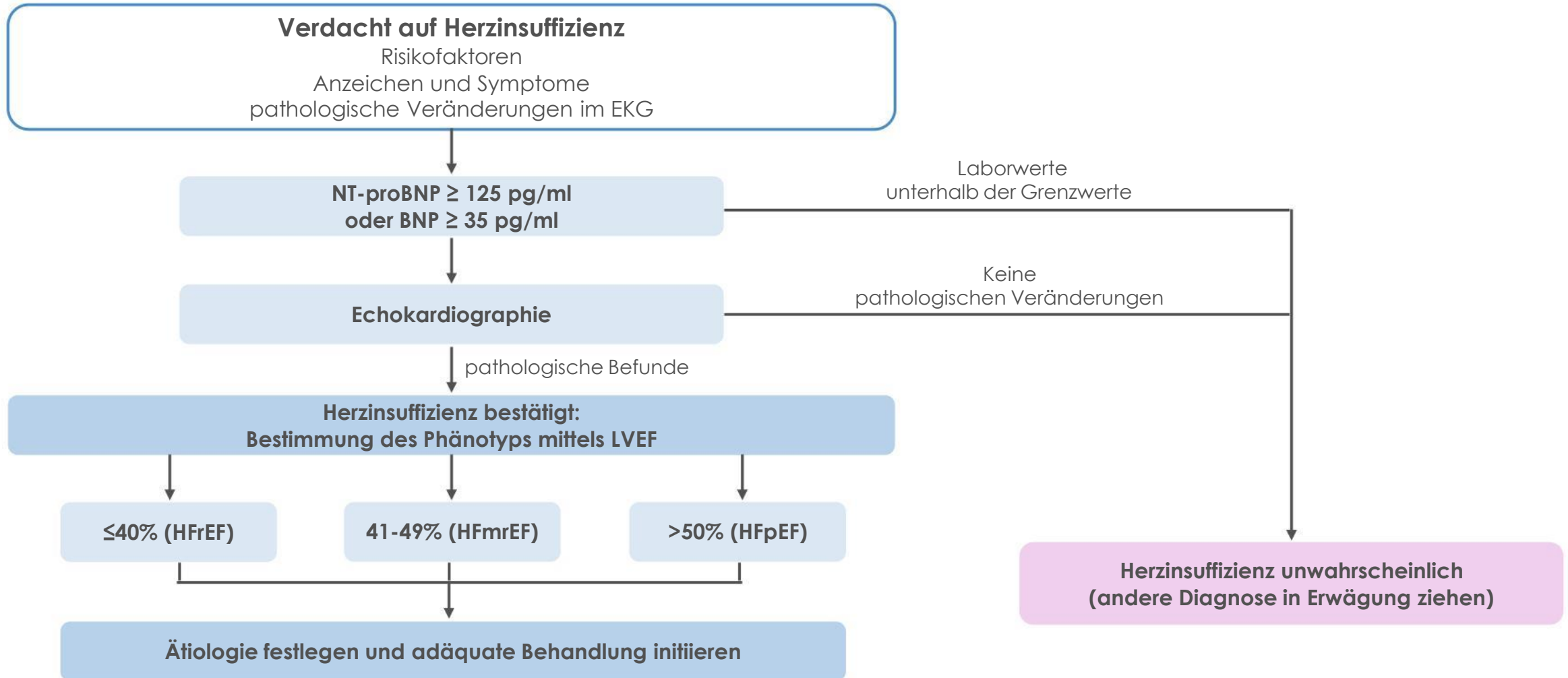


Etwa 30% der wegen HI hospitalisierten Patient:innen sterben innerhalb eines Jahres⁶

Klassifikation der Herzinsuffizienz basierend auf der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)



ESC-Algorithmus zur Diagnose von Herzinsuffizienz



HFpEF



- Herzinsuffizienz bei erhaltener linksventrikulärer Funktion bzw. Auswurfsleistung
- HFpEF ist die häufigste Art von Herzinsuffizienz bei älteren Menschen und betrifft vor allem Frauen, Prävalenz mit dem Alter steigend, wichtigste Begleiterkrankungen: Arterielle Hypertonie, Diabetes mell. ^{[1], [2]}
- komplexes Syndrom mit multiplen pathophysiologischen Konsequenzen. Grundlegendes Merkmal: Versteifung des linken Ventrikels, die zu erhöhten enddiastolischen Drücken und zu einer inadäquaten Füllung des Ventrikels führt.^[1]
- Bei ca. 80 % der HFpEF-Patienten postkapilläre pulmonale Hypertonie (PH), die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist.^[1]
- Durch bessere Infarktbehandlung in den Industrieländern Inzidenz von HFrEF sinkend, HFpEF steigend und mittlerweile häufiger als HFrEF.^[2]

• [1] Duque et al. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach Journal of Geriatric Cardiology 2019
• [2] Gerd Herold et al. Innere Medizin 2021



HFpEF – Definition und Symptomatik



Für die Diagnose von HFpEF bedarf es folgender Kriterien:^[1]

- Klinische Symptomatik einer Herzinsuffizienz (z.B. Dyspnoe, Beinödeme, verminderte Leistungsfähigkeit)
- Erhaltene LVEF ($\geq 50\%$)
- Objektiver Nachweis von strukturellen, serologischen und funktionellen Störungen des Herzens, die mit einer linksventrikulären diastolischen Störung vereinbar sind, z.B.:
 - Serologie: erhöhtes NT-proBNP, > 125 pg/ml bei Sinusrhythmus beziehungsweise > 365 pg/ml bei Vorhofflimmern
 - Echokardiografie:
 - konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie
 - Vergrößerung des linken Vorhofs mit erhöhtem Volumenindex (> 34 ml/m²)
 - Doppler-E/E'-Quotient > 9

Bei unklarer Diagnostik ev. invasive hämodynamische Messung mittels Rechtsherzkatheter; HFpEF bei Lungenkapillaren-Verschlussdruck von ≥ 15 mmHg oder linksventrikulären enddiastolischen Druck von ≥ 16 mmHg bestätigen.^[2]

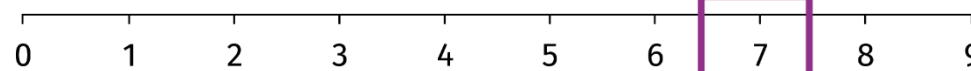
[1] McDonagh et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal 2021

[2] Pieske et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal 2019

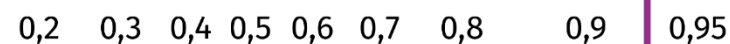
Der H₂FPEF-Score erleichtert die Abschätzung für das Vorliegen einer HFpEF

	Klinische Variable	Werte	Punkte
H₂	H heavy/Adipositas	Body mass index > 30 kg/m ²	2
	H ypertensive/Bluthochdruck	≥ 2 blutdrucksenkende Medikamente	1
F	F atrial Fibrillation/ Vorhofflimmern	paroxysmal oder persistierend	3
P	P ulmonary Hypertension/ pulmonale Hypertonie	systolischer pulmonalarterieller Druck > 35mmHg geschätzt mittels Doppler Echokardiographie	1
E	E lder/höheres Lebensalter	> 60 Jahre	1
F	F illing Pressure/Füllungsdruck	Doppler-Echokardiographie E/è > 9	1
H₂FPEF-Score			Summe (0-9)

Gesamtpunktezahl



Wahrscheinlichkeit für HFpEF

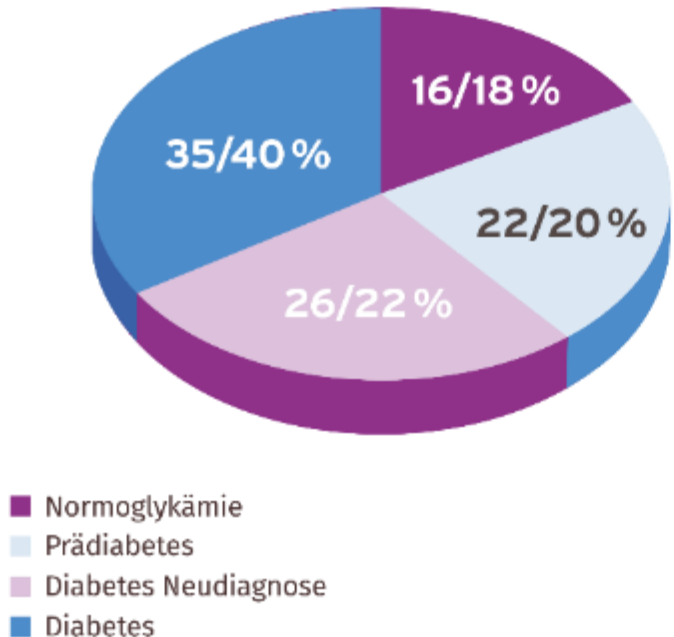


Der H₂FPEF-Score ist ein einfacher diagnostischer Score, der sich im klinischen Alltag bewährt hat, um bei Patient:innen mit entsprechender Symptomatik die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HFpEF abzuschätzen.

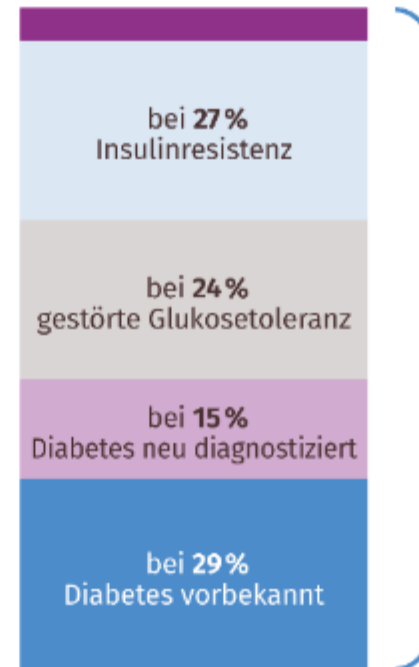
Beispiel: Mit 7 Punkten ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 95% für das Vorliegen einer HFpEF.

Es gibt fast keine Herzinsuffizienz ohne Glukosestoffwechselstörung^{1,2}

**CHARM/ Herzinsuffizienz Studie
HFrEF/HFpEF**



5% ohne
Glukosestoff-
wechselstörung



95% mit
Glukosestoff-
wechselstörung



Die ESC spricht eine IA-Empfehlung für Diabetes-Screening mittels Nüchtern-glucose und/oder HbA1c bei allen Menschen mit kardiovaskulärer Erkrankung aus.³

Chronische Niereninsuffizienz



- Verschlechterung der Nierenfunktion für > 3 Monate und/oder Zeichen einer Nierenschädigung in Labor (inkl. Urin, Bildgebung oder Histologie)
- Inzidenz der CKD in Europa: 13,5/100.000/Jahr, Prävalenz altersabhängig, hohe Dunkelziffer
- Klassifizierung nach KDIGO: unterteilt nach GFR, zudem ergänzt um den Faktor der Albuminurie in mg/24h (A1: <30, A2: 30-300, A3: >300), Albuminurie >30 findet sich bei 11,5% der Betroffenen
- Je niedriger die GFR und höher die Albuminurie, umso höher das kardiovaskuläre Risiko sowie die Gesamtmortalität
- In Deutschland werden dzt. Ca 80.000 Menschen mit term. Niereninsuffizienz mit Dialyse behandelt, ca. 23.000 nach Transplantation in Nachsorge

Die chronische Nierenkrankheit ist bedrohlich und belastet das Gesundheitswesen

- Diabetes mellitus und Hypertonie sind die häufigsten Ursachen für chronisches Nierenversagen^{1,5}
- 5 – 10 Mio. Menschen sterben jährlich weltweit an einer chronischen Nierenkrankheit und den kardiovaskulären Begleiterkrankungen^{2,3}
- Chronische Nierenkrankheit erhöht das Risiko für Hospitalisierungen bis zum 12-fachen⁴



CKD ist ein großes, globales Problem der öffentlichen Gesundheit



CKD betrifft etwa **jeden 10. Erwachsenen** oder schätzungsweise **850 Millionen Menschen** und wurde kürzlich als **“versteckte Epidemie”** anerkannt¹⁻³



Das **10 Jahres-Übersterblichkeitsrisiko** kann **47% übersteigen** und schätzungsweise **5-10 Millionen Menschen sterben** jedes Jahr an CKD^{4,5}



CKD führt zu **erhöhten hospitalisierungen**, einer **stärkeren Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen** und der Entwicklung von Nierenversagen, wodurch die Spender und Dialyseinfrastruktur **weiter belastet** wird⁶

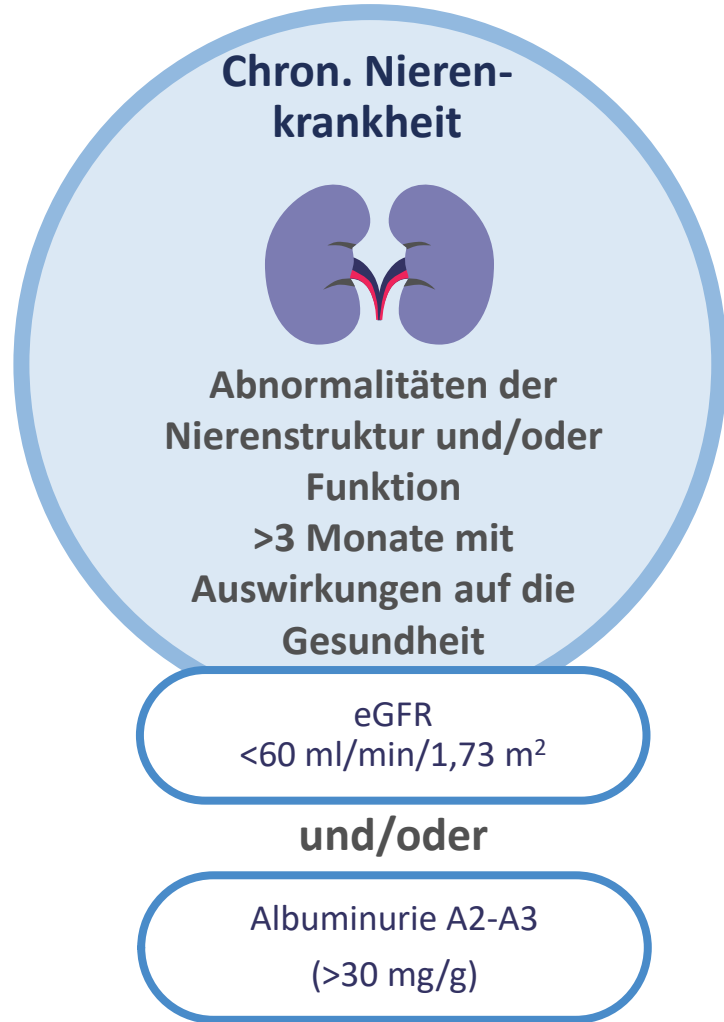


In Ländern mit hohem und mittlerem Einkommen wird CKD am **häufigsten durch Diabetes oder Bluthochdruck verursacht**⁷

CKD, chronic kidney disease

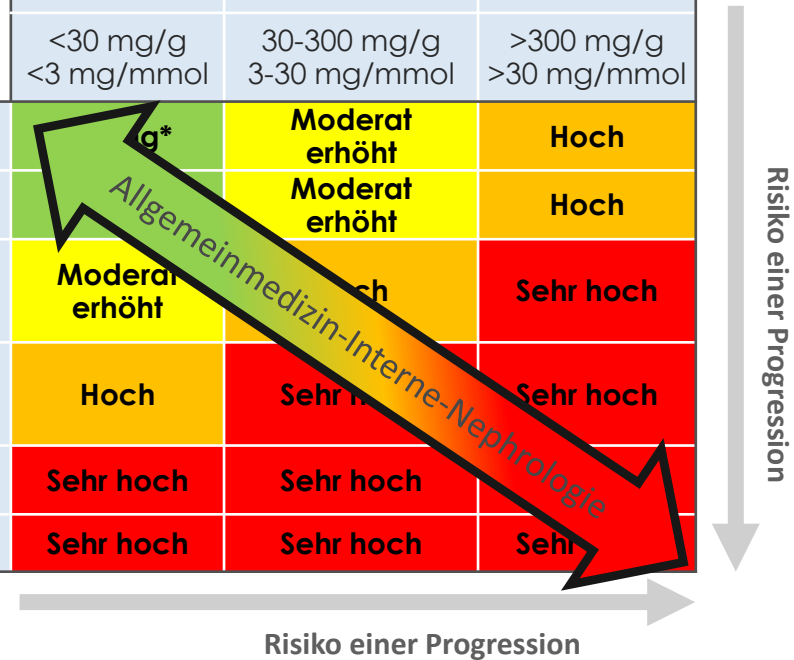
1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1; 2. ASN. The hidden epidemic: worldwide, over 850 million people suffer from kidney diseases. 2018. https://www.era-online.org/press/180626_Prevalence_Data_Project.pdf (accessed Oct 2022); 3. Jager KJ et al. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1803; 4. Afkarian M et al. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:302. 5. Luyckx VA et al. *Bull World Health Organ* 2018;96:414; 6. United States Renal Data System. 2021 USRDS Annual Data Report. 2021. <https://adr.usrds.org/2021> (accessed Oct 2022); 7. Webster AC et al. *Lancet* 2017;389:1238

Die Diagnosekriterien und Risikostratifizierung für chron. Nierenkrankheit erfordern beides eGFR und UACR#



KDIGO: Klassifikation und Prognose der chron. Nierenkrankheit

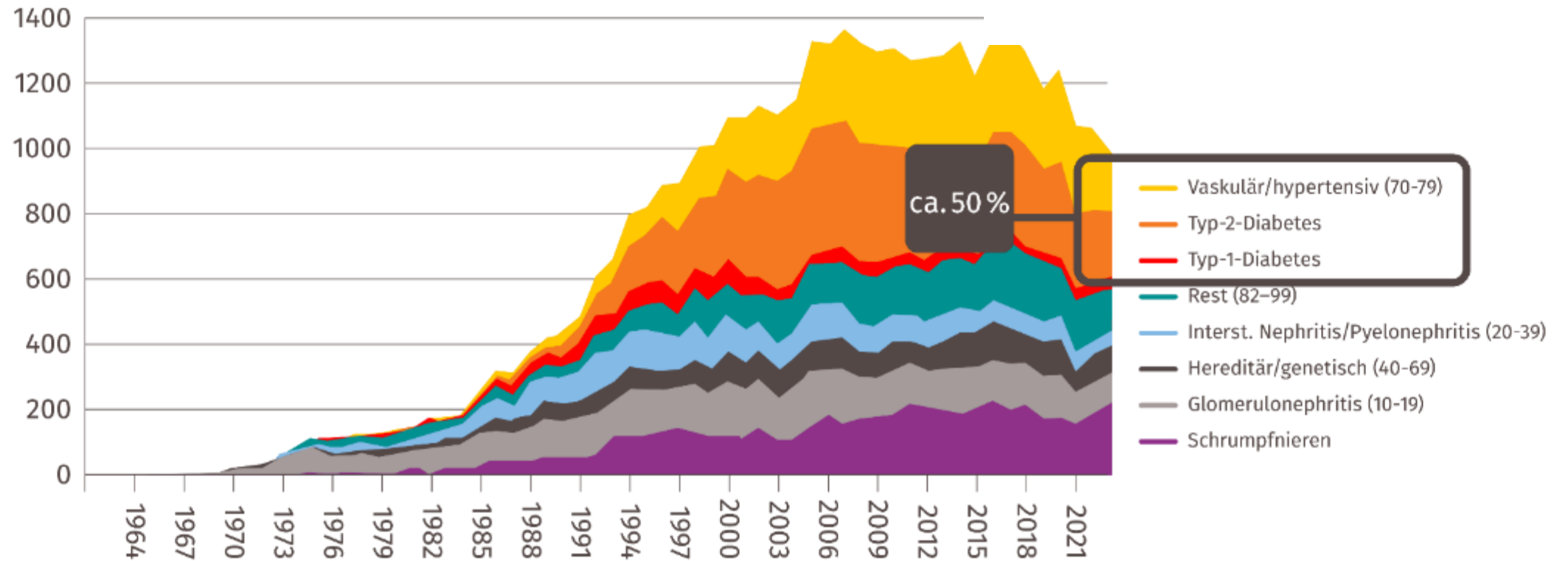
				Persistierende Albuminurie Kategorien, Beschreibung und Spektrum		
				A1	A2	A3
				Normal bis leicht erhöht	Mäßig erhöht	Schwerwiegend erhöht
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
eGFR Kategorien, Beschreibung und Spektrum (ml/min/1.73 m ²)	G1	Normal oder hoch	≥90	g*	Moderat erhöht	Hoch
	G2	Geringfügig verringert	60-89	g*	Moderat erhöht	Hoch
	G3a	Geringfügig bis moderat vermindert	45-59	Moderat erhöht	Hoch	Sehr hoch
	G3b	Moderat bis schwerwiegend vermindert	30-44	Hoch	Sehr hoch	Sehr hoch
	G4	Schwerwiegend vermindert	15-29	Sehr hoch	Sehr hoch	Sehr hoch
	G5	Nierenversagen	<15	Sehr hoch	Sehr hoch	Sehr hoch



#UACR: Der Albumin-Kreatinin-Quotient zeigt das Verhältnis zwischen Albumin- und Kreatininkonzentration im Urin an

Ursachen für terminale Niereninsuffizienz - ÖDTR

Patient:innen an Nierenersatztherapie in Österreich 1964-2022

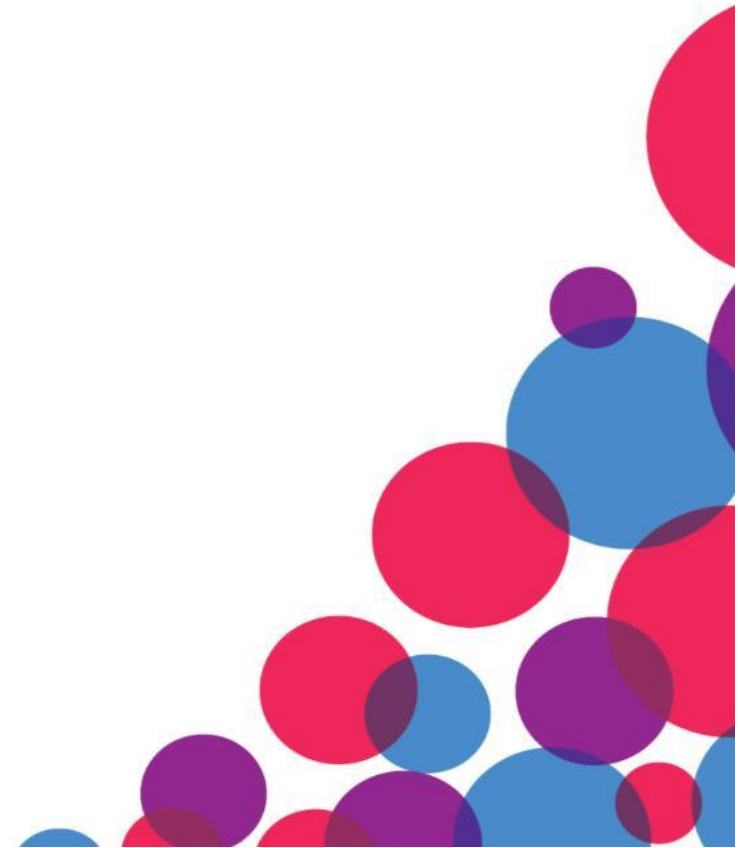


Therapeutische Anwendung



Nutzen von Empagliflozin in der Praxis bei:

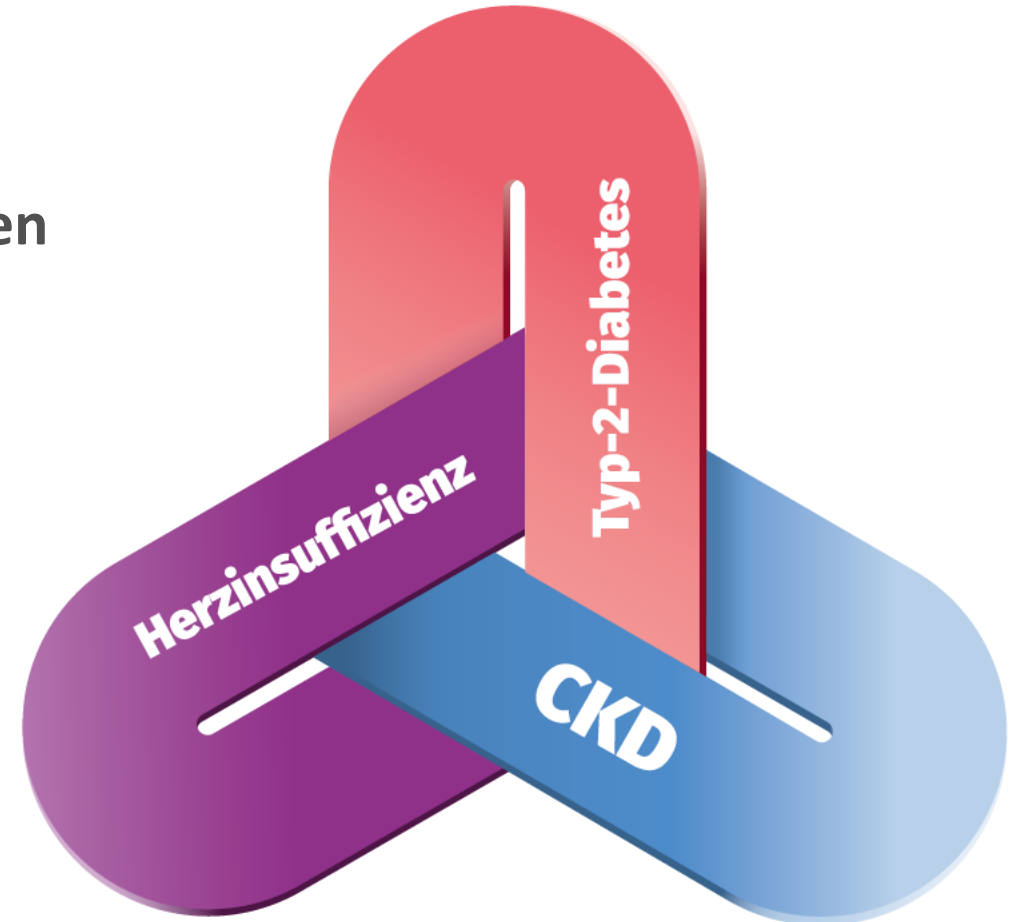
- Diabetes Mellitus
- Herzinsuffizienz (HFrEF & HFpEF)
- Chronischer Niereninsuffizienz



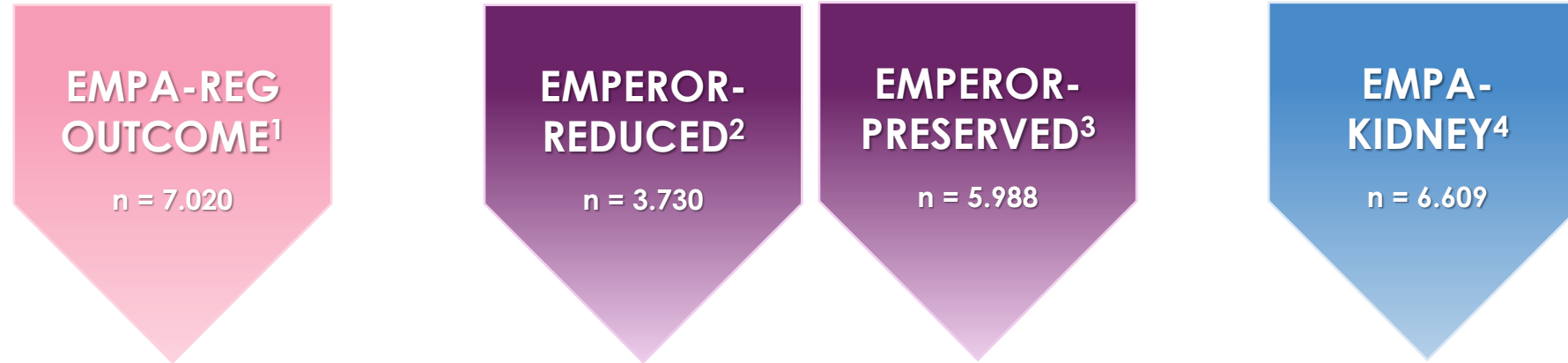
Frühzeitig handeln-für kardio-renal-metabolischen Schutz¹⁻⁶

Typ-2-Diabetes, Herz- und Nierenerkrankungen beeinflussen sich und:¹⁻⁹

- sind sehr **häufig**
- beginnen oft **symptomlos**
- **beschleunigen und verstärken** sich gegenseitig
- **erhöhen das Risiko** für Komplikationen bis hin zum CV-Tod

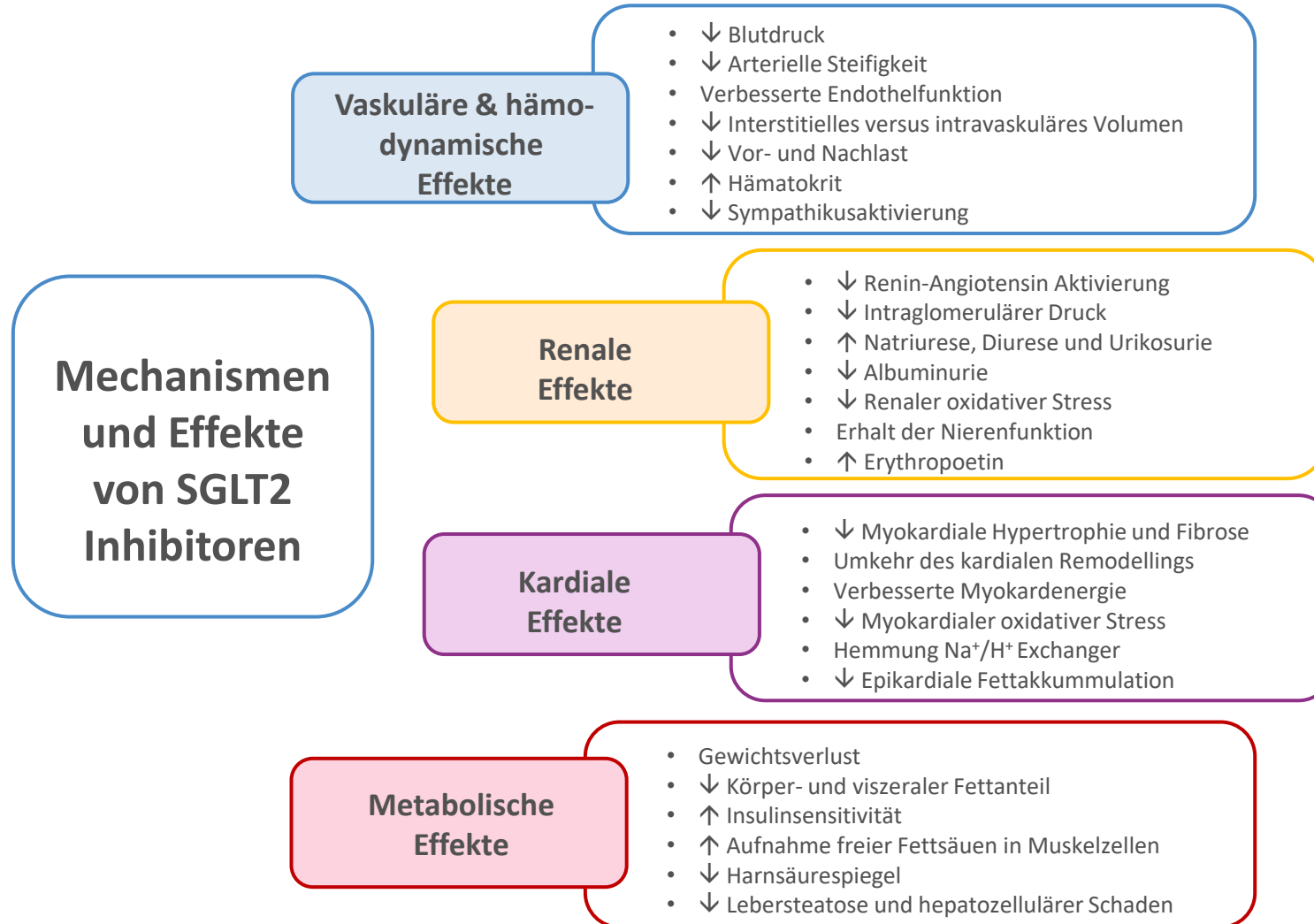


Empagliflozin schützt und reduziert das Risiko:

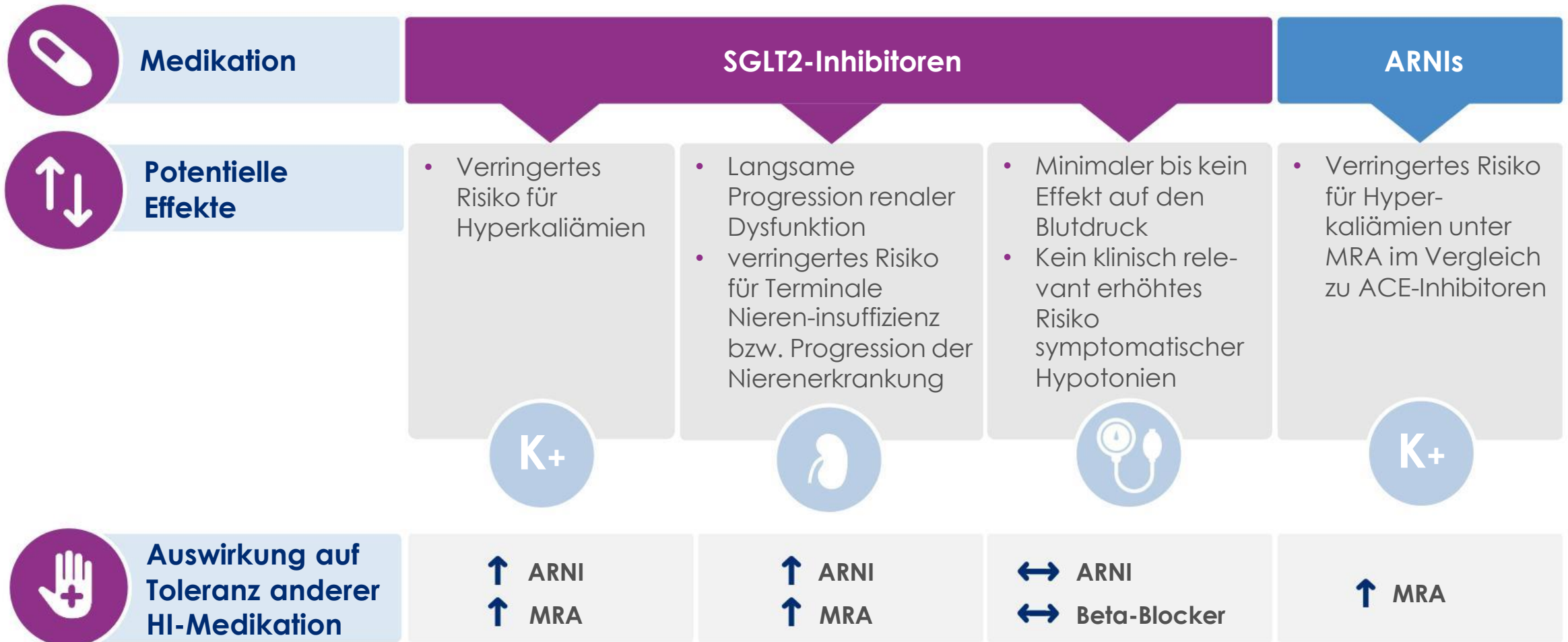


- **Typ-2-Diabetes und CV-Erkrankung:**
Reduktion des Risikos für CV-Tod¹
- **Herzinsuffizienz:**
Reduktion des Risikos für CV-Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz^{2,3}
- **Chronische Niereninsuffizienz:**
Reduktion des Risikos für CV-Tod oder des Progressionsrisikos einer Nierenerkrankung⁴

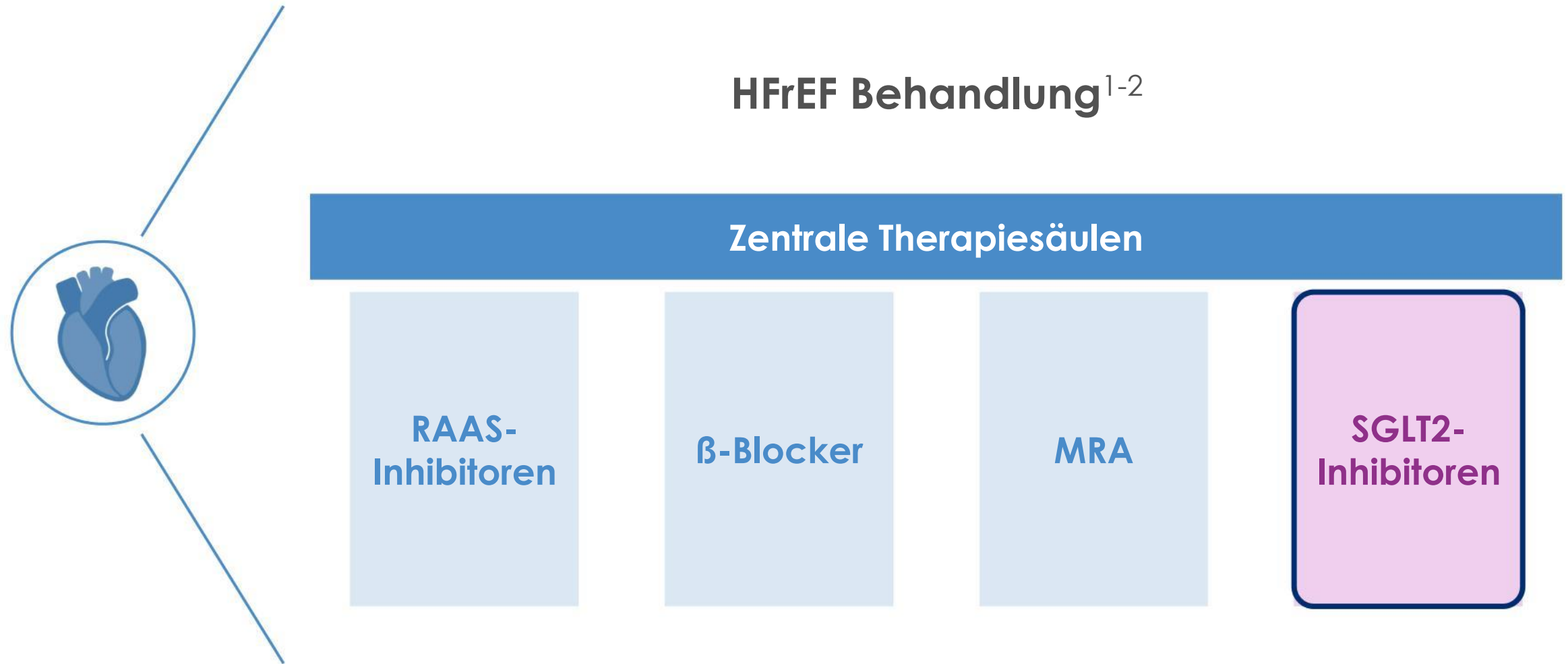
Empagliflozin/SGLT2i: Mögliche Mechanismen für den kardio-renal-metabolischen Schutz



SGLT2-Inhibitoren können die Toleranz gegenüber anderen HI-Medikationen begünstigen



ESC und AHA/ACC/HFSA-Therapie-Leitlinien: SGLT2-Inhibitoren werden als eine zentrale Säule der HFrEF-Behandlung bewertet



ESC-Leitlinien 2021 zur Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)

Grundlegende Therapieziele

Reduktion der Mortalität
Verhinderung von Hospitalisierungen aufgrund von HI
Verbesserung des klinischen Status, körperlicher Leistungsfähigkeit und Lebensqualität

Standardtherapie für alle Patienten (NYHA II-IV) mit HFrEF (LVEF \leq 40%) zur Reduktion der Mortalität (Klasse I – Empfehlung)

ACEi/ ARNI

MRA

β -Blocker

SGLT2i

(mit und ohne T2D)

Weitere pharmakologische Therapieoptionen für ausgewählte Patienten

Diuretika bei Symptomen/Anzeichen für Volumenüberlastung

AT1-Blocker bei ACEi/ARNI-Unverträglichkeit

Ivabradin bei LVEF \leq 35% und Herzfrequenz > 70 bpm:

Vericiguat bei Verschlechterung der HI trotz Therapie mit ACEi/ARNI, MRA, β -Blocker

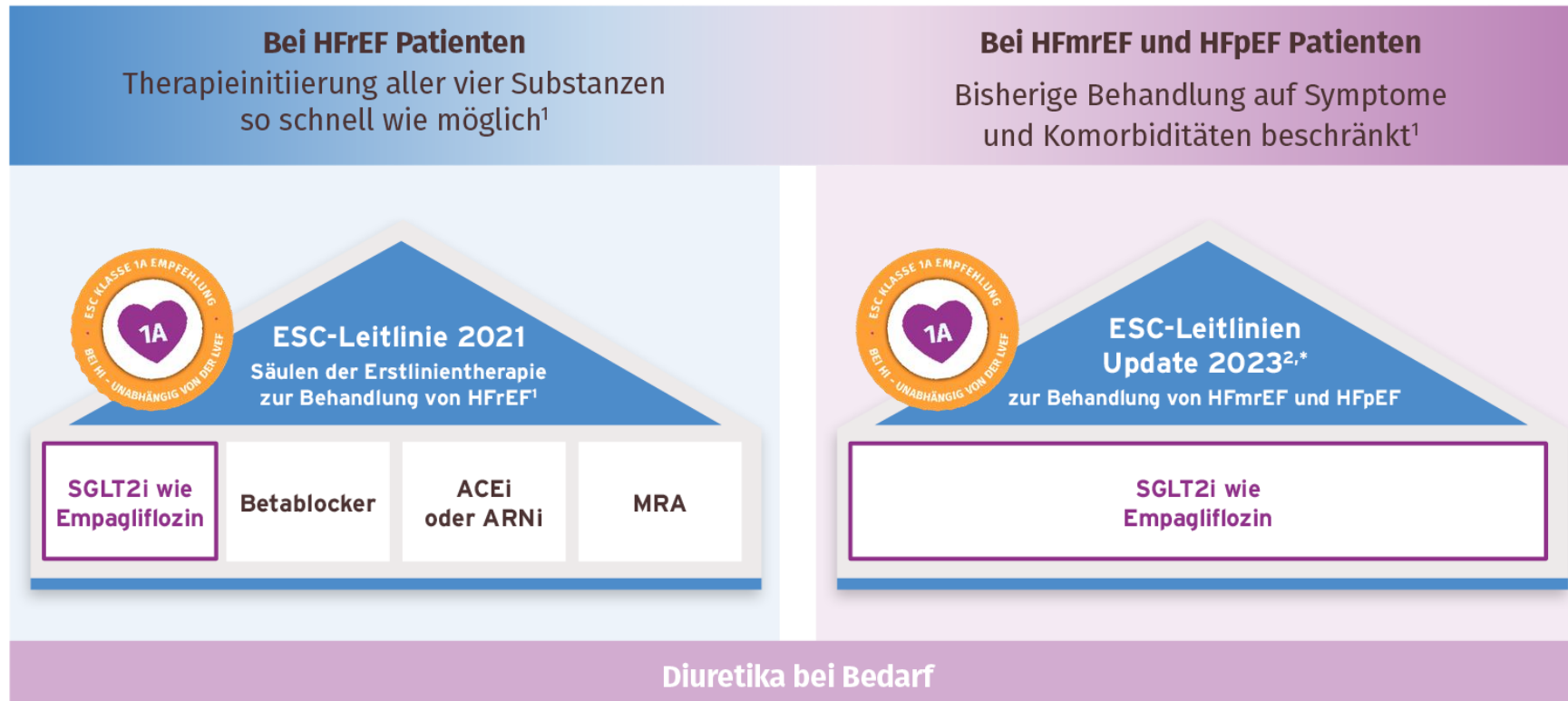
Hydralazin/ISDN bei Patienten mit schwarzer Ethnie* und ggf. bei Unverträglichkeit von ACEi/AT1-Blocker/ARNI

Digoxin, Antikoagulation, PVI bei Patienten mit Vorhofflimmern

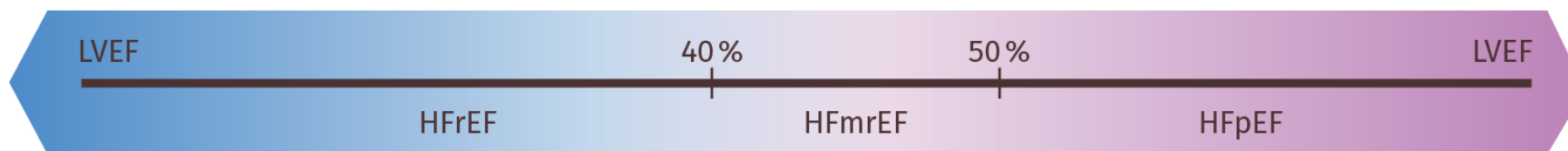
Eisencarboxymaltose (i.v.) bei Eisenmangel

*mit einer LVEF \leq 35% oder LVEF <45% mit dilatierendem Ventrikel bei Patienten mit NYHA III-IV. ACEi, Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; AT1, Angiotensin-Rezeptor-1; ARNI, Angiotensin-Rezeptor-Nepilysin-Inhibitor; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; ISDN, Isosorbiddinitrat; MRA, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; PVI, Pulmonalvenenisolation; SGLT2i, Natrium-Glucose Cotransporter-2-Inhibitor; T2D, Typ-2-Diabetes; bpm (beats per minute), Schläge pro Minute. Modifiziert nach: McDonagh TA et al. Eur Heart J 2021;00, doi:10.1093/eurheartj/ehab368

Empagliflozin: Leitliniengerechte Standardtherapie bei Patient:innen mit HI unabhängig von der Ejektionsfraktion

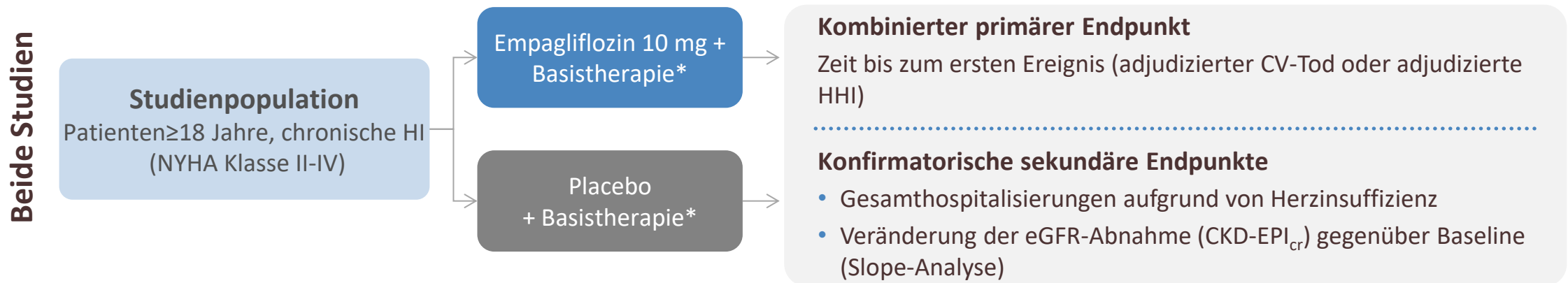
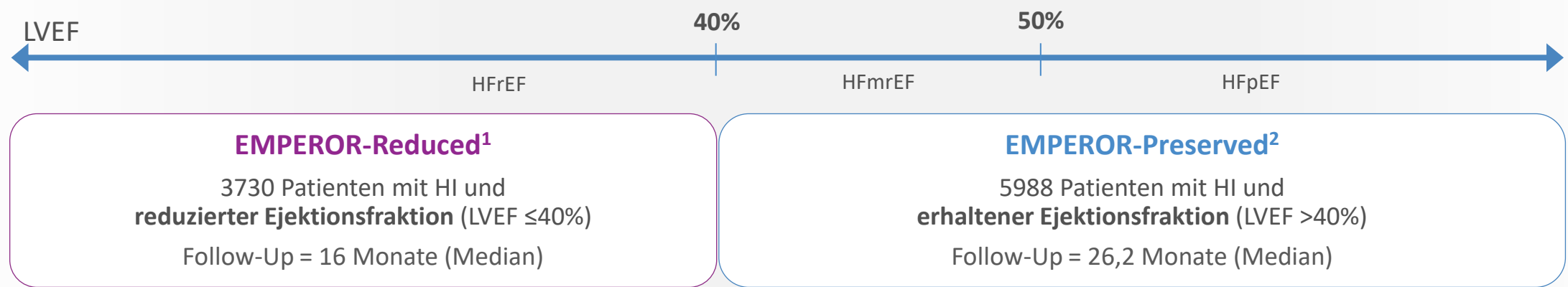


EMPAGLIFLOZIN unabhängig von der LVEF



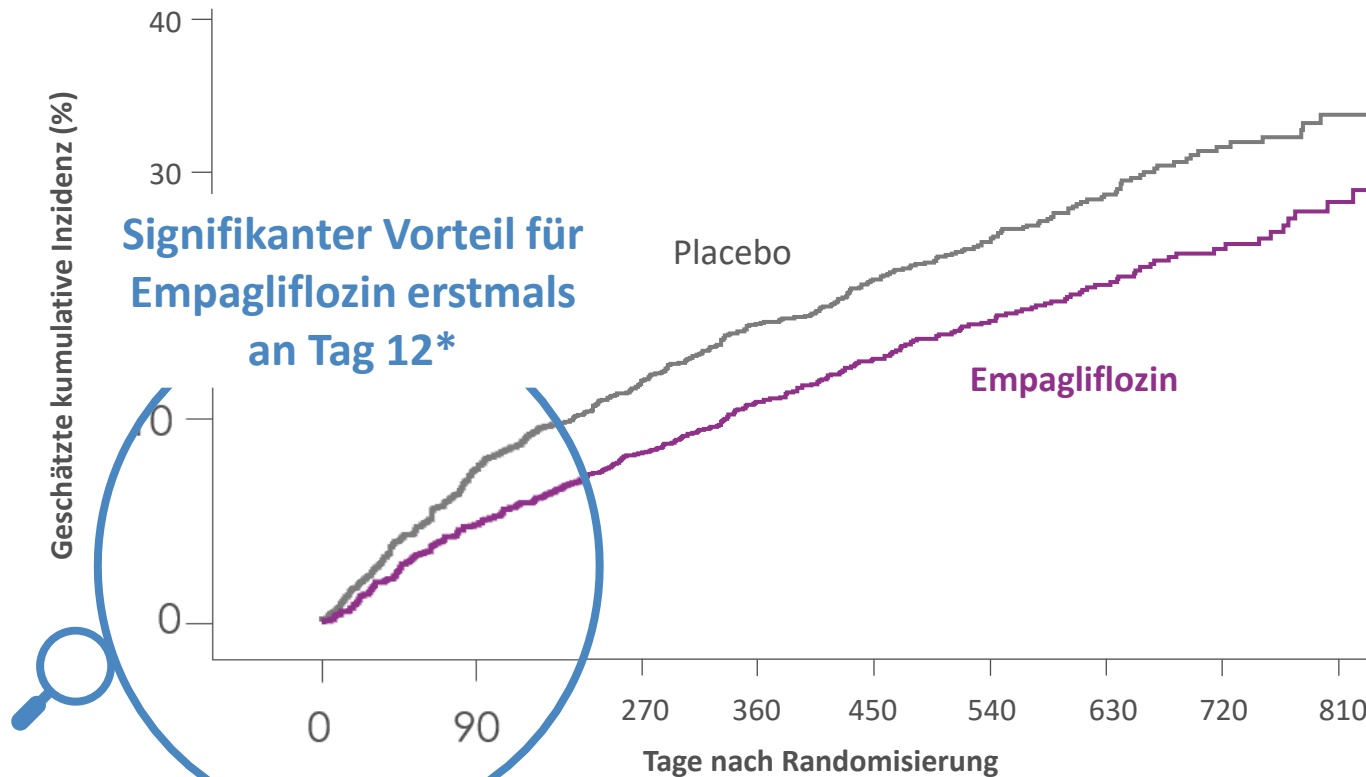
HFmrEF = Herzinsuffizienz mit mäßig eingeschränkter Ejektionsfraktion, HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion
1. McDonagh TA al. 2021 EurHeart J.2021;42(36):3599-3726, modifiziert; 2. McDonagh T et al. Eur Heart J 2023; 00: 1-13, modifiziert, *bei HFpEF: Behandlung nach Ätiologie, KV und nicht KV Komorbiditäten

Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin bei Herzinsuffizienz über das gesamte Spektrum der LVEF



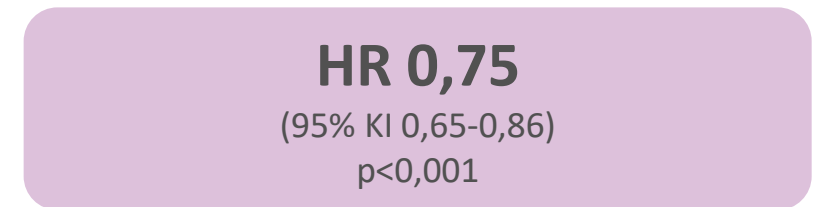
*Basistherapie in EMPEROR-Reduced bestand aus einer adäquaten Herzinsuffizienztherapie nach damaligem Therapiestandard und in EMPEROR-Preserved aus einer symptomatischen Herzinsuffizienz-Therapie nach Ermessen des Prüfarztes. CV, kardiovaskulär; CKD-EPI_{cr}, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HFmrEF, Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HI, Herzinsuffizienz; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA, New York Heart Association. 1. Packer et al, NEJM 2020; 383:1413-1424; 2. Anker S et al, NEJM. 2021; 385:1451-1461.4

Bei HFrEF: Erstmals nach 12 Tagen signifikante Risikoreduktion für den primären Endpunkt CV-Tod oder HHI, anhaltend ab Tag 34



Patienten mit Risiko

Placebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Empagliflozin	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101



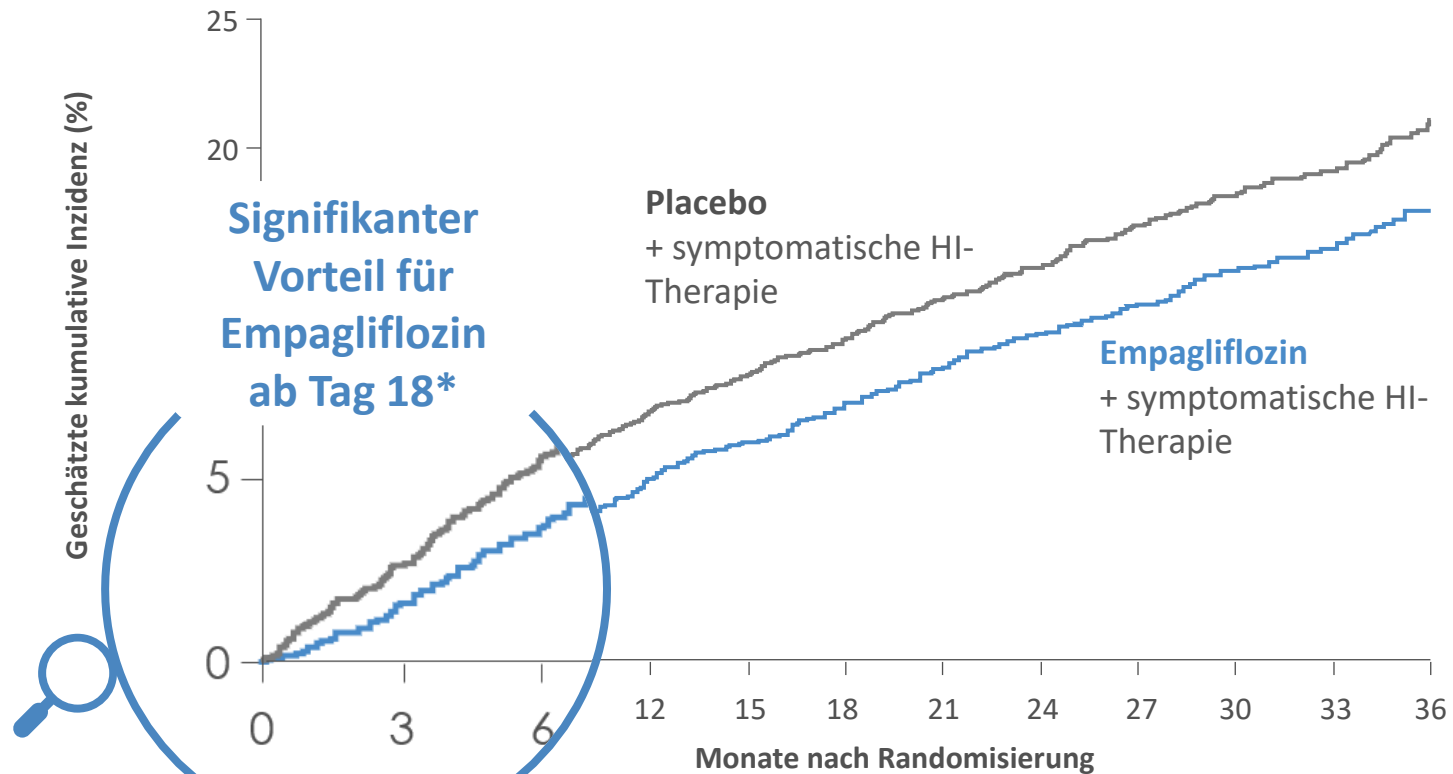
Empagliflozin:

361 Patienten mit Ereignis
Rate: **16/100** Patientenjahre

Placebo:

462 Patienten mit Ereignis
Rate: **21/100** Patientenjahre

Bei HFpEF: Bereits nach 18 Tagen anhaltende signifikante Risikoreduktion für den primären Endpunkt CV-Tod oder HHI



Patienten mit Risiko

Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozin	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

RRR 21%

ARR 3,3%

NNT = 31 (26,2 Monate)

HR 0,79
(95% KI 0,69-0,90)
p<0,001

Empagliflozin:

415 (13,8 %) Patienten mit Ereignis
Rate: **6,9/100 Patientenjahre**

Placebo:

511 (17,1 %) Patienten mit Ereignis
Rate: **8,7/100 Patientenjahre**

CV, kardiovaskulär; HHI, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz; ARR, absolute Risikoreduktion; RRR, relative Risikoreduktion. NNT, Anzahl der notwendigen Behandlungen; HHI, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

*an Tag 18: HR 0,41 (95% KI 0,17-0,99) p=0,0476, siehe Butler J et al. Eur J Heart Fail 2022;24(2):245-248

Modifiziert nach: Anker S et al. N Engl J Med 2021;385(16):1451-1461;

EMPA-REG OUTCOME: Signifikante Verbesserung von kardiorenenalen Endpunkten mit Empagliflozin ...

... auch für die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

14%



↓3P-MACE

38%



↓CV Tod

32%



↓Gesamt-
mortalität

35%



↓Hospitalisierung
wegen
Herzinsuffizienz

39%



Neuaufreten od.
Verschlechterung
einer Nierenerkrankung

38%



Entwicklung einer
Makroalbuminurie

44%



Verdoppelung des
Serum-Kreatinins

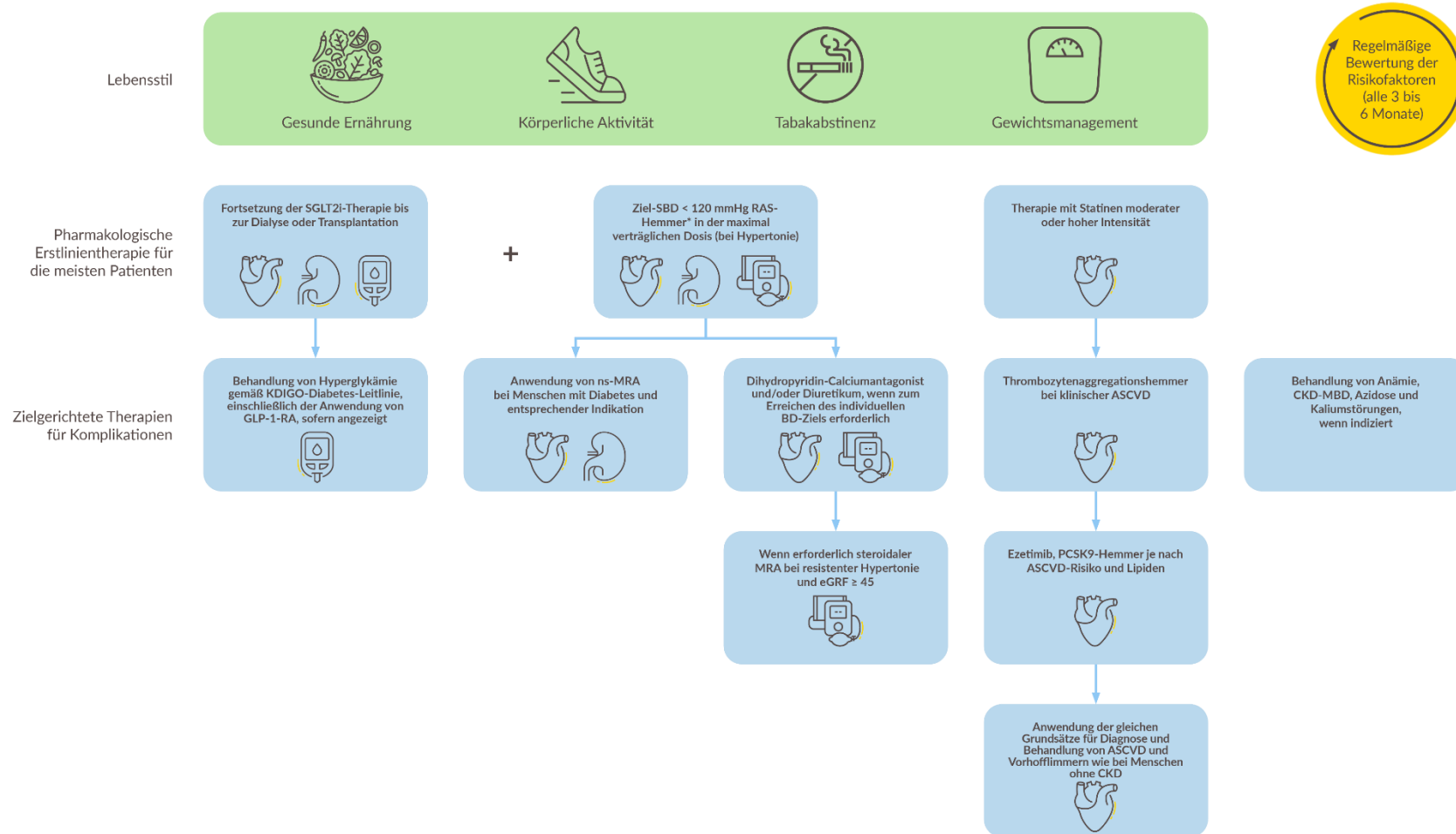
55%



Beginn einer Nieren-
ersatztherapie

KDIGO 2024

Ganzheitlicher Ansatz zur Behandlung der chronischen Nierenkrankheit und Risikomodifikation

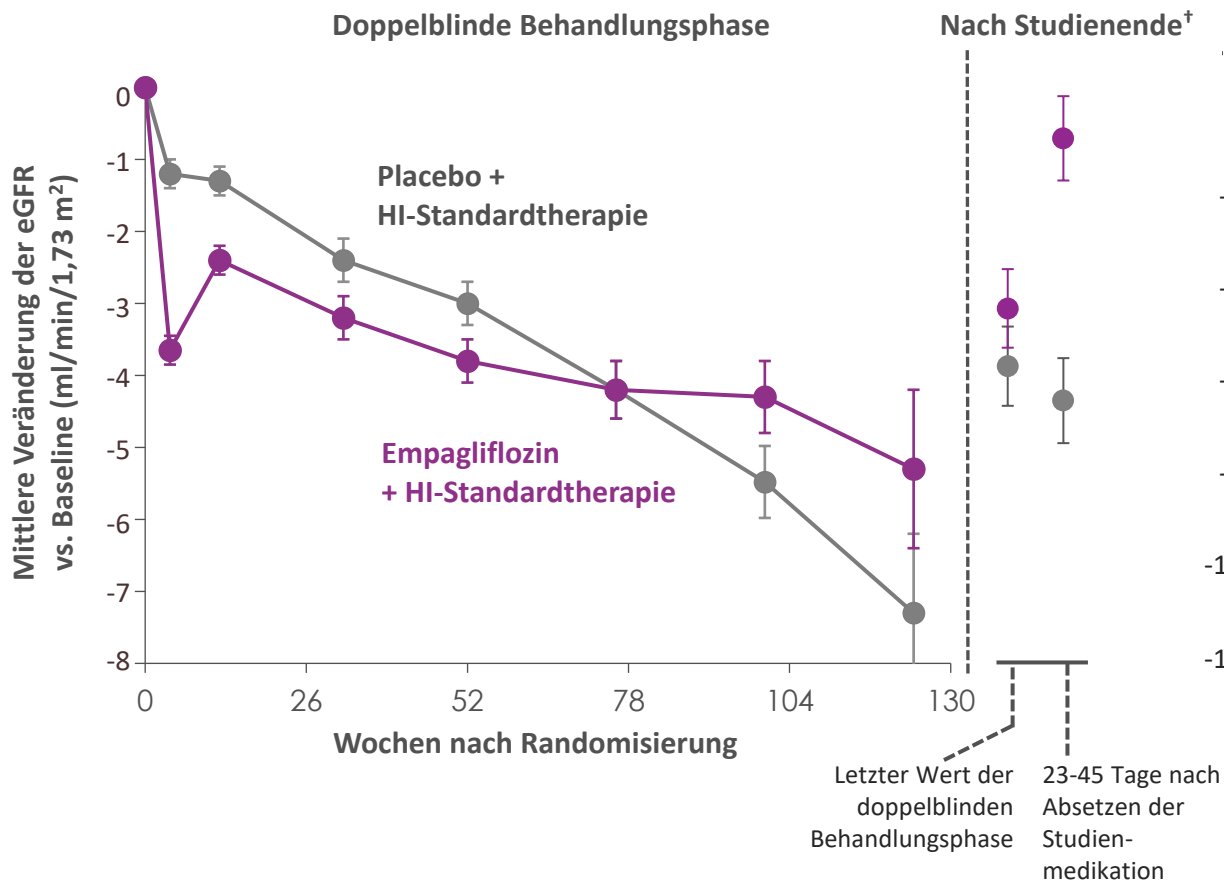


Official Journal of the international society of nephrology 2024; Volume 105, Issue 4S, modifiziert

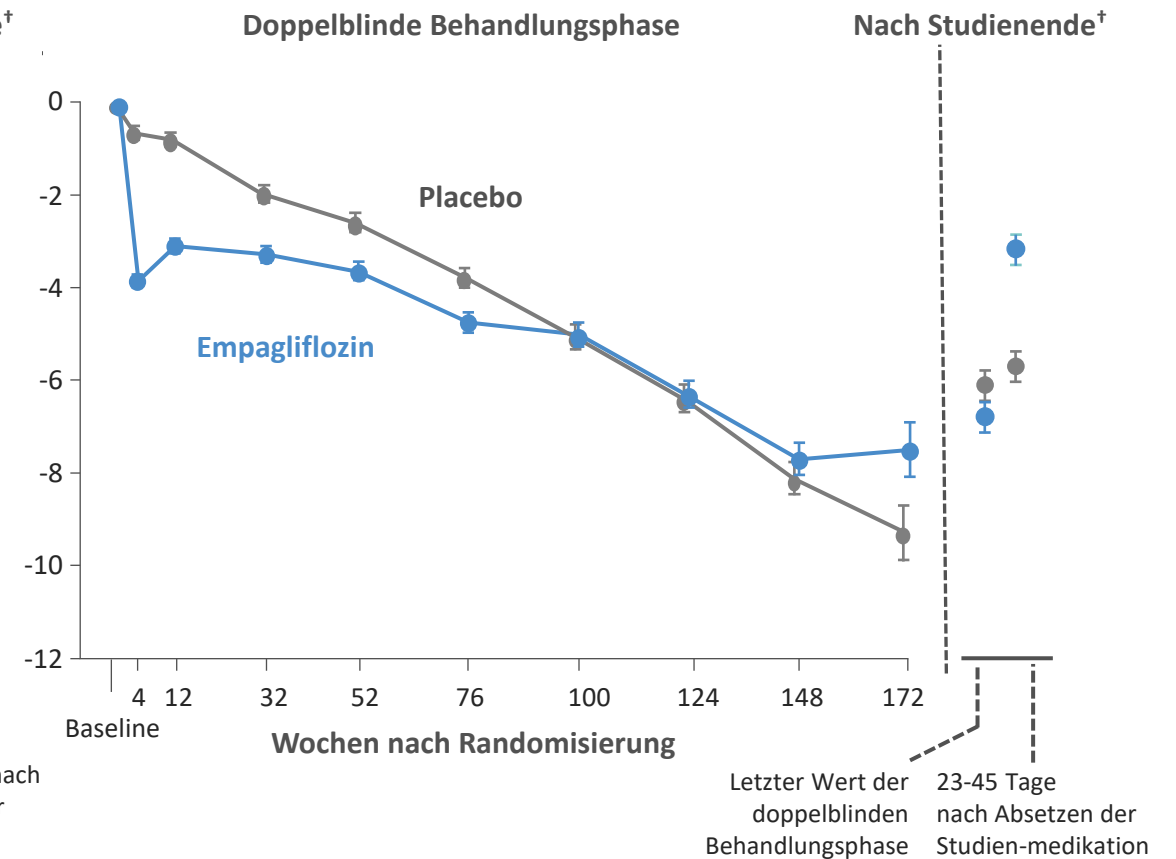
*ACE-Hemmer oder Angiotensin II Rezeptorblocker sollten die Erstlinientherapie für die Blutdruckkontrolle (BP) sein, wenn eine Albuminurie vorliegt; ansonsten können Dihydropyridin Kalziumantagonisten (CCB) oder ein Diuretikum in Erwägung gezogen werden. Alle 3 Klassen sind oft erforderlich, um das Blutdruckziel zu erreichen; ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; CKD: chronische Nierenkrankheit; MBD: Mineralstoff- und Knochenerkrankungen; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; GLP-1-RA: Glucagon-like-peptide-1-Rezeptoragonist; MRA, Mineralokorticoidrezeptorantagonist; ns-MRA: nicht-steroidaler MRA; PCSK9i: PCSK9-Hemmer; SBP: systolischer Blutdruck; SGLT2i: SGLT2-Hemmer.

EMPEROR-Studien: Empagliflozin verlangsamte bei HI-Patient:innen die Abnahme der eGFR versus Placebo

EMPEROR-Reduced, LVEF ≤40%¹



EMPEROR-Preserved, LVEF >40%²



EMPA-KIDNEY, die größte und breiteste CKD-Studie[§]

Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach KDIGO²

eGFR Kategorien, eGFR Spektrum (ml/min/1.73m ²)		Albuminurie-Kategorien, bezogen auf Urin-Kreatinin (mg/g)		
		A1	A2	A3
		Normal bis leicht erhöht	Mäßig erhöht	Starke erhöht
		<30	30–300	>300
G1	≥90			
G2	60–89			
G3a	45–59			
G3b	30–44			
G4	15–29			
G5	<15			

Geringes Risiko*

Mäßig erhöhtes Risiko

Hohes Risiko

Sehr hohes Risiko

EMPA-KIDNEY Population¹
 Patienten mit oder ohne Diabetes und mit einer eGFR ≥45 bis <90 ml/min/1.73m² **und** UACR ≥200 mg/g **oder** Einer eGFR ≥20 bis <45 ml/min/1.73m²

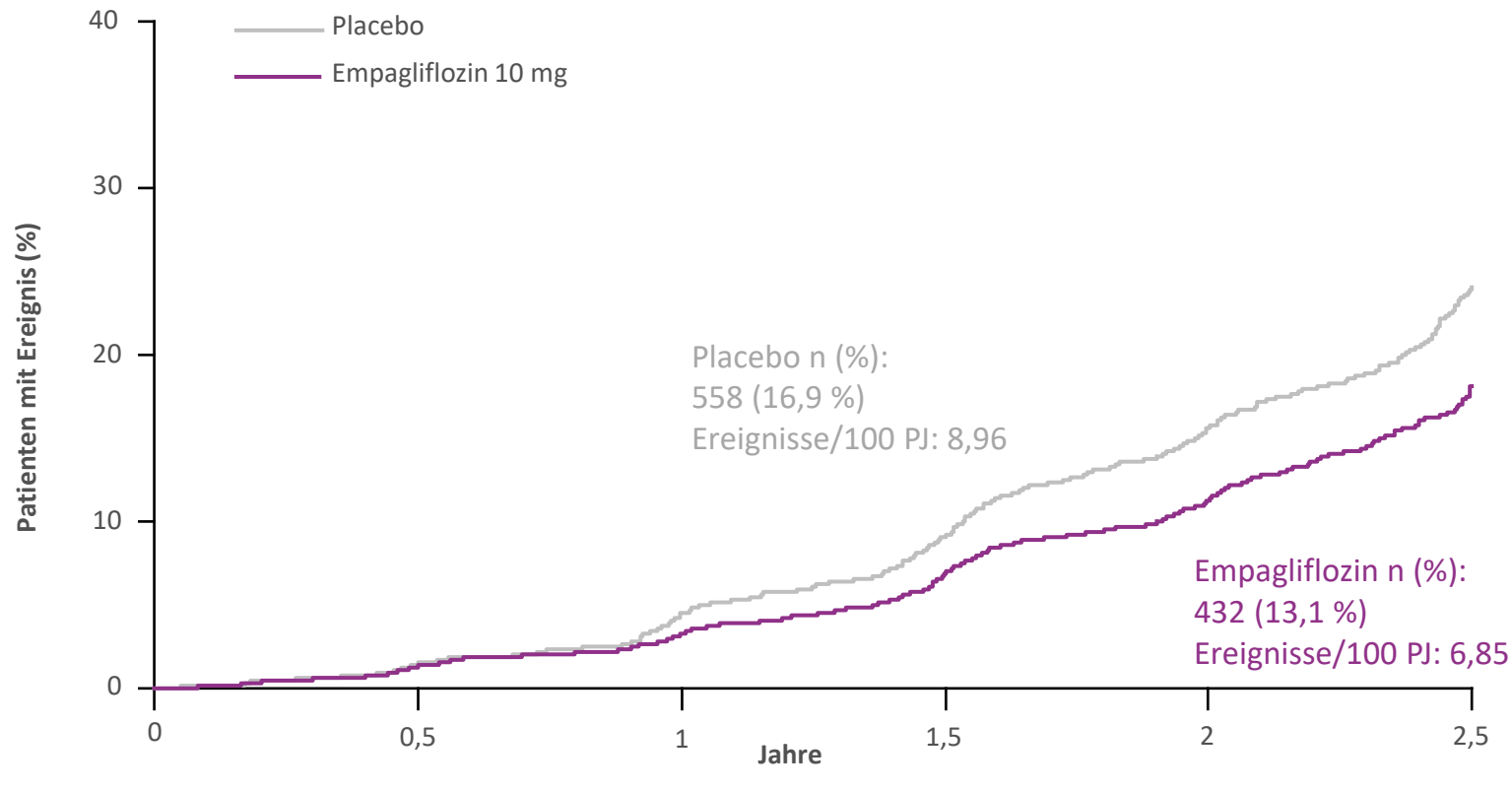
CREDESCENCE Population³
 Patienten mit T2D und CKD und einer eGFR ≥30 bis <90 ml/min/1.73m² **und** UACR >300 mg/g

DAPA-CKD Population⁴
 Patienten mit oder ohne T2D und einer eGFR ≥25 bis ≤75 ml/min/1.73m² **und** UACR ≥200 mg/g

* Keine Nierenerkrankung, wenn keine anderen Marker für Nierenschädigung vorliegen; CKD, chronische Nierenerkrankung; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; UACR, Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin; T2D, Typ 2 Diabetes.

1. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Nephrol Dial Transplant 2022. DOI:10.1093/ndt/gfac040 2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1–150. 3. Perkovic V, et al. N Engl J Med. 2019; 380:2295-2306 4. Wheeler DC, et al. Nephrol Dial Transplant 2020;35:1700. § mit SGLT2i

EMPA-KIDNEY: Primärer zusammengesetzter Endpunkt Fortschreiten der Nierenerkrankung oder CV-Tod¹



HR 0,72
(95 % KI 0.64, 0,82)
p < 0,001

RRR
28 %

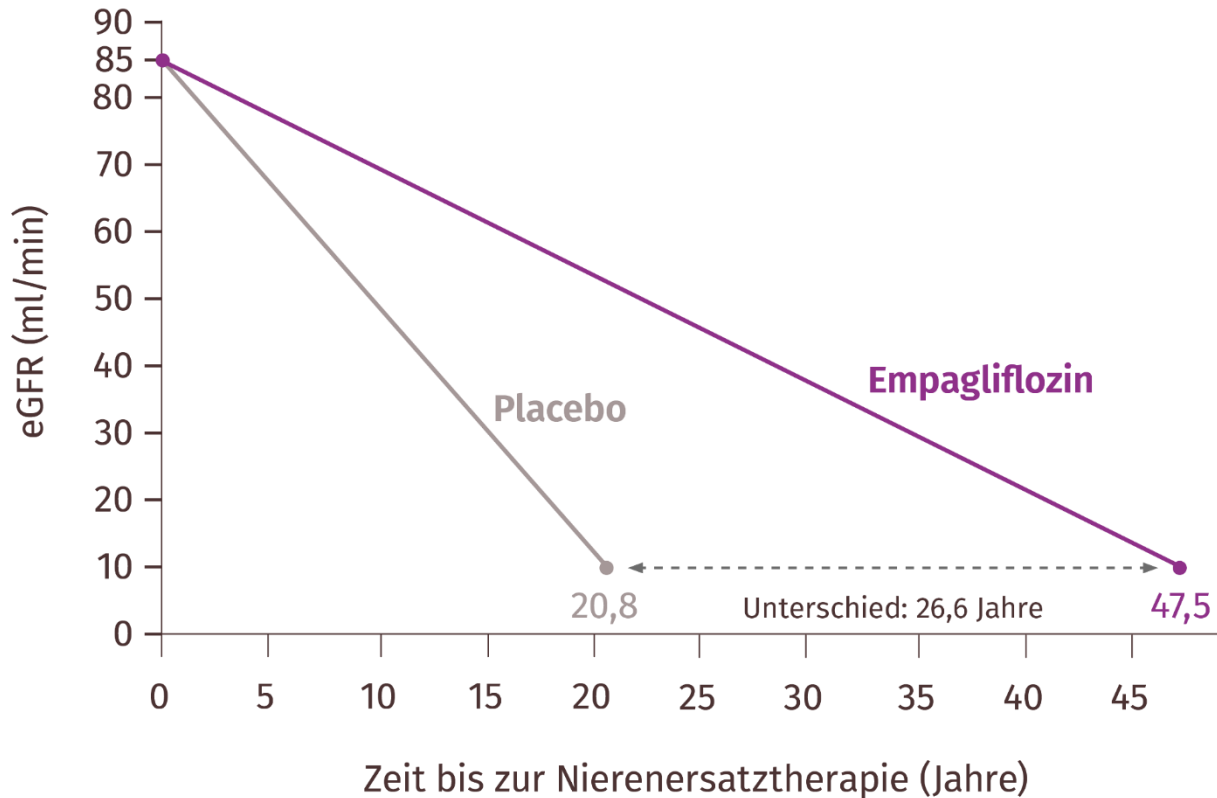
NNT = 28*

* NNT: 28 (95 % KI 19, 53) in 2 Jahren. ARR: 3,6 % pro Patientjahr.

Fortschreiten der Nierenerkrankung definiert als ESKD, dauerhafte Abnahme der eGFR auf < 10 ml/min/1,73 m², renaler Tod oder dauerhafte Abnahme der eGFR um ≥ 40 % in eGFR vs. Randomisierungszeitpunkt. | ARR, absolute Risikoreduktion; CV, kardiovaskular, eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESKD: Nierenversagen; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; NNT, number needed to treat; PJ, Patientjahre; RRR, relative Risikoreduktion; UACR, Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin. | 1. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. N Engl J Med 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2204233.

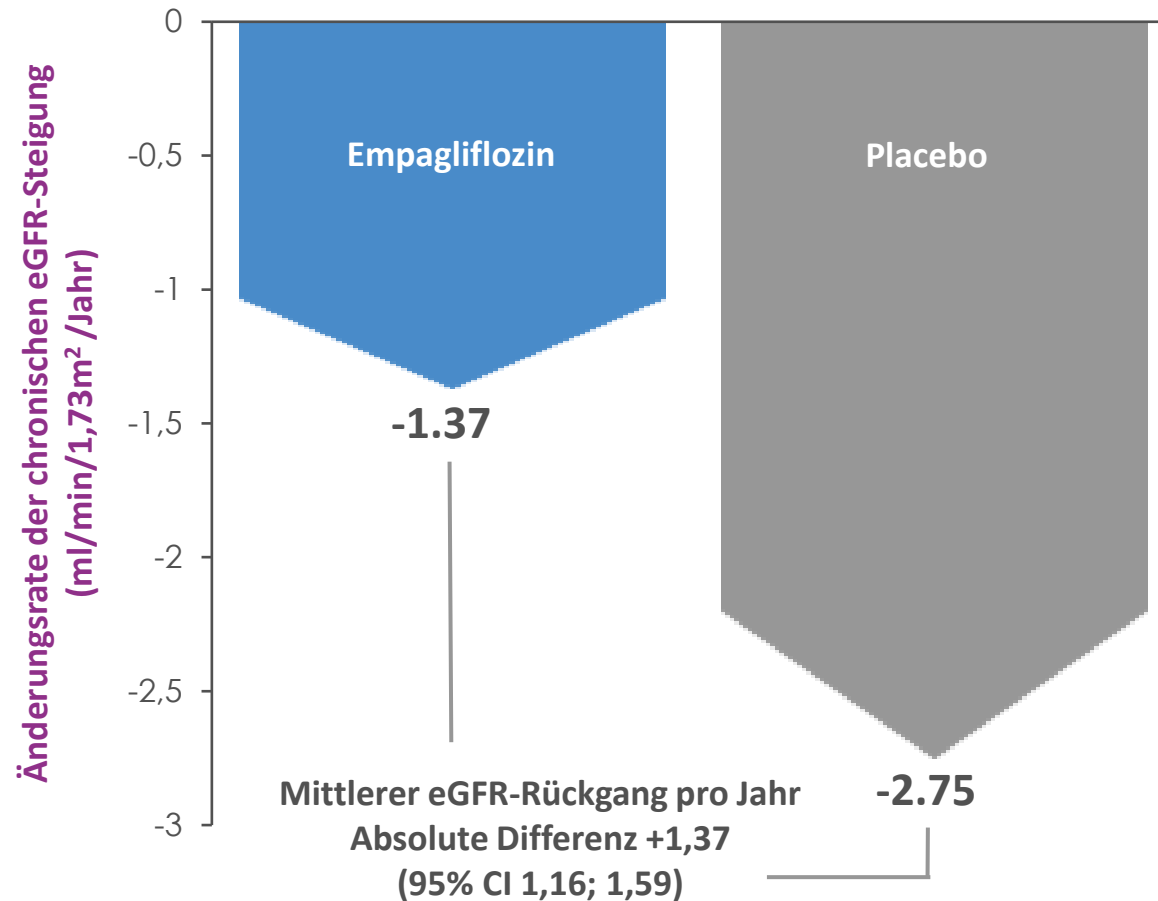
EMPA-KIDNEY: Empagliflozin verlangsamt die eGFR Abnahme bei Patient:innen mit Chronischer Nierenkrankheit

Ein früher Einsatz kann die Dialyse um bis zu 27 Jahre hinauszögern¹



Hypothetische Transformation des chronischen eGFR-Abfalls in Zeit bis zum Nierenversagen, definiert als eGFR 10 ml/min/1,73 m² in der EMPA-KIDNEY-Studie. Anzahl der Hämodialysesitzungen, die potenziell durch das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie durch die Verschreibung von Empagliflozin anstelle von Placebo bei jedem eGFR-Ausgangswert vermieden werden können. Das Modell geht davon aus, dass die Patienten bis zu dem Punkt leben, an dem sie eine Nierenersatztherapie benötigen, und dass sie die Hämodialyse während der gesamten Zeit fortsetzen.

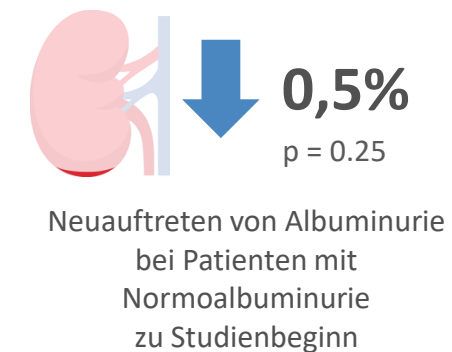
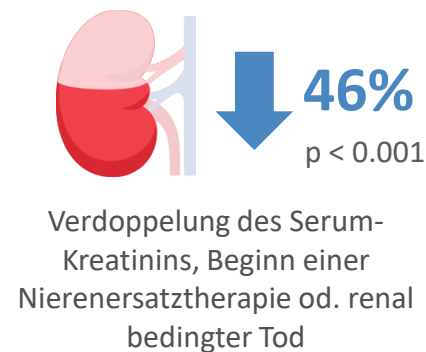
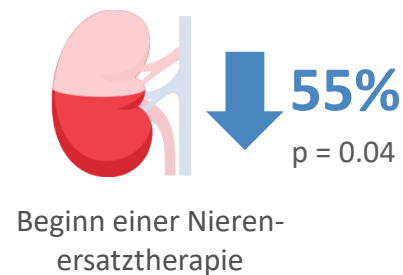
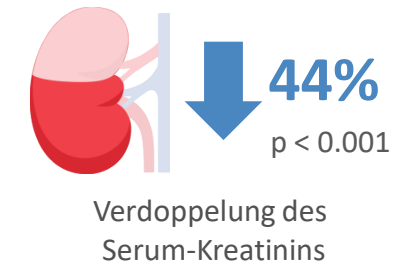
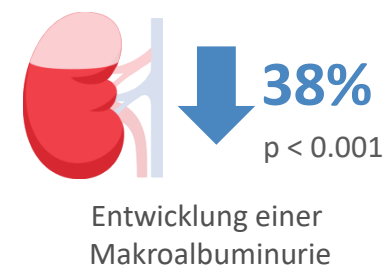
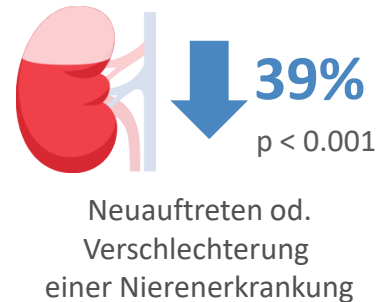
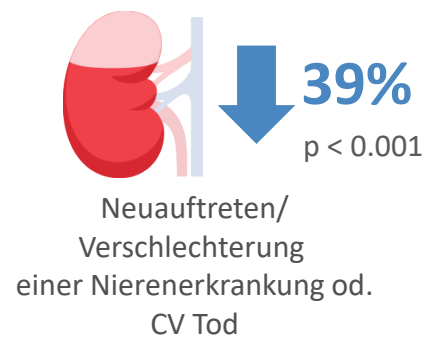
Insgesamt reduzierte Empagliflozin bei Patient:innen mit Chronischer Nierenkrankheit im Vergleich zu Placebo die Progressionsrate um etwa 50%*



Im Vergleich zu Placebo verlangsamt Empagliflozin den Rückgang der Nierenfunktion um **~50%**

* Die mittleren jährlichen Änderungsrate der eGFR von 2 Monaten bis zum letzten Follow-Up ("chronische Steigung") nach Behandlungszuordnung wurden unter Verwendung gemeinsamer Parametermodelle geschätzt
CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate
Modifiziert nach: The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med* 2023;388:117

Signifikante Reduktion von klinisch relevanten renalen Ereignissen mit Empagliflozin in EMPA REG OUTCOME®



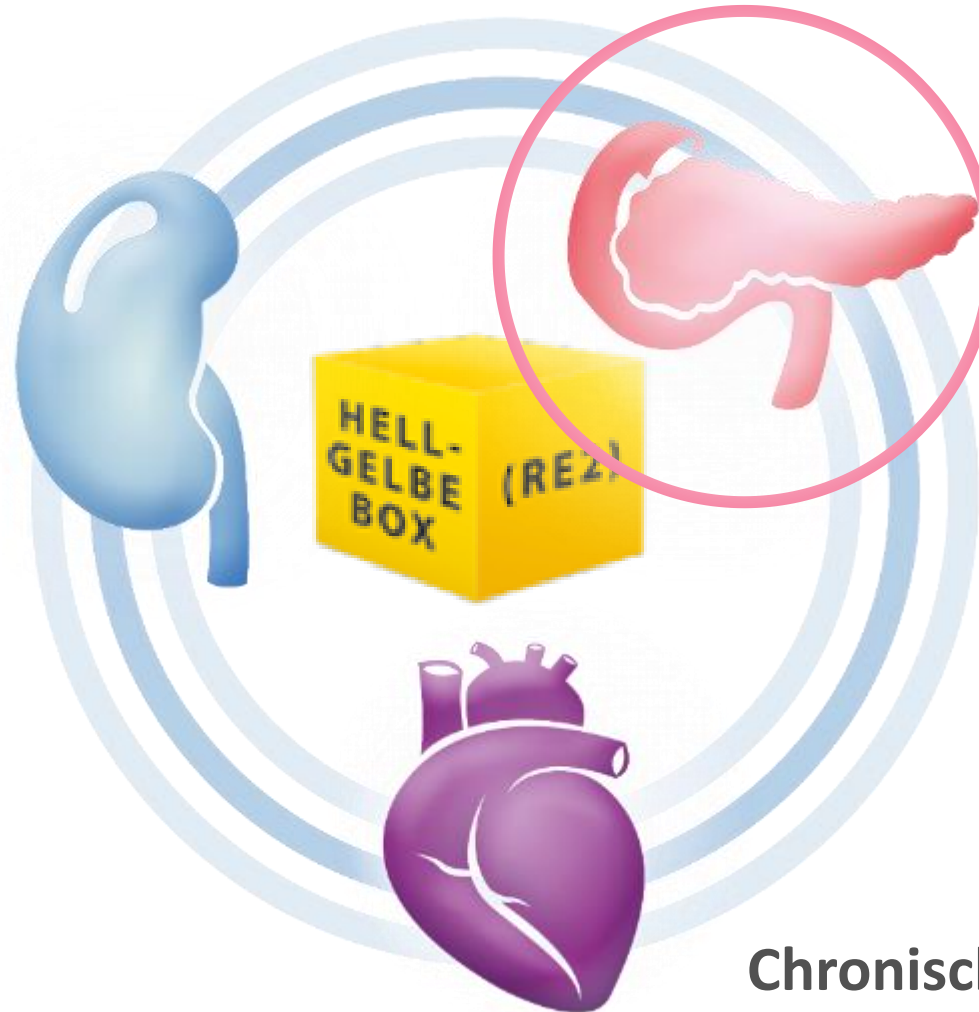
Fazit & Take Home Message



Jardiance® mit dem 3-fach Schutz:

EINFACH und WIRKSAM¹

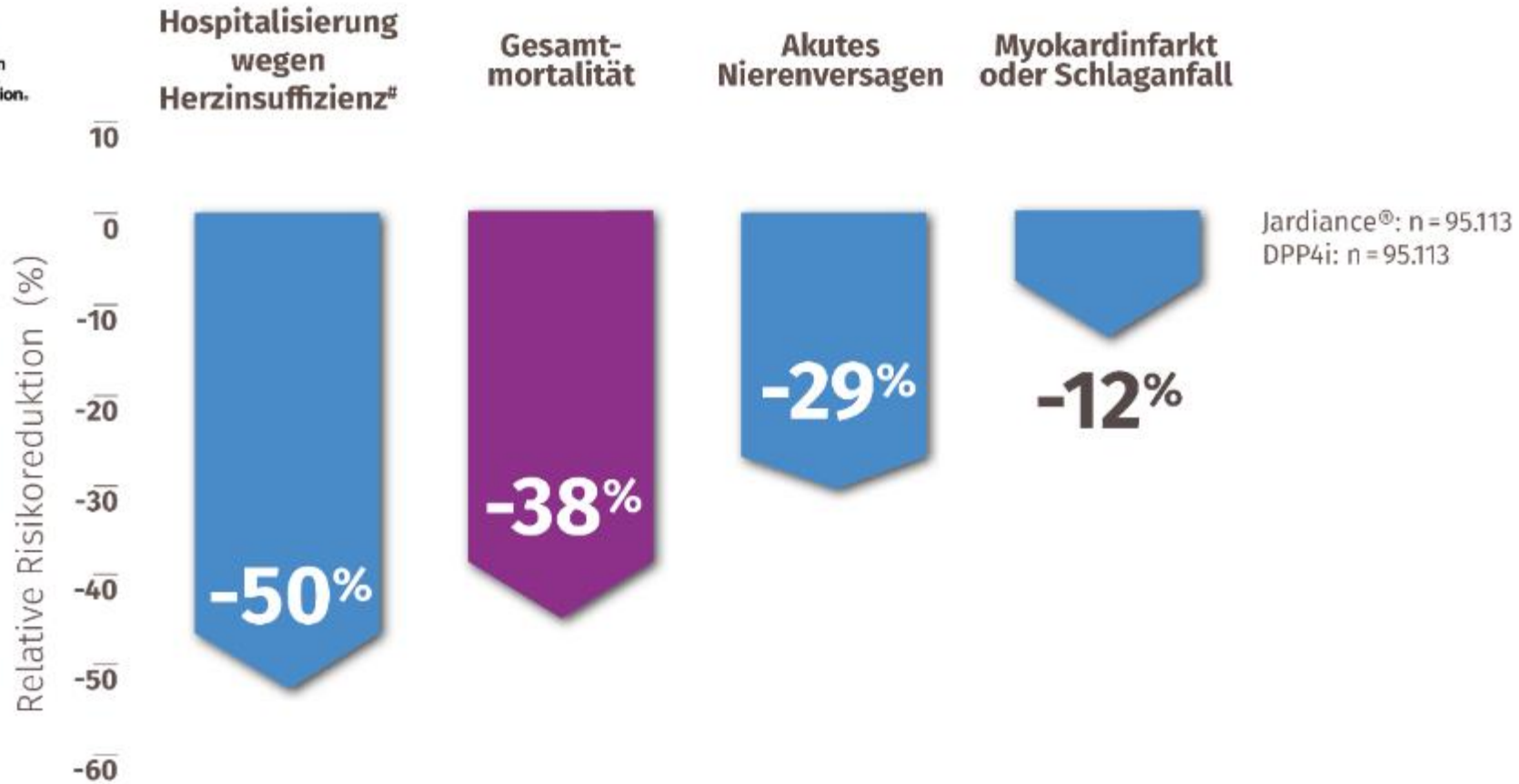
**Chronische
Niereninsuffizienz**



Typ-2 Diabetes

**Chronische
Herzinsuffizienz**

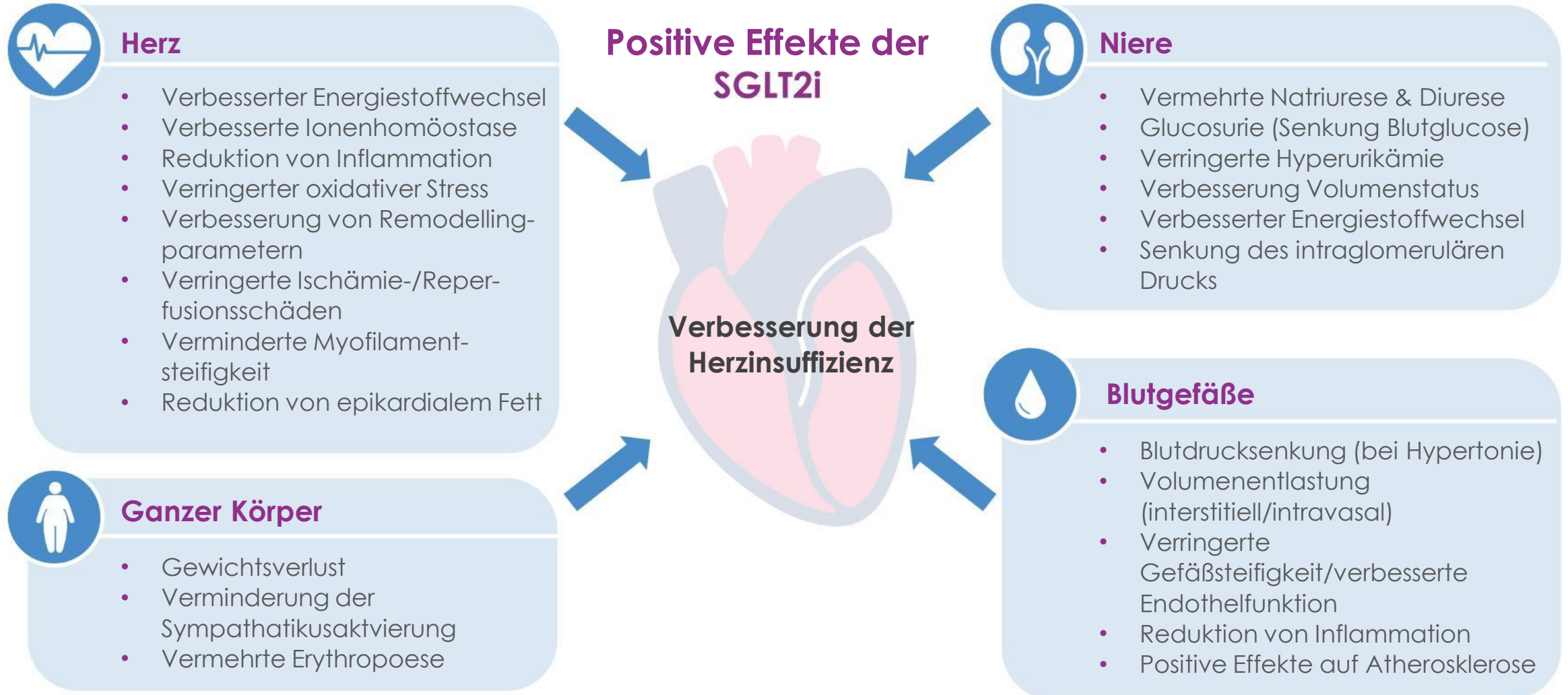
Empagliflozin schützt Herz & Nieren und verlängert das Leben*



Studie aus dem Praxisalltag bestätigt

Htoo PT, et al. Diabetes 2022;71(Supplement_1):179-P (complete analysis presented by Htoo PT at the ADA Scientific Sessions, 2022 in New Orleans, USA).
*US 5 Jahresdaten von T2D Patienten, die erstmals Empagliflozin oder DPP4i erhielten. # Herzinsuffizienz war die Entlassungsdiagnose an erster Stelle

SGLT2i können durch multiple positive Effekte zu einer Verbesserung der Herzinsuffizienz (HFrEF & HFpEF) beitragen



Anwendung von Empagliflozin im klinischen Alltag



1 x täglich



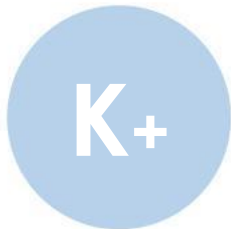
Zu jeder Tageszeit



Unabhängig von den Mahlzeiten



Im Ganzen mit Wasser



keine Elektrolytverschiebungen

(kein erhöhtes Risiko für Hyper- oder Hypokaliämien)



Gute Kombinierbarkeit

(keine Interaktion mit CYP450-, UGT-Isoenzymen, P-gp)

Keine klinisch relevanten Interaktionen mit z.B.: Digoxin, Ramipril, Simvastatin, Diuretika, Metformin



Auch bei geringer eGFR keine klinisch relevante Kumulation

Erstattungskriterien Jardiance 10mg FTBL¹

Bei PatientInnen mit Diabetes Typ II

- Die Behandlung darf erst ab einem HbA1c größer 7 begonnen werden.
- Die Behandlung hat nur als Second-line-Therapie zu erfolgen.
- Kein Einsatz bei einer Kreatinin-Clearance kleiner **30 ml/min** oder eGFR kleiner **30 ml/min/1,73m²**.
- Regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktionsparameter gemäß Fachinformation.
- Regelmäßige HbA1c-Bestimmungen sind durchzuführen.



Bei erwachsenen PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz als Zusatztherapie

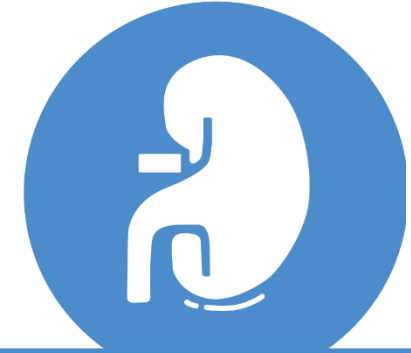
- Wenn die PatientInnen trotz individuell optimierter Standardtherapie mit Medikamenten aus dem Grünen Bereich noch symptomatisch sind (NYHA größer/gleich Klasse II).
- **Therapieeinleitung nur bei etablierter Diagnose der chronischen Herzinsuffizienz.**
- Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen durch KardiologInnen oder InternistInnen mit gültigem Diplom in transthorakaler Echokardiographie oder durch eine entsprechende Fachabteilung bzw. -ambulanz.
- Kein Einsatz bei einer Kreatinin-Clearance kleiner **20 ml/min** oder eGFR kleiner **20 ml/min/1,73m²**.

Jardiance 10mg: Take-Home Messages für die klinische Praxis zur chron. Niereninsuffizienz-Erstattung

- **eGFR von kleiner 90 ml bis 20 ml/min/1,73 m²**
 - als Zusatztherapie zur individuell optimierten Standardtherapie (ACE-Hemmer oder Angiotensin-II Rezeptorblocker)
 - **Hellgelbe Box (RE 2)** – nur Dokumentation notwendig
-
- ✓ Jardiance mit der **breitesten Erstattung innerhalb der Klasse der SGLT2i**
 - ✓ Einfache und frühe Verschreibung von Jardiance **in allen 3 Indikationen: Chron. Niereninsuffizienz, Chron. Herzinsuffizienz, Typ-2-Diabetes – Hellgelbe Box (RE2)**
 - ✓ Noch mehr Patient:innen können mit Jardiance geschützt werden



Jardiance® 10mg – Breiteste Erstattung innerhalb der SGLT2i-Klasse¹



Jardiance® 10mg Empagliflozin	HbA _{1c} > 7% (nach Metformin)	HFrEF / HFmrEF / HFpEF	eGFR < 90-20 ml/min/1,73m ² + ACE-I / AT-II-I
Dapagliflozin	HbA _{1c} > 7% (nach Metformin)	HFrEF	eGFR 75-25 ml/min/1,73m ² + ACE-I / AT-II-I

