

Diplomarbeit

**SGLT2-Inhibitoren und ihr Benefit bei
kardiovaskulären Erkrankungen mit Fokus auf die
chronische Herzinsuffizienz**

eingereicht von

Lukas Schnedl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Otto Loewi Forschungszentrum, Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿ rer.nat. Petra Luschnig

Graz, am 05.09.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 05.09.2024

Lukas Schnedl eh.

Danksagungen

Ich möchte an dieser Stelle einen besonderen Dank an meine engagierte Betreuerin, Frau Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿ rer.nat. Petra Luschnig, aussprechen, die mich während meiner gesamten Diplomarbeit durch ihre fachkundigen Anregungen und Kommentare sowie ihre konstruktiven Verbesserungsvorschläge unterstützt hat und mir stets als hilfreiche Ansprechpartnerin zur Seite stand.

Ein weiteres großes Dankeschön gilt meinen guten Freunden und Studienkollegen aus höheren Semestern, Jakob und Paul, die mich laufend mit wertvollen Lern- und Prüfungstipps versorgt haben und jede Menge guter Ratschläge rund um das Studium parat hatten.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Zunächst bei meinen zwei älteren Brüdern, Michael und Thomas, die zahlreiche aufbauende Gespräche hinsichtlich meines Studiums mit mir geführt haben, jederzeit ein offenes Ohr für meine Anliegen hatten und mir schließlich auch bei der Formatierung meiner Arbeit eine große Stütze waren. Außerdem bei meiner Oma Mathilde, die meine Studienzeit und vor allem meine unterschiedlichsten praktischen Erfahrungen mit regem Interesse verfolgte und bei jedem Besuch gezeigt hat, dass sie sehr stolz auf mich ist. Zu guter Letzt bei meinen geliebten Eltern, Gerhard und Sabine, die mir nicht nur im Rahmen meiner Diplomarbeit, sondern auch über mein Studium hinaus ihre größtmögliche Unterstützung entgegenbrachten, mir mein Studium erst ermöglichten und auf deren aufmunternde, lobende, mitfühlende, motivierende, tröstende, unterstützende sowie verständnisvolle Worte und Taten ich mich immer und insbesondere in den schwersten Zeiten verlassen konnte.

Zusammenfassung

Bei der Herzinsuffizienz (HI) handelt es sich um ein klinisches Syndrom, das aus typischen Symptomen (z.B. Atemnot) besteht, die von (klinischen) Zeichen (z.B. erhöhter Jugularvenendruck) begleitet sein können. Die chronische HI stellt eine äußerst ernstzunehmende Erkrankung dar, die mit einer verringerten Lebensqualität und Lebenserwartung einhergeht, weshalb eine optimale leitliniengerechte (medikamentöse) Therapie für jede*n einzelne*n Patient*in von größter Wichtigkeit ist. Nach den derzeitigen 2021 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz wird für die medikamentöse Therapie der chronischen HI mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF) von Anfang an eine Kombinationstherapie aus einem Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI), einem Beta-Blocker, einem Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) sowie einem Natrium-glucose co-transporter 2 (SGLT2)-Inhibitor empfohlen.

Das Ziel dieser literaturbasierten Diplomarbeit ist es, den Benefit des Einsatzes von SGLT2-Inhibitoren bei kardiovaskulären Erkrankungen mit Fokus auf die Therapie der chronischen HI näher zu beleuchten. Dabei wird besonders auf wegweisende klinische Studien bei Patient*innen mit HFrEF eingegangen, die vor allem im Hinblick auf das Risiko eines kombinierten Endpunkts und zwar eines kardiovaskulären Tods oder einer Verschlechterung der HI bzw. einer Hospitalisierung wegen HI unter einer SGLT2-Hemmer-Therapie zusätzlich zur empfohlenen HI-Standardtherapie im Vergleich zu Placebo ausgewertet werden. Zu diesem Zweck wurden Informationen aus aktuellen Guidelines und medizinischen Fachbüchern herangezogen sowie Datenbanken (PubMed, Google Scholar) genutzt, um nach geeigneter Fachliteratur zu suchen.

SGLT2-Inhibitoren hemmen die Glukose- und Natriumrückresorption im proximalen Nierentubulus und wurden ursprünglich als orale Antidiabetika zur medikamentösen Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) entwickelt und zugelassen. Überraschenderweise zeigten SGLT2-Hemmer in großen klinischen Studien bei T2DM-Patient*innen jedoch vorteilhafte Auswirkungen respektive Benefits in Bezug auf klinisch relevante kardiovaskuläre und renale Outcomes, was zu einer raschen Entwicklung klinischer SGLT2-Inhibitor-Studien bei HI-Patient*innen mit und ohne T2DM führte. Speziell zwei bedeutende klinische Studien bei Patient*innen mit HFrEF, nämlich die "Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure" (DAPA-HF) Studie

und die “Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction” (EMPEROR-Reduced) Studie, demonstrierten eine signifikante Verringerung des kombinierten Risikos eines kardiovaskulären Tods oder einer Verschlechterung der HI bzw. einer Hospitalisierung wegen HI unter der jeweiligen SGLT2-Hemmer-Therapie zusätzlich zur empfohlenen HI-Standardtherapie im Vergleich zu Placebo und zwar unabhängig davon, ob ein T2DM vorlag oder nicht.

Zusätzlich zu ihrer blutzuckersenkenden Wirkung üben SGLT2-Inhibitoren vielfältige metabolische sowie kardio- und nephroprotektive Effekte aus, wobei die genauen Wirkmechanismen, über die eine SGLT2-Hemmer-Behandlung ihre im Rahmen von zahlreichen klinischen Studien gezeigten Benefits bei Patient*innen mit chronischer HI entfaltet, bisher noch nicht gänzlich geklärt und verstanden sind. Angesichts der eindeutigen Beweise für ihren Nutzen gelten SGLT2-Inhibitoren aber mittlerweile als wichtiger Bestandteil des HI-Managements, wenngleich es weiterführender Forschung bedarf, um ihre exakten Wirkmechanismen aufzuklären und schließlich ihr vollständiges therapeutisches Potenzial bei kardiovaskulären Erkrankungen wie der chronischen HI zu erfassen.

Abstract

Heart failure is a clinical syndrome comprising typical symptoms (e.g. shortness of breath), which can go hand in hand with (clinical) signs (e.g. elevated jugular venous pressure). Chronic heart failure is a very serious disease associated with a reduced quality of life and life expectancy, which is why optimal guideline-based (drug) therapy is of utmost importance for every single patient. According to the present 2021 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, an initial combination therapy involving an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor/angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI), a beta-blocker, a mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) and a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor is recommended for the pharmacotherapy of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF).

The aim of this literature-based thesis is to shed further light on the benefit of using SGLT2 inhibitors in cardiovascular diseases with a focus on the treatment of chronic heart failure. Particular emphasis will be given to landmark clinical trials in patients with HFrEF, which are primarily evaluated with regard to the risk of a composite outcome, namely cardiovascular death or worsening heart failure or hospitalization for heart failure under SGLT2 inhibitor therapy in addition to the recommended standard heart failure therapy compared to placebo. For this purpose, information from current guidelines and medical textbooks was consulted and databases (PubMed, Google Scholar) were used to search for suitable specialist literature.

SGLT2 inhibitors suppress the reabsorption of glucose and sodium in the proximal renal tubule and were originally developed and approved as oral antidiabetic drugs for the pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Surprisingly, SGLT2 inhibitors showed beneficial effects on clinically relevant cardiovascular and renal outcomes in large clinical trials among patients with T2DM, resulting in the rapid development of clinical SGLT2 inhibitor trials in patients with heart failure both with and without T2DM. Especially two important clinical trials in patients with HFrEF, namely the “Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure” (DAPA-HF) trial and the “Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction” (EMPEROR-Reduced), demonstrated a significant reduction in the combined risk of cardiovascular death or worsening heart failure or hospitalization for heart failure under the

respective SGLT2 inhibitor therapy in addition to the recommended standard heart failure therapy compared to placebo, regardless of whether T2DM was present or not.

On top of their blood glucose-lowering impact, SGLT2 inhibitors exert various metabolic as well as cardio- and nephroprotective effects, although the exact mechanisms of action underlying the benefits of SGLT2 inhibitor treatment in patients with chronic heart failure, as shown in numerous clinical trials, are not yet entirely clarified and understood. However, given the clear evidence of their benefit, SGLT2 inhibitors are meanwhile considered to be an important part of heart failure management, even though further research is required to elucidate their precise mechanisms of action and ultimately determine their full therapeutic potential in cardiovascular diseases such as chronic heart failure.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	VI
Inhaltsverzeichnis	VIII
Abkürzungen und deren Erklärung	XI
Abbildungsverzeichnis	XIII
Tabellenverzeichnis	XIV
1 Einleitung	1
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Einteilung und Klassifikationen	2
1.3.1 Einteilung nach dem betroffenen Ventrikel	2
1.3.1.1 Rechtsherzinsuffizienz.....	2
1.3.1.2 Linksherzinsuffizienz	3
1.3.2 Einteilung nach dem Herzzeitvolumen	3
1.3.3 Einteilung nach dem zeitlichen Verlauf.....	3
1.3.3.1 Akute Herzinsuffizienz.....	3
1.3.3.2 Chronische Herzinsuffizienz	4
1.3.4 Einteilung nach dem Zustand der Kompensation	4
1.3.5 Einteilung nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF).....	4
1.3.5.1 Heart failure with reduced (left ventricular) ejection fraction (HFrEF)	5
1.3.5.2 Heart failure with mildly reduced (left ventricular) ejection fraction (HFmrEF).....	6
1.3.5.3 Heart failure with preserved (left ventricular) ejection fraction (HFpEF).....	7
1.3.6 Einteilung nach dem Schweregrad	8
1.3.6.1 New York Heart Association (NYHA) functional classification	8
1.3.6.2 American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA) Stages of HF	9

1.4 Ätiopathogenese und Pathophysiologie	10
1.5 Kompensationsmechanismen	12
1.5.1 Aktivierung des Sympatho-adrenergen Systems (SAS).....	12
1.5.2 Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS).....	14
1.5.3 Freisetzung von Vasopressin.....	15
1.5.4 Folgen der Kompensationsmechanismen inkl. kardiovaskulärer Umbau....	15
1.5.5 Freisetzung von natriuretischen Peptiden (ANP, BNP).....	16
1.5.6 Hypertrophie des Herzens	17
1.6 Symptome und (klinische) Zeichen	18
1.7 Komplikationen der chronischen Herzinsuffizienz.....	19
1.8 Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz.....	20
1.8.1 Anamnese	20
1.8.2 Klinische Untersuchung	20
1.8.3 Diagnostische Tests bzw. Untersuchungen.....	21
1.8.3.1 Elektrokardiogramm (EKG).....	21
1.8.3.2 Labor.....	21
1.8.3.3 Echokardiographie.....	23
1.8.3.4 Thorax-Röntgen.....	23
1.8.4 Spezielle diagnostische Tests bzw. Untersuchungen	24
1.9 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.....	25
1.9.1 Therapieziele, Therapieauswahl und -indikation	25
1.9.2 Behandlungsmöglichkeiten	26
1.9.2.1 Kausale Therapie	27
1.9.2.2 Nicht-Medikamentöse Therapie	27
1.9.2.3 Medikamentöse Therapie	28
1.9.2.3.1 Ansatzpunkte und Ziele der medikamentösen Therapie.....	28
1.9.2.3.2 Medikamentöse Therapie für Patient*innen mit HFrEF	29
1.9.2.4 Management bzw. Therapie von Patient*innen mit HFrEF	29
1.9.2.5 Management bzw. Therapie von Patient*innen mit HFmrEF respektive HFpEF	30

2	Material und Methoden	32
3	Ergebnisse	34
3.1	<i>SGLT2-Inhibitoren</i>	34
3.1.1	Ansatzpunkte und Wirkmechanismen.....	34
3.1.2	Kardio- und nephroprotektive Benefits bzw. Effekte	38
3.1.2.1	Kardio-Renale-Achse	39
3.1.2.2	Diuretische, natriuretische und urikosurische Wirkung	42
3.1.2.3	Induktion von Autophagie.....	45
3.1.2.4	Stimulierung der Erythropoetinsynthese	46
3.1.2.5	Modulierung des SNS.....	47
3.1.2.6	Inhibierung von Natrium-Wasserstoff Austauschern	48
3.1.2.7	Weitere potenzielle kardioprotektive Wirkmechanismen.....	49
3.1.3	Anwendungsgebiete, Dosierungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen.....	50
3.2	<i>Wegweisende klinische Studien zur SGLT2-Inhibitor-Therapie bei Patient*innen mit chronischer HI und einer LVEF von ≤ 40 %</i>	51
3.2.1	DAPA-HF Studie	52
3.2.2	EMPEROR-Reduced Studie	55
4	Diskussion.....	59
	Literaturverzeichnis.....	64

Abkürzungen und deren Erklärung

ACCF.....	American College of Cardiology Foundation
ACE.....	Angiotensin Converting Enzyme
ADH.....	Antidiuretisches Hormon
AHA.....	American Heart Association
ALT.....	Alanin-Aminotransferase
AMPK.....	Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase
ANP.....	Atrial Natriuretic Peptide
ARB.....	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARNI.....	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
AST.....	Aspartat-Aminotransferase
ATP.....	Adenosintriphosphat
AV-Block.....	Atrio-Ventrikulärer-Block
BNP.....	Brain Natriuretic Peptide
CKD.....	Chronic Kidney Disease
COPD.....	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP.....	C-reaktives Protein
CRT.....	Kardiale Resynchronisationstherapie
DM.....	Diabetes mellitus
EDV.....	Enddiastolisches Ventrikelvolumen
EF.....	Ejektionsfraktion
eGFR.....	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG.....	Elektrokardiogramm
EMA.....	European Medicines Agency
ESC.....	European Society of Cardiology
f.....	Herzfrequenz
GGT.....	Gamma-Glutamyltransferase
HbA1c.....	glykiertes Hämoglobin
HFmrEF.....	Heart failure with mildly reduced ejection fraction
HFpEF.....	Heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF.....	Heart failure with reduced ejection fraction
HI.....	Herzinsuffizienz
HIF-1 α	Hypoxie-induzierter Faktor-1 α

HIF-2 α	Hypoxie-induzierter Faktor-2 α
HKE	Herzklappenerkrankung
HR.....	Hazard Ratio
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KCCQ.....	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI.....	Konfidenzintervall
LSB.....	Linksschenkelblock
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRA.....	Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonist
NHE1	Natrium-Wasserstoff Austausch 1
NHE3.....	Natrium-Wasserstoff Austausch 3
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminal-proBNP
NVL.....	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA.....	New York Heart Association
OMT	Optimale Medikamentöse Therapie
OR.....	Odds Ratio
PAE.....	Pulmonalarterienembolie
PGI ₂	Prostazyklin
QRS	Q-Zacke, R-Zacke und S-Zacke im EKG
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SAS.....	Sympatho-adrenerges System
SGLT1	Sodium-glucose co-transporter 1
SGLT2.....	Sodium-glucose co-transporter 2
SIRT1	Sirtuin 1
SNS.....	Sympathisches Nervensystem
SV.....	Schlagvolumen
T1DM.....	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM.....	Typ-2-Diabetes mellitus
TSH.....	Thyroidea-stimulierendes Hormon
URAT1	Urat Transporter 1

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf eine chronische Herzinsuffizienz modifiziert nach (1,4). Created with BioRender.com	24
Abbildung 2: Management von Patient*innen mit HFrEF modifiziert nach (1). Empfehlungsgrad-Farbcode: Grün = Empfehlungsgrad I; Gelb = Empfehlungsgrad IIa. Created with BioRender.com	30
Abbildung 3: Management von Patient*innen mit HFmrEF respektive HFpEF modifiziert nach (36). Empfehlungsgrad-Farbcode: Grün = Empfehlungsgrad I; Orange = Empfehlungsgrad IIb. Created with BioRender.com	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Herzinsuffizienz nach der LVEF modifiziert nach (1).....	8
Tabelle 2: Einteilung der Herzinsuffizienz nach dem Schweregrad bzw. der NYHA-Klassifikation modifiziert nach (1).....	9
Tabelle 3: Einteilung der Herzinsuffizienz nach dem Schweregrad bzw. der ACCF/AHA-Klassifikation modifiziert nach (24).....	10
Tabelle 4: Ätiopathogenese und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz modifiziert nach (7).	11
Tabelle 5: Behandlungsmöglichkeiten der chronischen Herzinsuffizienz modifiziert nach (4).	26

1 Einleitung

1.1 Definition

Im Laufe der Jahre hat sich das Wissen über die Herzinsuffizienz (HI) stetig weiterentwickelt und demzufolge unterliegt auch ihre Definition einem ständigen Wandel und wurde oftmals adaptiert. Die treffendste Beschreibung wurde, meiner Meinung nach, von den 2021 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz formuliert: demnach ist Herzinsuffizienz *“not a single pathological diagnosis, but a clinical syndrome consisting of cardinal symptoms (e.g. breathlessness, ankle swelling, and fatigue) that may be accompanied by signs (e.g. elevated jugular venous pressure, pulmonary crackles, and peripheral oedema)”* (1).

Folglich handelt es sich bei der HI nicht um eine Diagnose bzw. Erkrankung im engeren Sinne, sondern um ein klinisches Syndrom, welches aus typischen Symptomen (z.B. Atemnot, Knöchelschwellung und Müdigkeit/Schwäche) besteht, die von (klinischen) Zeichen (z.B. erhöhter Jugularvenendruck, pulmonale Rasselgeräusche und periphere Ödeme) begleitet sein können (1–3).

Die HI wird durch eine strukturelle und/oder funktionelle Abnormalität des Herzens (= kardiale Dysfunktion) verursacht, die zu gesteigerten intrakardialen Drücken und/oder einer unzureichenden Auswurfleistung des Herzens (einem unzureichenden Herzzeitvolumen) in Ruhe und/oder bei Belastung führt (1,4,5).

Pathophysiologisch liegt eine HI vor, wenn das Herz unfähig ist, einen stabilen Metabolismus aufrechtzuerhalten, da es nicht genug Blut respektive Sauerstoff für den Organismus zur Verfügung stellen kann (4).

1.2 Epidemiologie

Generell ist die Häufigkeit (Prävalenz) der HI vom Lebensalter abhängig (2,5). Etwa 2 % der Erwachsenen der westlichen Bevölkerung leiden an einer HI (2,3,5). Ferner wird die Anzahl der Menschen, die von einer HI betroffen sind, infolge des steigenden Alters der Bevölkerung und der gesteigerten Überlebensraten beispielsweise bei Erkrankungen der Herzklappen, der Herzmuskulatur oder nach einem Myokardinfarkt, voraussichtlich noch weiter zunehmen (4).

Je nach Vorhandensein von Risikofaktoren kann die Prognose durchaus unterschiedlich und individuell sein. Im Mittel geht man von einer 5-Jahresmortalität von 50 % aus (3,5). Die

chronische HI hat bisweilen eine ungünstigere Prognose als einige bösartige Tumore und stellt in Deutschland mittlerweile die dritthäufigste Todesursache dar. Demnach ist die chronische HI eine äußerst ernstzunehmende Erkrankung, die sowohl mit einer verringerten Lebensqualität als auch Lebenserwartung einhergeht (3,5).

Folglich ist eine optimale leitliniengerechte (medikamentöse) Therapie für jede*n einzelne*n Patient*in von größter Wichtigkeit.

1.3 Einteilung und Klassifikationen

Mittlerweile existieren zahlreiche Möglichkeiten die HI einzuteilen, mitunter nach dem betroffenen Ventrikel, dem Herzzeitvolumen, dem zeitlichen Verlauf, dem Zustand der Kompensation, der linksventrikulären Ejektionsfraktion und dem Schweregrad (1,4–6).

Im Folgenden werden diese verschiedenen Formen näher erklärt.

1.3.1 Einteilung nach dem betroffenen Ventrikel

In Abhängigkeit davon, welche Herzkammer vorwiegend betroffen ist, differenziert man zwischen Rechts- oder Linksherzinsuffizienz. Diese Entitäten können somit sowohl isoliert oder aber häufig auch kombiniert vorliegen. Sind jedoch beide Ventrikel (gleichzeitig) betroffen, spricht man von einer Globalherzinsuffizienz (2,5–7). Hierbei können also sowohl Symptome einer Rechts-, als auch einer Linksherzinsuffizienz bestehen. Die Globalherzinsuffizienz bildet oft das finale Stadium einer chronischen Linksherzinsuffizienz (6).

1.3.1.1 Rechtsherzinsuffizienz

Die Rechtsherzinsuffizienz bzw. deren Symptomatik ist in der Regel die Folge einer bestehenden Linksherzinsuffizienz, bei der sich das Blut bei Versagen kompensatorischer Mechanismen konsekutiv in die rechte Kammer und den rechten Vorhof zurückstaut. Ein gesteigerter pulmonaler Gefäßwiderstand, z.B. im Rahmen einer Pulmonalarterienembolie (PAE), einer pulmonal-arteriellen Hypertonie oder eines Cor Pulmonale, kann ebenso wie ein Rechtsherzinfarkt, ein Shunt-Vitium oder eine Herzklappenerkrankung (HKE), Ursache einer relativ selten vorkommenden isolierten Rechtsherzinsuffizienz sein (5,7,8).

Bei einer Rechtsherzinsuffizienz kommt es in der Regel zu einem Rückstau von Blut in den Körperkreislauf (9).

1.3.1.2 Linksherzinsuffizienz

Weitaus häufiger als die rechte ist jedoch die linke Herzkammer von einer HI betroffen. Myokardiale Erkrankungen des linken Ventrikels, wie z.B. ein Herzinfarkt oder eine Kardiomyopathie, können ebenso wie eine Aortenisthmusstenose, Erkrankungen der Herzklappen oder eine arterielle Hypertonie zu einer Linksherzinsuffizienz führen (7,10). Eine Linksherzinsuffizienz hat gewöhnlich einen Rückstau von Blut in den Lungenkreislauf zur Folge (9).

1.3.2 Einteilung nach dem Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen (HZV) ist das Produkt aus dem Schlagvolumen (SV) und der Herzfrequenz (f) und kann anhand der folgenden Formel bestimmt werden: $\text{HZV} = \text{SV} \times f$ (10).

Es kann zwischen einem High-Output-Failure und einem Low-Output-Failure unterschieden werden (5,6).

Zu einem High-Output-Failure kann es etwa bei einer Schilddrüsenüberfunktion oder einer Anämie kommen. Obwohl in diesem Fall sogar ein erhöhtes HZV vorliegt, können Gewebe und Organe aufgrund eines abnorm vermehrten Blut- bzw. Sauerstoffbedarfs nur unzureichend mit Blut respektive Sauerstoff versorgt werden (2,4,5,7).

Bei einem Low-Output-Failure, z.B. aufgrund einer Kontraktionsstörung, ist das HZV hingegen vermindert (2,5–7).

1.3.3 Einteilung nach dem zeitlichen Verlauf

Eine andere gängige Einteilung der HI erfolgt nach ihrem zeitlichen Verlauf. So wird die HI in der Regel in zwei Formen unterteilt, die akute und die chronische HI (1,4,5,8).

Während sich die akute Form binnen Minuten, Stunden oder Tagen, z.B. nach einem plötzlichen Ereignis wie einem Myokardinfarkt oder einer kardialen Arrhythmie manifestiert, entwickelt sich die chronische Form über Monate oder Jahre (4,8).

1.3.3.1 Akute Herzinsuffizienz

Die akute Herzinsuffizienz bezeichnet das schnelle oder allmähliche Auftreten von Symptomen und/oder Zeichen einer HI, die so schwerwiegend sind, dass dringend medizinische Hilfe in Anspruch genommen werden muss. Diese Patient*innen benötigen eine umgehende Abklärung (meist im Krankenhaus), mit anschließender Einleitung oder Intensivierung der bzw. ihrer bisherigen Behandlung (1).

Die akute HI zählt zu den führenden Ursachen für Krankenhausaufenthalte bei älteren Menschen und geht ferner mit einer hohen Rehospitalisierungs- und Sterblichkeitsrate einher (1).

Bei einer akuten HI kann es sich um die erste Manifestation einer HI (de novo bzw. new onset Herzinsuffizienz) handeln oder sie kann, was häufiger der Fall ist, auf eine akute Verschlechterung einer bestehenden chronischen HI (akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz = akute Dekompensation) zurückzuführen sein (1,4,5).

1.3.3.2 Chronische Herzinsuffizienz

Eine chronische Herzinsuffizienz liegt vor, wenn die Diagnose einer HI bereits gestellt wurde oder bei Personen, bei denen die Symptome erst allmählich auftreten (1).

Wie schon in Abschnitt 1.3.3.1 erwähnt, kann sich eine chronische HI entweder langsam oder aber auch plötzlich verschlechtern, man spricht dann von einer dekompensierten Herzinsuffizienz. Diese kann in der Folge eine Krankenseinweisung nach sich ziehen (1).

In Abhängigkeit von der Ursache der HI ist es möglich, dass sich Patient*innen auch vollständig erholen. Eine (virale) Myokarditis, eine alkoholinduzierte Kardiomyopathie, eine peripartale Kardiomyopathie oder eine Tako-Tsubo Kardiomyopathie könnten hierfür als mögliche Ursachen genannt werden (1,5). In der Mehrzahl der Fälle verläuft eine chronische HI aufgrund irreversibler Beeinträchtigungen des Herzens durch verursachende Erkrankungen jedoch progredient (5).

1.3.4 Einteilung nach dem Zustand der Kompensation

Falls eine objektivierbare Pumpfunktionsstörung des Herzens vorliegt, diese allerdings asymptomatisch ist bzw. maximal mit einer leichten Einschränkung der Leistungsfähigkeit einhergeht, spricht man von einer kompensierten Herzinsuffizienz (6,7).

Davon zu unterscheiden ist die, durch Symptome bzw. eine deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit gekennzeichnete dekompensierte Herzinsuffizienz (6,7).

1.3.5 Einteilung nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Zum besseren Verständnis ist es notwendig, vorab einige Begrifflichkeiten und Formeln näher zu erklären.

Die Ejektionsfraktion (EF) bekommt man als Ergebnis, wenn man das Schlagvolumen (SV) durch das enddiastolische Ventrikelvolumen (EDV) dividiert. Um die Ejektionsfraktion (=

Auswurffraktion) als Prozentwert darzustellen, muss dieser Quotient noch mit 100 multipliziert werden. Mathematisch lässt sich die EF also mithilfe der nachstehenden Formel berechnen: $EF (\%) = SV/EDV \times 100$ (5,11–13).

Als Auswurffraktion wird folglich der prozentuelle Anteil des während der Systole ausgeworfenen Ventrikelvolumens bezeichnet (12,13). Bei Werten von $\geq 50\%$ spricht man von einer normalen Ejektionsfraktion, während bei einer schweren Herzinsuffizienz durchaus Werte von $< 25\%$ möglich sind (5,11–13). Die EF ist somit ein bedeutender Indikator zur Einschätzung der kardialen Leistungsfähigkeit (13).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wird für gewöhnlich mittels Echokardiographie bestimmt. Eine kardiale Magnetresonanztomographie oder seltener nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden können eingesetzt werden, wenn eine Beurteilung mittels Echokardiographie nicht möglich ist (1). Basierend auf den Grenzwerten für die LVEF werden oftmals die Ein- und Ausschlusskriterien therapeutischer Studien zur HI festgelegt und es beruhen auch zahlreiche Therapieempfehlungen auf diesen Werten. Aus diesem Grund ist die Klassifikation nach der linksventrikulären Auswurffraktion von großer Bedeutung für die Behandlung der HI (4,5).

Anhand der LVEF-Messung wird die HI traditionellerweise in verschiedene Phänotypen eingeteilt, welche in den folgenden Unterabschnitten genauer beschrieben werden (1).

1.3.5.1 Heart failure with reduced (left ventricular) ejection fraction (HFrEF)

Eine Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF) liegt vor, wenn die LVEF $\leq 40\%$ ist und Symptome und/oder Zeichen einer HI vorhanden sind. Es besteht also eine signifikante Reduzierung der linksventrikulären systolischen Funktion (1,4).

Eine solche systolische Dysfunktion ist durch eine verringerte Kontraktilität des linken, rechten oder beider Ventrikel charakterisiert. Die Störung der Kontraktion kann entweder Teile (regional) oder den gesamten Herzmuskel (global) betreffen (4,7,10). Zusätzlich kann der regelrechte Ablauf der systolischen Austreibungsphase und damit die Entleerung der Herzkammer beeinträchtigt sein (10,13).

Als Folge der systolischen Dysfunktion kommt es zu einer Abnahme des SVs und einer Zunahme des EDVs, woraus sich eine Reduktion der LVEF ergibt (7,10).

Die HFrEF wurde früher als systolische Herzinsuffizienz bezeichnet. Allerdings weisen die meisten Patient*innen mit HFrEF auch eine diastolische Dysfunktion auf. Aus diesem Grund

wird die Bezeichnung einer reduzierten oder erhaltenen linksventrikulären Ejektionsfraktion der Bezeichnung einer reduzierten oder erhaltenen systolischen Funktion vorgezogen (11). Speziell für die HF_rEF ist die klassische pathogenetische Abfolge, beginnend mit Bluthochdruck, welcher zu einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und in weiterer Folge zu einem Herzinfarkt führen und in einer HI resultieren kann, gültig. Aufgrund der Verbesserung der Therapie von Myokardinfarkten ist die Inzidenz von HF_rEF in Industrieländern tendenziell rückläufig (5).

1.3.5.2 Heart failure with mildly reduced (left ventricular) ejection fraction (HF_{mr}EF)

Eine Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HF_{mr}EF) liegt vor, wenn die LVEF zwischen 41 % und 49 % ist und Symptome und/oder Zeichen einer HI vorhanden sind. Es besteht also eine leichte Reduzierung der linksventrikulären systolischen Funktion (1,4,6).

Das Vorhandensein von Beweisen einer strukturellen Herzerkrankung (z.B. die echokardiographische Messung einer beeinträchtigten Füllung des linken Ventrikels, eine Hypertrophie des linken Ventrikels oder eine Vergrößerung des linken Atriums) und eine Erhöhung der natriuretischen Peptide (BNP $35 \geq$ pg/ml oder NT-proBNP \geq 125 pg/ml) sind, wenn es Gewissheit über die Messung der LVEF gibt, für die Diagnose nicht zwingend erforderlich, machen die Diagnose aber wahrscheinlicher (1).

Patient*innen mit HF_{mr}EF haben höchstwahrscheinlich in erster Linie eine leichte systolische Dysfunktion, jedoch mit Merkmalen einer diastolischen Dysfunktion (11).

In früheren ESC Guidelines wurde eine sogenannte Grauzone zwischen HF_rEF und HF_pEF anerkannt, mit einer LVEF im Bereich von 40 % und 49 %, die daraufhin als “heart failure with mid-range ejection fraction” (HF_{mr}EF) definiert wurde (11,14). Retrospektive Analysen von randomisierten kontrollierten Studien bei HF_rEF oder HF_pEF, die Patient*innen mit Ejektionsfraktionen im Bereich von 40 % bis 50 % einbezogen haben, weisen darauf hin, dass diese von ähnlichen Therapien profitieren können, wie Patient*innen mit einer LVEF von \leq 40 % (1,15–20). Dies unterstützt die Umbenennung der HF_{mr}EF von “heart failure with mid-range ejection fraction” in “heart failure with mildly reduced ejection fraction” (1,21).

Die Mortalität ambulanter Patient*innen mit HF_{mr}EF ähnelt dabei eher jener bei Patient*innen mit HF_pEF und ist geringer als bei Patient*innen mit HF_rEF (1).

1.3.5.3 Heart failure with preserved (left ventricular) ejection fraction (HFpEF)

Eine Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) liegt vor, wenn die LVEF $\geq 50\%$ ist und bei Personen mit Symptomen und/oder Zeichen einer HI, mit Beweisen von strukturellen und/oder funktionellen Anomalien des Herzens und/oder erhöhten natriuretischen Peptiden (1,4).

Als Zeichen eines erhöhten Füllungsdrucks weisen Patient*innen mit erhaltener LVEF häufig eine Zunahme der Wanddicke der linken Kammer und/oder eine Vergrößerung des linken Vorhofs auf (11). Meist gibt es zusätzliche Hinweise auf eine beeinträchtigte Füllung der linken Kammer während der Diastole, die als diastolische Dysfunktion bezeichnet wird (5,8,11).

Als Folge der diastolischen Dysfunktion kommt es zu einer Abnahme des EDVs und des SVs, während die LVEF annähernd normal bleibt ($\geq 50\%$) oder gegebenenfalls zunimmt, damit das HZV auch bei unzureichender Füllung der Herzkammer erhalten bleibt. Falls die linksventrikuläre Füllung jedoch beträchtlich verringert ist, kann es dennoch zu einer Abnahme des HZV kommen (10,22).

Diese Störung der linksventrikulären diastolischen Funktion wird als die zugrundeliegende pathophysiologische Abnormalität bzw. als die wahrscheinliche Ursache der HI bei Patient*innen mit HFpEF angesehen, weshalb ihre Erfassung eine wichtige Rolle bei der Diagnose einer HFpEF spielt (6,11). Daraus hat sich der Begriff der diastolischen Herzinsuffizienz entwickelt, da die systolische Pumpfunktion weitgehend erhalten bleibt (5,11). Dennoch wurden bei Patient*innen mit HFpEF leichte Anomalien der systolischen Funktion nachgewiesen (4,11). Die vielfältigen pathophysiologischen Mechanismen der HFpEF sind bisher allerdings nicht vollends geklärt (3,4).

Folglich ist eine HFpEF mitunter schwieriger zu diagnostizieren als eine HFrEF (11). Eine beeinträchtigte Füllung des linken Ventrikels lässt sich mittels Echokardiographie oder im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung darstellen (6).

Von der HFmrEF und HFrEF unterscheidet sich die HFpEF dadurch, dass die betroffenen Personen häufiger weiblich und älter sind. Bei Patient*innen mit HFpEF sind nicht-kardiovaskuläre Komorbiditäten (Begleiterkrankungen), Vorhofflimmern und chronisches Nierenversagen verbreiteter als bei denen mit HFrEF (1,23). Adipositas, Bluthochdruck und Diabetes mellitus (DM) scheinen im Zusammenhang mit der HFpEF ebenfalls von zentraler Bedeutung zu sein (3–5). Die adäquate Therapie von Komorbiditäten spielt bei Patient*innen mit HFpEF eine wesentliche Rolle, da man davon ausgeht, dass verschiedene,

mit diesen Komorbiditäten assoziierte Prozesse (z.B. Entzündungen, mikrovaskuläre Dysfunktionen und Schädigungen des Herzmuskels) die HFpEF maßgeblich bedingen (4). Sowohl eine HFmrEF als auch eine HFpEF kann mitunter in eine HFrEF übergehen. Demnach handelt es sich bei diesen genannten Entitäten nicht um separate Erkrankungen, auch wenn ihre ursächlichen Faktoren durchaus verschieden sein können. Die Inzidenz der HFpEF ist zunehmend, sodass diese mittlerweile öfter vorkommt als die HFrEF (5).

Folgende Tabelle soll das eben Beschriebene noch einmal kompakt zusammenfassen:

HFrEF (Heart failure with reduced ejection fraction)	HFmrEF (Heart failure with mildly reduced ejection fraction)	HFpEF (Heart failure with preserved ejection fraction)
LVEF \leq 40 %	LVEF zwischen 41 % und 49 %	LVEF \geq 50 %
Symptome und/oder Zeichen einer HI	Symptome und/oder Zeichen einer HI	Symptome und/oder Zeichen einer HI
		Beweise struktureller und/oder funktioneller Anomalien des Herzens und/oder erhöhte natriuretische Peptide

Tabelle 1: Einteilung der Herzinsuffizienz nach der LVEF modifiziert nach (1).

1.3.6 Einteilung nach dem Schweregrad

Eine weitere Möglichkeit die HI einzuteilen, ist nach ihrem Schweregrad. Vor diesem Hintergrund sollen zwei verschiedene Klassifikationssysteme näher beleuchtet werden (1,4).

1.3.6.1 New York Heart Association (NYHA) functional classification

Von den unterschiedlichen Systemen zur Beschreibung des Schweregrads der HI konnte sich vor allem das Klassifikationssystem der New York Heart Association (NYHA), welches eine Einteilung in vier Stadien vorsieht, etablieren (1,2,4). Die NYHA-Klassifikation basiert einzig und allein auf den Symptomen respektive der Leistungsfähigkeit der Patient*innen (1,4). Aus diesem Grund kann es, in Abhängigkeit von einer etwaigen erfolgreichen Behandlung oder einem Fortschreiten der Erkrankung, auch zu Stadienwechseln kommen (4).

Ebenso wie die Einteilung nach der LVEF ist auch die NYHA-Klassifikation von therapeutischer Bedeutung. Die NYHA-Stadien werden ferner regelmäßig als Einschlusskriterien für Patient*innen in Studien herangezogen und dienen häufig als Grundlage der Aussagen klinischer Studien zum Thema HI (4,5).

Oftmals besteht jedoch lediglich eine schwache Korrelation zwischen dem Schweregrad der geschilderten Symptome und der mittels Echokardiographie bestimmten LVEF (4,6).

Anhand dieser Tabelle soll die NYHA-Klassifikation ausführlicher erläutert werden:

NYHA-Stadium	Beschreibung
I	Keine Einschränkung der Leistungsfähigkeit. Gewöhnliche körperliche Aktivität führt nicht zu übermäßiger Atemnot, Herzklopfen oder Müdigkeit/Schwäche.
II	Leichte Einschränkung der Leistungsfähigkeit. Gewöhnliche körperliche Aktivität führt zu übermäßiger Atemnot, Herzklopfen oder Müdigkeit/Schwäche.
III	Deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit. Geringe körperliche Aktivität führt zu übermäßiger Atemnot, Herzklopfen oder Müdigkeit/Schwäche.
IV	Unfähigkeit, jegliche körperliche Aktivität ohne Unbehagen auszuüben. Bei jeglicher körperlicher Aktivität verstärkt sich das Unbehagen. Symptome können im Ruhezustand vorhanden sein.

Tabelle 2: Einteilung der Herzinsuffizienz nach dem Schweregrad bzw. der NYHA-Klassifikation modifiziert nach (1).

1.3.6.2 American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA) Stages of HF

Die American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA)-Klassifikation stellt die Entwicklung und das Fortschreiten der HI in den Vordergrund (24).

Rasche Stadienwechsel sind somit, anders als bei der NYHA-Klassifikation, nicht möglich (4). Die Einteilung erfolgt hier ebenfalls in vier Stadien, die zur Beschreibung von Einzelpersonen und Bevölkerungsgruppen herangezogen werden kann (24).

Insbesondere in den US-amerikanischen Leitlinien bildet die ACCF/AHA-Klassifikation die Grundlage für Empfehlungen entsprechend den verschiedenen Stadien (4,24).

Mithilfe dieser Tabelle soll die ACCF/AHA-Klassifikation genauer beschrieben werden:

ACCF/AHA-Stadium	Beschreibung
A	Hohes Risiko für eine Herzinsuffizienz, jedoch keine strukturelle Herzerkrankung oder Symptome einer Herzinsuffizienz.
B	Strukturelle Herzerkrankung, jedoch keine Symptome oder Zeichen einer Herzinsuffizienz.
C	Strukturelle Herzerkrankung mit aktuellen oder vorangegangenen Symptomen einer Herzinsuffizienz.
D	Refraktäre Herzinsuffizienz, die besondere Behandlungsmaßnahmen erfordert.

Tabelle 3: Einteilung der Herzinsuffizienz nach dem Schweregrad bzw. der ACCF/AHA-Klassifikation modifiziert nach (24).

1.4 Ätiopathogenese und Pathophysiologie

Bei der HI handelt es sich um ein klinisches Syndrom, welches den gemeinsamen Endpunkt verschiedener Herzerkrankungen darstellt und durch eine Reihe unterschiedlicher Mechanismen verursacht werden kann (1,13).

Bis heute hat sich jedoch kein universell gültiges Klassifizierungssystem für die Ursachen sowie kein einheitliches pathophysiologisches Erklärungsmodell der (chronischen) HI etabliert (4,11). Dennoch sind inzwischen eine Reihe pathophysiologischer Prozesse und Zusammenhänge bekannt, die die Entwicklung einer HI maßgeblich beeinflussen (4). Außerdem ist zu sagen, dass die Ätiologie der HI je nach geographischer Lage sehr variabel ist (1).

Für die Entstehung einer HI stellen arterielle Hypertonie, KHK und die Kombination dieser Erkrankungen die mit Abstand häufigsten Ursachen in westlichen Ländern dar. Gemeinsam machen sie etwa 70 % bis 90 % der Krankheitsfälle aus (1,4,10). Die möglicherweise

zugrundeliegende klassische pathogenetische Abfolge wurde bereits im Abschnitt 1.3.5.1 erklärt (5).

Eine Vielzahl anderer funktioneller und struktureller kardialer Erkrankungen, wie z.B. Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathien, Erkrankungen des Endokards, Myokards und Perikards sowie Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen, können eine HI verursachen bzw. zu ihrer Entstehung beitragen (1,4,10,13). Häufig sind auch mehrere dieser genannten Pathologien gemeinsam vorhanden und können sich mitunter überschneiden (5,11).

Für die Diagnose der HI ist es unerlässlich, die Ätiologie der ihr zugrundeliegenden kardialen Dysfunktion respektive Erkrankung zu ermitteln, da diese die pathophysiologische Entwicklung und die nachfolgende Therapie der HI bestimmen kann (1,2,5).

Grundsätzlich können drei unterschiedliche für eine ausreichende Pumpleistung erforderliche Komponenten der kardialen Funktion beeinträchtigt werden und somit zu einer HI führen (5,6). In den meisten Fällen ist die HI auf eine myokardiale Anomalie zurückzuführen, die eine systolische und/oder diastolische (ventrikuläre) Dysfunktion verursacht. Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen können allerdings ebenfalls eine HI verursachen bzw. zu ihrer Entstehung beitragen (1,11).

Die anschließende Tabelle soll einen Überblick über mögliche Ursachen und die Pathophysiologie einer HI bieten:

<p>Systolische (ventrikuläre) Dysfunktion - Schädigung des Myokards, Verlust von kontraktionsfähigem Myokard: dilatative Kardiomyopathie, KHK, Myokardinfarkt, Myokarditis, Toxine (z.B. Alkohol)</p>
<p>Systolische (ventrikuläre) Dysfunktion - Druckbelastung: Aortenisthmus-/Aortenklappen-/Pulmonalklappenstenose, arterielle Hypertonie, pulmonal-arterielle Hypertonie</p>
<p>Systolische (ventrikuläre) Dysfunktion - Volumenbelastung: Aortenklappen-/Mitralklappen-/Trikuspidalklappeninsuffizienz, Vorhofseptum-/Ventrikelseptumdefekt</p>
<p>Diastolische (ventrikuläre) Dysfunktion - Füllungsbeeinträchtigung (des linken Ventrikels) während der Diastole: Hypertrophie des linken Ventrikels infolge einer arteriellen Hypertonie, hypertrophe Kardiomyopathie, restriktive Kardiomyopathie, Herzbeuteltamponade, Pericarditis constrictiva, Mitralklappen-/Trikuspidalklappenstenose</p>
<p>Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen: Bradykardie, Tachykardie</p>

Tabelle 4: Ätiopathogenese und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz modifiziert nach (7).

Wie bereits erwähnt, sollte die Identifizierung dieser genannten (kardialen) Pathologien Bestandteil der diagnostischen Abklärung sein, da sich daraus spezifische Behandlungsmöglichkeiten (z.B. die Senkung der Herzfrequenz bei einer Tachykardiomyopathie oder die Herzklappenrekonstruktion bzw. der Herzklappenersatz bei einer HKE) ergeben könnten (1,5,11).

Patient*innen mit nicht-kardiovaskulären Erkrankungen beispielsweise Nieren-, Leber-, Lungen-, Schilddrüsenerkrankungen oder einer Anämie können Symptome und Zeichen aufweisen, die denen einer HI sehr ähneln. Bei fehlender kardialer Dysfunktion erfüllen die Betroffenen jedoch nicht die Kriterien einer HI. Diese Krankheiten können allerdings gleichzeitig mit einer HI auftreten und diese verschlimmern (1).

1.5 Kompensationsmechanismen

Die HI führt zu einer unzureichenden Auswurfleistung des Herzens (einem unzureichenden HZV) in Ruhe und/oder bei Belastung, wodurch nicht genug Blut respektive Sauerstoff für die Organe zur Verfügung gestellt werden kann (1,4). Folglich ist der Körper durch die Aktivierung verschiedener kompensatorischer Mechanismen bemüht, ein adäquates HZV aufrechtzuerhalten, um eine ausreichende Organdurchblutung sicherzustellen (7,10).

Diese neurohumoralen und mechanischen Kompensationsmechanismen zielen vor allem darauf ab, den erniedrigten Blutdruck und das HZV zu erhöhen. Ferner spielen sie eine wichtige Rolle im Hinblick auf die Ätiopathogenese und Pathophysiologie der HI (6,10,13). Im Folgenden soll nun näher auf die unterschiedlichen Mechanismen eingegangen werden.

1.5.1 Aktivierung des Sympatho-adrenergen Systems (SAS)

Bedingt durch einen erniedrigten Blutdruck kommt es zur Erregung von Baro- und Chemorezeptoren, die zu einer (chronischen) Sympathikusaktivierung führt, welche wiederum eine vermehrte Katecholaminausschüttung (z.B. Adrenalin und Noradrenalin) zur Folge hat (3,4,13,25). Die Aktivierung des Sympathikus und die Freisetzung von Katecholaminen bewirken zunächst eine Zunahme von Herzfrequenz und Kontraktilität und damit des HZV (5,10).

Bei einer (akuten) Verminderung des HZVs kommt es infolge einer durch α_1 -Rezeptoren vermittelten Vasokonstriktion entsprechender Arteriolen zu einer vorübergehenden Minderdurchblutung von nicht lebensnotwendigen Organen beispielsweise der Haut, der Skelettmuskulatur, des Gastrointestinaltrakts sowie der Nieren (3,7,10). Ziel ist es, eine

verminderte, jedoch suffiziente Durchblutung des Herzens, der Lunge und des Gehirns, also der lebensnotwendigen Organe zu gewährleisten. Ausgelöst wird dieser (kompensatorische) Prozess – auch Zentralisation genannt – über einen erhöhten Tonus des Sympathikus, mit zunehmender Freisetzung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin (3,7,10).

Mit fortschreitender HI nimmt der Spiegel von Noradrenalin im Plasma als Zeichen einer größtmöglichen Stimulation des Sympathikus stark zu. Über α_1 -Rezeptoren verursachen die Katecholamine durch eine periphere Vasokonstriktion eine Steigerung des peripheren Gefäßwiderstands und somit auch des Blutdrucks und der Nachlast (afterload) (5–7). Eine Gefäßtonussteigerung, die durch α_1 -Rezeptoren bedingt wird, erhöht den Blutrückfluss aus den Venen zum Herzen und somit die Vorlast (preload), welche häufig mit dem enddiastolischen, ventrikulären Füllungsdruck gleichgesetzt wird (3,5,13,26).

In Zusammenhang mit dem soeben Besprochenen ist noch die Erklärung eines wichtigen Kompensationsmechanismus, nämlich des Frank-Starling-Mechanismus, erforderlich. Mithilfe dieses autoregulativen Mechanismus kann das Herz kurzfristig seine Aktivität an Schwankungen des Drucks und/oder des Volumens anpassen, also z.B. an eine gesteigerte Nachlast und/oder Vorlast (8,27).

Bei einer Erhöhung der Nachlast durch einen Anstieg des mittleren Drucks in der Aorta wird initial nur ein geringeres SV ausgeworfen. In der Herzkammer bleibt dadurch mehr Restvolumen zurück, welches bei der darauffolgenden Füllung der Herzkammer ein vermehrtes EDV (= Vorlast) bedingt. Infolgedessen wird das SV wieder auf seinen Normalwert angehoben, wodurch ein stabiles HZV ermöglicht werden kann (27).

Eine Erhöhung der Vorlast führt bei einem gesunden Herzen zu einer Steigerung der Kontraktilität und damit des SVs. Vereinfacht könnte man also sagen: Wird mehr Blut in das Herz hineingepumpt, wird folglich auch mehr hinausgepumpt (7,8,25,27).

Bei fortschreitender HI nimmt die Effektivität des Frank-Starling-Mechanismus jedoch ab und das Herz benötigt deshalb einen gesteigerten ventrikulären Füllungsdruck, um ein optimales SV zu erreichen (5,7,27). Allerdings führen bei manifester HI sogar deutliche Zunahmen des ventrikulären Füllungsdrucks lediglich zu geringen Erhöhungen des SVs (6,8).

Die Aktivierung des Sympathikus trägt ferner wesentlich zum kardiovaskulären Umbau (Remodeling) bei. Dieses umfasst hierbei unter anderem eine Beeinträchtigung der Calcium-Homöostase des Myokards, eine gesteigerte Anzahl von Apoptosen und Nekrosen der Herzmuskelzellen sowie eine Hypertrophie (Zunahme der Zellgröße) der Gefäß- und Herzmuskelzellen (3,8).

Wie bereits erwähnt, kommt es mit fortschreitender HI als Zeichen einer größtmöglichen Stimulation des Sympathikus zu einer massiven Zunahme des Noradrenalinpiegels im Plasma, welcher mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (5,7).

Bleibt die erhöhte Konzentration von Noradrenalin im Plasma für einen langen Zeitraum bestehen, kommt es zu einer Downregulation (Abnahme) kardialer β_1 -Rezeptoren, was zu einer verminderten kontraktilitätssteigernden Wirkung der Katecholamine und folglich einer progredienten Abnahme der Herzleistung führt (5,7,8). Über β_1 -Rezeptoren der renalen Macula Densa kommt es zudem zu einer Reninausschüttung und daraus resultierend zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Somit bewirkt jedwede Aktivierung des Sympatho-adrenergen Systems (SAS) bzw. des sympathischen Nervensystems (SNS) eine simultane Aktivierung des RAAS und auch umgekehrt (3,7).

1.5.2 Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bedingt durch die Abnahme des HZVs im Rahmen der HI kommt es tendenziell zu einer verminderten Durchblutung der Niere und damit zu einem verringerten effektiven glomerulären Filtrationsdruck. Dadurch wird die Freisetzung von Renin angeregt, die, ebenso wie die im vorherigen Abschnitt geschilderte Aktivierung des SAS, zur Aktivierung des RAAS führt (3,7,13,25).

Durch die Einwirkung von Renin und des Angiotensin Converting Enzymes (ACE) wird Angiotensin II gebildet. Dessen unterschiedliche Wirkmechanismen sollen nun ausführlicher vorgestellt werden (1,3,4,8).

Zum einen bewirkt Angiotensin II durch eine Vasokonstriktion eine Zunahme der kardialen Vor- als auch Nachlast (3,10). Zum anderen stimuliert es die Sekretion von Aldosteron aus der Nebennierenrinde, was eine vermehrte Retention von Natrium und Wasser sowie Ausscheidung von Kalium (Risiko von Herzrhythmusstörungen) zur Folge hat (3,8,25). Aufgrund der Retention von Natrium und Wasser kommt es zu einer Erhöhung des intravaskulären Volumens, mit der Konsequenz eines Anstiegs des Blutrückflusses aus den Venen zum Herzen und damit der Vorlast (3,5,7,10). Ferner haben sowohl Angiotensin II als auch Aldosteron einen Einfluss auf den kardiovaskulären Umbau (Remodeling). Während Angiotensin II eher zur Hypertrophie des Myokards und zur Hyperplasie (Zunahme der Zellzahl) von Zellen der glatten Gefäßmuskulatur beiträgt, also gewissermaßen als Wachstumsfaktor fungiert, fördert Aldosteron durch eine gesteigerte Bildung von Sauerstoffradikalen tendenziell die Fibrosierung des Myokards (3,8,10).

Schließlich wird mithilfe von Angiotensin II die Ausschüttung von Noradrenalin via präsynaptischer AT₁-Rezeptoren angekurbelt (3,6).

1.5.3 Freisetzung von Vasopressin

Vasopressin, auch als antidiuretisches Hormon (ADH) bekannt, wird aufgrund eines niedrigen Blutdrucks reflexartig von der Hypophyse freigesetzt (3,13,25).

Es verursacht eine erhöhte Retention von Wasser in den Sammelrohren der Niere, was zu einem Anstieg des Blutvolumens und demnach der Vorlast führt und zudem die Ausbildung von Ödemen in der Lunge und der Peripherie begünstigt. Infolgedessen kann auch eine Hyponatriämie, die sich negativ auf die Prognose auswirkt, auftreten – vor allem aber in späteren Stadien einer HI (2,3,5,10,13). Darüber hinaus ruft Vasopressin durch eine Vasokonstriktion eine Steigerung des peripheren Gefäßwiderstands und somit des Blutdrucks und der Nachlast hervor (2,3,6,10,13).

1.5.4 Folgen der Kompensationsmechanismen inkl. kardiovaskulärer Umbau

Im Rahmen einer HI kommt es, wie bereits dargelegt, zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Adrenalin, Noradrenalin, Angiotensin II, Aldosteron und Vasopressin. Kurzfristig tragen die beschriebenen Gegenregulationsmechanismen des Körpers zu einer Besserung des HZVs und damit der Organdurchblutung bei, sodass eine chronische HI mitunter jahrelang nahezu symptomfrei imponieren kann (4,5,7,8,10). Langfristig führen diese Mechanismen allerdings zu einer Verschlechterung der HI und begünstigen auch ihr Voranschreiten (3–5,8,21).

Infolge der Vasokonstriktion, die durch den Sympathikus, Angiotensin II und Vasopressin induziert wird, kommt es im weiteren Verlauf zu einem Anstieg der Vor- und Nachlast sowie zu einer Verminderung des Auswurfvolumens. Durch die eingeschränkte Durchblutung der Niere wird das RAAS fortwährend stimuliert. Weiters bedeutet die Retention von Natrium und Wasser eine dauerhafte Volumenbelastung für die Herzkammern (3,5,7,10,25).

Die aufgrund der Kompensationsmechanismen resultierenden erhöhten ventrikulären Füllungsdrücke setzen sich über die Atrien weiter auf das zuführende venöse Gefäßsystem fort. Wenn der insuffiziente Herzmuskel nicht länger imstande ist den vermehrten ventrikulären Füllungsdruck zu bewältigen, kann es zu einem Blutrückstau in den Lungenkreislauf bzw. die Lungenvenen (bei einer Linksherzinsuffizienz) und/oder in den Körperkreislauf bzw. die Körpervenen (bei einer Rechtsherzinsuffizienz) kommen (3,6,8).

Darüber hinaus sind diese Gegenregulationsmechanismen auch am vermehrten funktionellen und strukturellen kardiovaskulären Umbau (Remodeling) beteiligt. Hierzu zählen unter anderem Hypertrophie und Hyperplasie von Zellen der Gefäßmuskulatur, Hypertrophie des Myokards, Apoptose und Nekrose von Herzmuskelzellen, Downregulation kardialer β_1 -Rezeptoren, fortschreitende Dilatation der Ventrikel sowie Fibrosierung des Myokards, verbunden mit einer Abnahme der Relaxationsfähigkeit desselben (3,5,8,10,13). Die Veränderung der Ionenkanäle des Reizleitungssystems und Herzmuskels wird als elektrisches Remodeling bezeichnet und ist für das erheblich gesteigerte Risiko von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), wie z.B. Vorhofflimmern, mitverantwortlich. Als besonders gefährlich erweist sich die Entwicklung eines Kammerflimmerns, welches einen der häufigsten Auslöser eines plötzlichen Herztodes darstellt, an dem immerhin rund 50 % aller HI-Patient*innen versterben (10,13,25).

Das Remodeling trägt ferner durch eine Abnahme der Kontraktilität sowie der Relaxationsfähigkeit des Myokards zu einer zunehmenden Einschränkung der Leistungsfähigkeit des Herzens bei und ist mitunter ursächlich für den chronisch fortschreitenden Verlauf einer HI (3,5,10,13).

Um also den resultierenden Teufelskreis (Circulus Vitiosus) der HI zu durchbrechen, ist die medikamentöse Inhibierung der besprochenen Kompensationsmechanismen von großer Wichtigkeit (3,5,22,25).

1.5.5 Freisetzung von natriuretischen Peptiden (ANP, BNP)

Die Freisetzung von natriuretischen Peptiden (ANP, BNP) stellt einen weiteren Kompensationsmechanismus im Rahmen einer HI dar (4,5,25). Während das Atrial Natriuretic Peptide (ANP) durch eine Dehnung der Atrien bzw. durch einen vermehrten atrialen Druck in erhöhtem Maße freigesetzt wird, führt eine Dehnung der Ventrikel zu einer gesteigerten Ausschüttung von Brain Natriuretic Peptide (BNP) (3,5,10,13).

Die natriuretischen Peptide ANP und BNP stimulieren unter anderem die Ausscheidung von Natrium und Wasser über die Nieren und vermögen dadurch den ADH und Angiotensin II Effekten zu Beginn entgegenzusteuern. Zudem rufen sie eine Vasodilatation hervor, inhibieren das RAAS sowie das SAS und wirken einem Remodeling des Herzmuskels entgegen (3,5,7). Demnach haben ANP und BNP günstige Einflüsse im Hinblick auf die HI und stellen, anders als die anderen neurohumoralen Anpassungsmechanismen, eine pathophysiologisch vorteilhafte Adaption dar (3,5,25). Aufgrund einer Downregulation bestimmter renaler Rezeptoren nehmen die Effekte der natriuretischen Peptide jedoch bei

progredienter HI ab (19). Neben den natriuretischen Peptiden gehören auch endothelabhängige Regulationsfaktoren wie Prostazyklin (PGI₂) oder Stickstoffmonoxid (NO) zu den kardioprotektiven Mechanismen (10,25).

Der Spiegel von BNP im Plasma, der beim Fortschreiten der HI zunimmt, kann überdies zur Diagnostik sowie zur Einschätzung der Prognose respektive des Verlaufs derselben herangezogen werden (3–5,7,10). Des Weiteren haben die natriuretischen Peptide einen therapeutischen Stellenwert (medikamentöse Abbauhemmung von ANP/BNP zur Unterstützung ihrer kardioprotektiven Wirkung durch Neprilysin-Inhibitoren) und BNP wird mittlerweile als empfindlicher Biomarker einer kardialen Dysfunktion angesehen (3,5).

1.5.6 Hypertrophie des Herzens

Zur Aufrechterhaltung eines adäquaten HZVs sowie einer adäquaten Pumpleistung kann neben den dargelegten neurohumoralen Anpassungsmechanismen auch eine Hypertrophie des Herzens beitragen. Im Hinblick auf den bereits besprochenen Circulus Vitiosus fördern diese beiden zusammenhängenden Kompensationsmechanismen jedoch auf lange Sicht das Voranschreiten einer HI (3).

Eine Vergrößerung der Muskelzellen und in der Folge des Herzmuskels ist ein Zeichen für eine anhaltende Be- bzw. Überlastung des Herzmuskels. Durch die Zunahme der Masse des Myokards wird die Adaption der kardialen Pumpleistung an Belastungen durch erhöhte Drücke oder Volumina gefördert (3). In Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Belastung im Rahmen einer chronischen HI kann zwischen zwei verschiedenen Erscheinungsformen der Hypertrophie differenziert werden, nämlich der konzentrischen Hypertrophie (ohne Dilatation der Herzkammer bei Druckbelastungen) und der exzentrischen Hypertrophie (mit Dilatation der Herzkammer bei Volumenbelastungen) (3,5,7,25). Ein limitierender Faktor im Zusammenhang mit der Hypertrophie ist der im Verlauf zunehmende Sauerstoffbedarf des Myokards, bei jedoch simultan abnehmender Sauerstoffversorgung der Muskelzellen (3,6,7).

Eine wesentliche Bedeutung für die „pathologische“ Hypertrophie bei Herzkrankheiten nehmen unter anderem Angiotensin II, Endothelin und Noradrenalin ein. In epidemiologischen Studien wird das Ausmaß der Hypertrophie zweifelsohne mit einer geringeren Lebenserwartung in Verbindung gebracht. Demzufolge wird die Hypertrophie des Herzens, obwohl die zuvor geschilderten Mechanismen pathophysiologisch durchaus einen Sinn zu haben scheinen, dennoch als autonomer Risikofaktor beispielsweise für Arrhythmien oder eine Myokardischämie betrachtet (3,6).

1.6 Symptome und (klinische) Zeichen

Die Symptome und/oder (klinischen) Zeichen einer HI treten als Folge der kardialen Dysfunktion sowie der damit verbundenen Kompensationsmechanismen auf (1,4,5,7,13). Die Symptome und (klinischen) Zeichen sind bei Patient*innen mit HFrEF, HFmrEF und HFpEF weitgehend gleich (11).

Zu den typischen Symptomen einer HI zählen z.B. Atemnot (Dyspnoe), anfallsartig auftretende nächtliche Atemnot (paroxysmale nächtliche Dyspnoe), Atemnot im Liegen (Orthopnoe), Einschränkung der Leistungsfähigkeit bzw. der körperlichen Belastbarkeit, verlängerte Zeit zur Erholung nach Belastung, Müdigkeit/Schwäche (Fatigue) sowie Knöchelschwellung (1,4).

Weniger typische Symptome können beispielsweise Atemnot beim Vorwärtsbeugen (Bendopnoe), nächtlicher Husten, pfeifende Atmung, Herzklopfen (Palpitationen), Schwindel, Synkopen, Verwirrtheit (besonders bei älteren Menschen), Depressionen, Appetitlosigkeit oder Völlegefühl sein (1,4).

Ältere Menschen können sich bisweilen mit atypischen Symptomen präsentieren, weshalb etwa bei Beeinträchtigungen des Allgemeinzustandes, Störungen des Gedächtnisses, Verwirrtheit, wiederholten Sturzgeschehen oder genereller Kraftlosigkeit an eine HI gedacht werden sollte (4).

Weiters ist zu beachten, dass neben den eben erwähnten Symptomen auch oftmals Beschwerden einer der HI zugrundeliegenden Erkrankung auftreten können. So führt eine ursächliche KHK möglicherweise zu Brustschmerzen (im Sinne einer Angina pectoris) (6). Ein erhöhter Jugularvenendruck, hepatojugulärer Reflux, dritter Herzton (Galopprrhythmus) sowie ein nach lateral verschobener Herzspitzenstoß gelten als spezifische (klinische) Zeichen einer HI (1,4).

Weniger spezifische (klinische) Zeichen sind z.B. Gewichtszunahme (> 2 kg/Woche), Gewichtsverlust (bei fortgeschrittener HI), Gewebsschwund (Kachexie), Tachykardie, unregelmäßiger Puls respektive Arrhythmien, verringerte Pulsdruckamplitude, Herzgeräusche, Tachypnoe, Cheyne-Stokes-Atmung, pulmonale Rasselgeräusche, Pleuraergüsse, periphere Ödeme (Knöchel-, Unterschenkel-, Sakralbereich), Hepatomegalie, Aszites, Oligurie, Nykturie (nächtlicher Harndrang) oder kalte Extremitäten (1,4).

1.7 Komplikationen der chronischen Herzinsuffizienz

In Abschnitt 1.3.3.2 wurde bereits thematisiert, dass sich eine chronische HI entweder langsam oder aber auch plötzlich verschlechtern kann (dekompensierte HI), allerdings wurde dabei weder auf die möglichen Auslöser bzw. Ursachen noch auf das klinische Bild eingegangen.

Neben eines Voranschreitens der ursächlichen kardialen Dysfunktion oder einer Erschöpfung der physiologischen Gegenregulationsmechanismen können zahlreiche verschiedene Faktoren eine solche Dekompensation auslösen (1,4,6). Als mögliche Auslöser bzw. Faktoren kommen hierfür unter anderem kardiovaskuläre Ursachen (z.B. akutes Koronarsyndrom, Herzbeutel tamponade, HKE, Herzrhythmusstörung, hypertensive Entgleisung respektive Notfall), Komorbiditäten (z.B. Anämie, Hyperthyreose, Hypothyreose, Infektion, Nierenerkrankung, PAE), Fehlverhalten der Patient*innen (z.B. Nichteinhaltung der empfohlenen Medikamenteneinnahme, Zufuhr toxischer Substanzen wie etwa Alkohol) oder Medikamente (z.B. kardiotoxische Chemotherapeutika, Kortikosteroide, negativ inotrope Medikamente, nicht-steroidale Antirheumatika) in Frage. Der für die Verschlechterung der HI verantwortliche Auslöser lässt sich jedoch nicht immer identifizieren (1,4,6). Dyspnoe bereits bei leichter Belastung, Fatigue, Husten, periphere Ödeme sowie eine Zunahme des Bauchumfangs und des Körpergewichts zählen zu den häufig auftretenden Symptomen bzw. Zeichen einer dekompensierten HI (4).

Arrhythmien gehören zu den eher ungewöhnlichen primären Ursachen, aber auch zu den gefürchteten Komplikationen der HI, da sie diese im Sinne einer (akuten) Dekompensation mitunter verschlimmern können (5,7). So sind tachykarde Rhythmusstörungen (wie etwa Kammertachykardien oder Kammerflimmern) ungefähr für 80 % der Todesfälle bei Patient*innen, die sich im NYHA-Stadium III bis IV einer HI befinden, verantwortlich (5,6). Bedingt durch eine Dilatation der Atrien und Ventrikel sowie einer verminderten Versorgung des Myokards mit Sauerstoff und Substraten nimmt die Häufigkeit von Arrhythmien ferner immer weiter zu (6). Vorhofflimmern, das bei HI-Patient*innen oftmals vorkommt sowie der verlangsamte Blutstrom aufgrund des verminderten HZVs und eine gegebenenfalls vorliegende Immobilisation sind mit einem gesteigerten Risiko hinsichtlich der Entstehung von arteriellen und venösen Thrombosen sowie Thromboembolien verbunden. Folglich besteht eine erhöhte Gefahr bezüglich des Auftretens von Hirnembolien respektive Schlaganfällen oder Pulmonalarterienembolien (5,6).

1.8 Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz

Die Diagnose einer chronischen HI erfordert sowohl das Vorhandensein von Symptomen und/oder Zeichen einer HI als auch von objektiven Beweisen einer (ursächlichen) kardialen Dysfunktion (1,5).

Da die in Kapitel 1.6 angeführten Symptome und (klinischen) Zeichen einer HI, wie etwa Atemnot, Müdigkeit/Schwäche oder Knöchelschwellung, ebenso auf zahlreiche andere Krankheiten, wie z.B. eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), einen DM oder eine KHK, zurückzuführen sein können, ist deren alleinige Aussagekraft demnach zu gering, um eine verlässliche Diagnosestellung zu ermöglichen (1,4,5).

Die einzelnen Diagnosemaßnahmen zielen einerseits darauf ab, den Verdacht auf eine chronische HI zu bestätigen oder zu widerlegen sowie andererseits deren Ätiologie, Ausmaß und eventuelle Komorbiditäten zu ermitteln, damit letztlich eine zielgerichtete Therapie sichergestellt werden kann (4,7).

In den kommenden Abschnitten soll nun Schritt für Schritt auf die verschiedenen empfohlenen diagnostischen Maßnahmen eingegangen werden.

1.8.1 Anamnese

Eine detaillierte Anamnese sollte immer durchgeführt werden. Dabei sind primär die bestehenden Symptome der Patient*innen zu erheben sowie gegebenenfalls gezielte Fragen hinsichtlich typischer und weniger typischer Symptome einer HI zu stellen (4,6,11).

Die Diagnose einer chronischen HI ist bei Patient*innen mit gewissen Komorbiditäten und Vorerkrankungen (z.B. arterielle Hypertonie, chronische Nierenerkrankung, COPD, DM, Herzinfarkt in der Vorgeschichte, HKE, KHK), Expositionen (z.B. Alkoholmissbrauch, Bestrahlung respektive Strahlentherapie im Bereich des Thorax, kardiotoxische Chemotherapie) und familiären Veranlagungen (z.B. Kardiomyopathie oder plötzlicher Herztod in der Familienanamnese) wahrscheinlicher, weshalb diese Risikofaktoren insbesondere bei Verdacht auf eine chronische HI abgeklärt werden sollten (1,4–6).

Ferner ist noch eine etwaige Medikamenteneinnahme zu erfragen (6).

1.8.2 Klinische Untersuchung

Bei der klinischen bzw. körperlichen Untersuchung (Inspektion, Palpation, Perkussion, Auskultation) sollte ein besonderes Augenmerk auf die spezifischen, aber auch auf die weniger spezifischen (klinischen) Zeichen einer HI gelegt werden (4,6,7).

Symptome und (klinische) Zeichen sind ferner für die Beurteilung des Therapieansprechens von Patient*innen im Laufe der Zeit wichtig. Bleiben die Symptome und (klinischen) Zeichen trotz Behandlung bestehen, deutet dies in der Regel auf die Notwendigkeit einer zusätzlichen Therapie hin (11).

1.8.3 Diagnostische Tests bzw. Untersuchungen

Für die Abklärung aller Patient*innen mit einem nach der Anamnese und klinischen Untersuchung bestehenden Verdacht auf eine chronische HI werden die im Folgenden beschriebenen diagnostischen Tests bzw. Untersuchungen empfohlen (1,4,5).

1.8.3.1 Elektrokardiogramm (EKG)

Es existieren zwar keine spezifischen Zeichen einer HI im Elektrokardiogramm (EKG), jedoch besitzt ein völlig unauffälliges EKG einen hohen negativen prädiktiven Wert und spricht daher gegen das Vorliegen einer HI bzw. macht deren Diagnose unwahrscheinlich (1,5,6,28). Die routinemäßige Durchführung eines EKGs wird daher vor allem zum Ausschluss einer HI empfohlen (11).

Ein 12-Kanal-Ruhe-EKG kann allerdings auch wichtige Hinweise hinsichtlich eventuell ursächlicher Erkrankungen liefern. Zu den gängigen und potenziell kausalen EKG-Auffälligkeiten bei einer HI gehören beispielsweise eine linksventrikuläre Hypertrophie, Herzrhythmusstörungen (z.B. Bradykardie, Tachykardie, AV-Block, Vorhofflimmern), verbreiterte QRS-Komplexe (z.B. bei einem Schenkelblock) oder Q-Zacken (z.B. bei einem Herzinfarkt in der Vorgeschichte) (1,4–6). Die genannten Abnormalitäten können die Wahrscheinlichkeit der Diagnose einer HI erhöhen und auch therapeutische Auswirkungen besitzen – z.B. Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) bei einem Linksschenkelblock (LSB), Herzschrittmacher bei einer Bradykardie oder Antikoagulation bei einem Vorhofflimmern (1,4–6,11).

1.8.3.2 Labor

Sofern verfügbar, wird die initiale Messung der Plasmakonzentration von natriuretischen Peptiden als diagnostischer Test bei Patient*innen mit Symptomen, die auf eine HI hindeuten empfohlen, um besagte Diagnose auszuschließen (1). Die natriuretischen Peptide BNP sowie dessen Prohormon N-terminal-proBNP (NT-proBNP) besitzen einen hohen negativen prädiktiven Wert, sodass Plasmaspiegel von BNP < 35 pg/ml oder NT-proBNP < 125 pg/ml die Diagnose einer HI unwahrscheinlich machen (1,4–6).

Andererseits kann die Diagnose einer HI allein durch gering erhöhte Plasmakonzentrationen natriuretischer Peptide aufgrund ihres niedrigen positiven prädiktiven Wertes jedoch nicht gesichert werden (4,5). Erhöhte BNP-/NT-proBNP-Plasmaspiegel unterstützen aber die Diagnose einer HI bzw. machen diese wahrscheinlicher (1,4,6). Dies wurde auch bereits in den Abschnitten 1.3.5.2 (HFmrEF) und 1.3.5.3 (HFpEF) angesprochen.

Es sollte allerdings beachtet werden, dass es viele sowohl kardiovaskuläre als auch nicht-kardiovaskuläre Ursachen für erhöhte Plasmakonzentrationen von natriuretischen Peptiden gibt, die deren diagnostische Aussagekraft bei einer HI einschränken können (1,6,11). Als mögliche Ursachen kommen hierbei etwa ein akutes Koronarsyndrom, eine pulmonal-arterielle Hypertonie, Operationen am Herzen, Vorhof- und Kammertachykardien (z.B. Vorhofflimmern), akute oder chronische Nierenerkrankungen, ein fortgeschrittenes Alter, eine Anämie oder Infektionen in Frage (1,6,29).

Adipöse Patient*innen weisen hingegen mitunter unverhältnismäßig geringe Plasmaspiegel von natriuretischen Peptiden auf (1,5,6,30).

Das Alter, das Geschlecht und die Nierenfunktion haben dabei Einfluss auf die Normbereiche der natriuretischen Peptide im Plasma (4,5,7). Ferner steht die Plasmakonzentration der natriuretischen Peptide mit dem Schweregrad der HI in Zusammenhang, weshalb sich in Abhängigkeit ihres Ausmaßes gering bis deutlich erhöhte Konzentrationen zeigen können (2,5–7). Dass der Plasmaspiegel von BNP, der beim Fortschreiten der HI zunimmt, nicht nur zur Diagnostik bzw. zum Ausschluss, sondern überdies auch zur Einschätzung des Verlaufs respektive der Prognose derselben herangezogen werden kann, ist aus Abschnitt 1.5.5 bekannt.

Zur Abgrenzung der HI von anderen (eventuell ursächlichen) Erkrankungen sowie zur Identifizierung von Komorbiditäten und Komplikationen (beispielsweise Anämien, DM, Elektrolytstörungen, Nierenerkrankungen), zur Bereitstellung prognostischer Informationen und zur Steuerung einer möglichen Therapie werden außerdem wesentliche laborchemische Basisuntersuchungen bzw. Laborparameter wie etwa ein vollständiges Blutbild, Elektrolyte (Na, K), Eisenstatus (Transferrinsättigung, Ferritin), Entzündungsparameter (CRP), Harnstoff, Kreatinin, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Lipidstatus, Leberfunktionstests (Bilirubin, ALT, AST, GGT), Schilddrüsenfunktionstests (TSH) sowie Nüchternglukose und glykiertes Hämoglobin (HbA1c) empfohlen (1,4,7,11).

1.8.3.3 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie spielt für die Diagnose der HI eine Schlüsselrolle (1). Ferner ist die transthorakale Echokardiographie als apparative, nicht-invasive, strahlungsfreie Untersuchungsmethode zur Beobachtung und Kontrolle des Verlaufs einer bereits bestehenden HI geeignet (2,4,6,7).

Als Untersuchungsmethode der Wahl zur Beurteilung der kardialen Funktion und Struktur, um eine eventuell ursächliche kardiale Dysfunktion zu beweisen, wird bei Patient*innen mit bestehendem Verdacht auf eine HI die Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie empfohlen (1,4,11). Zusätzlich zur Bestimmung der LVEF (Nachweis einer eventuellen Reduktion der linksventrikulären systolischen Funktion bzw. einer systolischen Dysfunktion) liefert die transthorakale Echokardiographie auch Informationen über andere Parameter, z.B. exzentrische Hypertrophie, konzentrische Hypertrophie, Herzklappenfunktion, Perikarderguss, pulmonale Hypertonie, rechtsventrikuläre Funktion, regionale Wandbewegungsstörungen (die auf eine zugrundeliegende KHK, eine Myokarditis oder einen abgelaufenen Herzinfarkt hindeuten können), Ventrikel- und Vorhofgröße sowie Marker der diastolischen Funktion (Nachweis einer eventuellen diastolischen Dysfunktion) (1,4–6,31,32).

Für die Bestätigung der Diagnose respektive die Diagnosestellung einer HI und die Festlegung einer geeigneten, allenfalls prognoseverbessernden Therapie sind diese Informationen bzw. eventuell abnormalen echokardiographischen Befunde von entscheidender Bedeutung. Eine echokardiographisch bestätigte chronische HI kann anhand der LVEF-Messung in die verschiedenen HI-Phänotypen (HF_rEF, HF_{mr}EF, HF_pEF) eingeteilt werden (1,4,11).

1.8.3.4 Thorax-Röntgen

Ein Thorax-Röntgen wird empfohlen, um andere mögliche Ursachen einer Atemnot wie etwa eine Lungenerkrankung (z.B. ein Lungenkarzinom oder eine interstitielle Lungenerkrankung) zu erfassen bzw. auszuschließen (1,11). Des Weiteren kann ein Thorax-Röntgen auch unterstützende Hinweise auf eine HI beispielsweise eine Kardiomegalie, eine Lungenstauung, ein Lungenödem oder einen Pleuraerguss liefern (1,4,5).

Es ist jedoch zu beachten, dass die Sensitivität mithilfe des Thorax-Röntgens eine Kardiomegalie zu detektieren, relativ gering ist und, dass das Vorliegen einer HI selbst bei einer unauffälligen Herzgröße nicht ausschließbar ist (2,5).

Die nachstehende Abbildung soll eine kompakte Übersicht über die in den vorangegangenen Abschnitten geschilderte Diagnostik geben sowie die empfohlene Vorgehensweise bei bestehendem Verdacht auf eine chronische HI veranschaulichen:

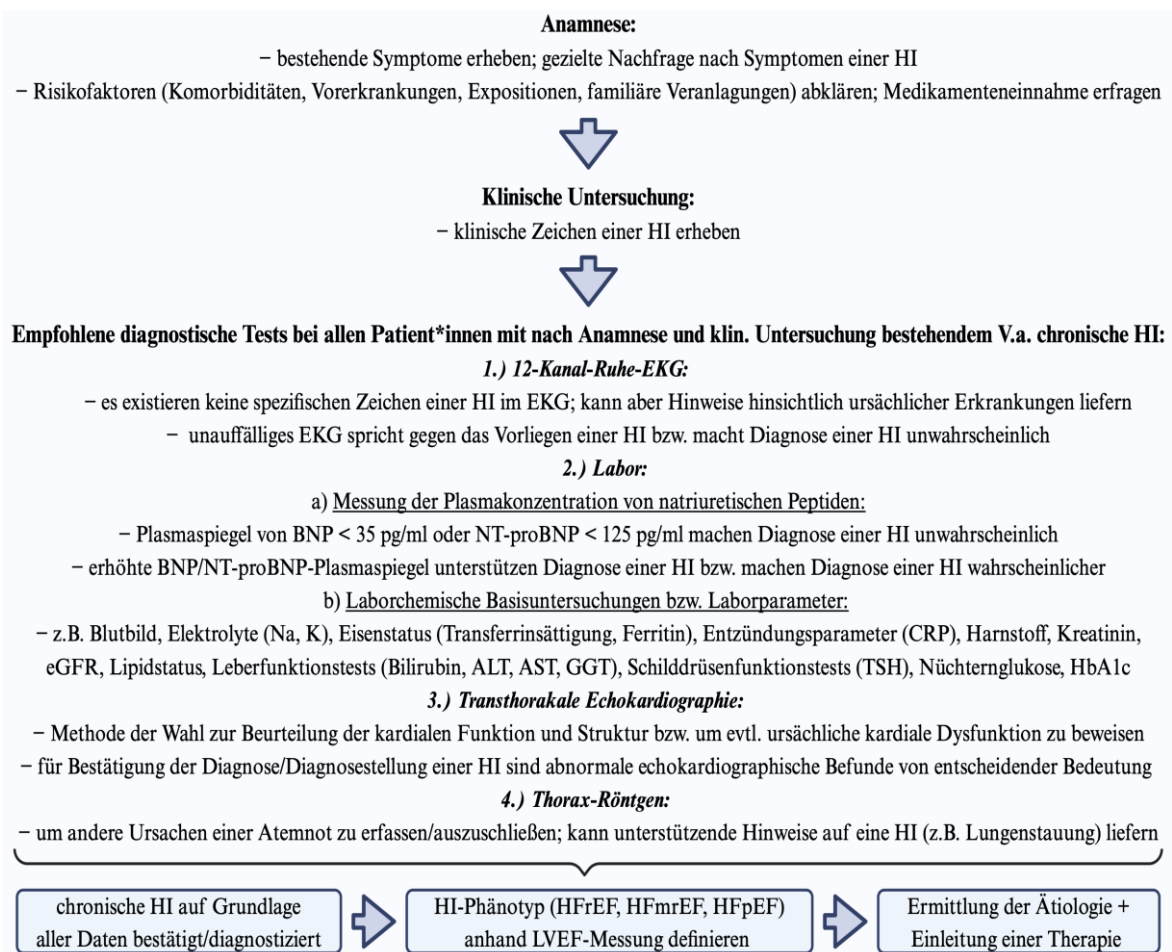


Abbildung 1: Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf eine chronische Herzinsuffizienz modifiziert nach (1,4). Created with BioRender.com

1.8.4 Spezielle diagnostische Tests bzw. Untersuchungen

Wenn die chronische HI auf der Grundlage aller Daten bestätigt bzw. diagnostiziert ist und der jeweilige HI-Phänotyp (HF_rEF, HF_mrEF, HF_pEF) anhand der LVEF-Messung definiert wurde, sollten als nächste Schritte die Ermittlung der zugrundeliegenden Ätiologie der chronischen HI sowie die Einleitung einer geeigneten Therapie erfolgen (1,2,4,11). Um potenziell reversible oder behandelbare Ursachen der HI, welche Einfluss auf die Therapieauswahl haben können zu erkennen, werden für ausgewählte Patient*innen mit gesicherter chronischer HI gegebenenfalls spezielle diagnostische Tests respektive Untersuchungen empfohlen (1,4).

Hierzu zählt beispielsweise die kardiale Magnetresonanztomographie, die zur präzisen Beurteilung der kardialen Funktion und Struktur (inklusive Bestimmung der LVEF) bei Patient*innen mit schlechtem echokardiographischen Untersuchungsschallfenster empfohlen wird (1,7). Darüber hinaus wird die kardiale Magnetresonanztomographie zur Charakterisierung des myokardialen Gewebes bzw. zur bildgebenden Diagnostik bei Verdacht auf eine zugrundeliegende entzündliche Erkrankung (Myokarditis), infiltrative Erkrankung, Chagas-Krankheit, Amyloidose, Sarkoidose und Hämochromatose empfohlen (1,5,11,33,34).

Als spezielle invasive Verfahren sind ferner noch die Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung zu nennen, welche Auskünfte hinsichtlich der LVEF, der Herzklappenfunktion sowie der Druckverhältnisse in beiden Ventrikeln und im Bereich des Lungenkreislaufs liefern können (4,6,7,13).

Wie zu Anfang dieses Abschnitts erwähnt, ist die Identifizierung der zugrundeliegenden Ätiologie der chronischen HI – soweit dies möglich ist – von großer Bedeutung, da für eine effektive, potenziell kausale Therapie die genaue Kenntnis der ursächlichen Grunderkrankung erforderlich ist (4,5,7).

1.9 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Dass es sich bei der chronischen HI um eine äußerst ernstzunehmende Erkrankung handelt, die sowohl mit einer verringerten Lebensqualität als auch Lebenserwartung einhergeht, ist bereits aus Abschnitt 1.2 bekannt. Eine optimale leitliniengerechte (medikamentöse) Therapie ist folglich für jede*n einzelne*n Patient*in von größter Wichtigkeit, weshalb in den nächsten Abschnitten ein kurzer Überblick über die Grundzüge der Therapie der chronischen HI gegeben werden soll.

1.9.1 Therapieziele, Therapieauswahl und -indikation

Zu den grundlegenden Therapiezielen bei Patient*innen mit einer chronischen HI gehören z.B. die Reduktion der Mortalität bzw. die Verbesserung der Prognose, die Verminderung von Hospitalisierungen, die Verzögerung des Voranschreitens der Krankheit, die Verbesserung der Symptomatik sowie die Bewahrung respektive Steigerung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit (2,4).

Es gilt allerdings zu beachten, dass es mitunter Diskrepanzen zwischen den medizinisch gesehen optimalen Therapiezielen und den individuellen Behandlungszielen von

Patient*innen geben kann. Aus diesem Grund sollten Ärzt*innen und Patient*innen gemeinsam die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten sowie deren Vor- und Nachteile abwägen und anschließend die jeweilige Therapieentscheidung gemeinsam fällen (“Shared-Decision-Making”). Da die Therapieziele im Verlauf der HI sowohl aus ärztlicher als auch aus patientenseitiger Sicht keinesfalls konstant bleiben müssen, sollten diese regelmäßig besprochen und in weiterer Folge gegebenenfalls Therapieänderungen vorgenommen werden (4).

Bei der Therapieauswahl spielen zusätzlich zu den eben erwähnten individuellen Behandlungszielen unter anderem die medizinische Indikation, das Lebensalter, die Lebenserwartung sowie etwaige Begleiterkrankungen und psychosoziale Faktoren eine Rolle (4).

Zur Therapie der chronischen HI wird im Regelfall eine Kombination aus unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten eingesetzt, wobei die Progression und der Schweregrad der Krankheit miteinbezogen werden müssen (3,6).

1.9.2 Behandlungsmöglichkeiten

Die im Folgenden angeführte Tabelle soll die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten der chronischen HI übersichtlich darstellen:

Kausal	Nicht-Medikamentös	Medikamentös	Invasiv
Arterielle Hypertonie	Interventionen zur Verbesserung der Therapieadhärenz	Reduktion der Mortalität bzw. Verbesserung der Prognose	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)
Arrhythmie	Körperliche Aktivität bzw. Training	Verbesserung der Symptomatik	Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)
HKE	Lebensstil-Modifikation		Mechanisches Herz- bzw. Kreislaufunterstützungssystem
KHK			Herztransplantation
Berücksichtigung und gegebenenfalls Therapie von Begleiterkrankungen; Einbeziehung von psychosozialen Faktoren; regelmäßige Verlaufskontrollen			

Tabelle 5: Behandlungsmöglichkeiten der chronischen Herzinsuffizienz modifiziert nach (4).

1.9.2.1 Kausale Therapie

Dass zahlreiche Erkrankungen eine chronische HI verursachen und auch zu ihrer Entstehung beitragen können, ist bereits aus Kapitel 1.4 bekannt. Weil manche dieser zugrundeliegenden Erkrankungen therapierbar oder sogar heilbar sind, ist die sich hieraus ergebende HI jedoch mitunter reversibel bzw. kann vollständig remittieren (4). Folglich soll bei allen Patient*innen mit einer bestehenden chronischen HI (unter Beachtung und Einbeziehung ihrer jeweiligen Gesamtsituation) eine kausale Therapie der ursächlichen Grunderkrankung angestrebt werden, sofern dies möglich ist (4,7).

Die antihypertensive Therapie einer arteriellen Hypertonie, die antiarrhythmische Therapie einer Herzrhythmusstörung, die interventionelle oder operative Korrektur einer HKE oder die Revaskularisierung des Myokards (perkutane Koronarintervention oder Bypass-Operation) bei einer KHK können dabei als mögliche Beispiele einer kausalen Behandlung genannt werden (3–6,8).

In Abwesenheit kausaler Therapiemöglichkeiten ist hingegen die Behandlung der HI als solche vordergründig (2).

1.9.2.2 Nicht-Medikamentöse Therapie

Zu den nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen zählen etwa Interventionen zur Verbesserung der Therapieadhärenz von Patient*innen (z.B. Motivation zu aktiver Miteinbeziehung angehöriger Personen oder Empfehlung strukturierter Schulungen für Patient*innen). Diese Schulungen dienen der Vermittlung von Informationen über die HI (z.B. Ätiopathogenese, Klinik, Diagnostik, Verlauf, Prognose, unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten) sowie von Selbstmanagement-Strategien (z.B. Blutdruck, Herzfrequenz und Körpergewicht regelmäßig messen und protokollieren oder Veränderungen der Symptome und klinischen Zeichen erkennen) (1,4,5).

Bei einer kompensierten HI werden Patient*innen regelmäßige körperliche Aktivität respektive ein angeleitetes und strukturiertes körperliches Trainingsprogramm mit individuell adaptierter Intensität empfohlen, wohingegen bei einer dekompenzierten HI bzw. einer akuten Dekompensation körperliche Schonung und Bettruhe ratsam sind (3,4,6,8).

Abschließend ist noch die Lebensstil-Modifikation als bedeutende nicht-medikamentöse Therapiemaßnahme zu nennen. In diesem Zusammenhang sollte auf die Wichtigkeit eines gesunden Lebensstils und die Aufrechterhaltung eines normalen Körpergewichts aufmerksam gemacht werden (1,4,5). Eine Beschränkung der Kochsalzzufuhr sowie eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr (> 3 Liter pro Tag) sind generell nicht empfehlenswert (1,4).

Eine temporäre Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr auf ungefähr 1,5 bis 2 Liter pro Tag sollte jedoch beispielsweise bei Patient*innen mit einer schweren HI und ausgeprägten Symptomen, bei einer Überwässerung (Hypervolämie) und/oder bei vorliegender Hyponatriämie in Betracht gezogen werden, um die Symptome und Stauungszeichen zu lindern (1,4–6). Auf den Konsum von potenziell herzscheidenden Substanzen wie etwa Alkohol (insbesondere bei ursächlicher alkoholinduzierter Kardiomyopathie), Drogen oder Tabak sollte im Wesentlichen verzichtet werden (1,4,6). Die Empfehlung zur regelmäßigen bzw. täglichen Messung und Protokollierung des Körpergewichts bei Patient*innen mit einer chronischen HI (siehe Selbstmanagement-Strategien) dient dazu, eine abrupte, unerklärliche Zunahme des Körpergewichts (> 2 kg in drei Tagen), welche Zeichen einer inzipienten akuten Dekompensation mit Hypervolämie sein kann, so rasch wie möglich festzustellen (1,4,5).

1.9.2.3 Medikamentöse Therapie

Während der vergangenen drei Jahrzehnte trugen sowohl die Resultate aus umfangreichen klinischen Studien als auch das zunehmende pathophysiologische Krankheitsverständnis zu einem Wandel der medikamentösen Therapie der chronischen HI bei (3).

Um den resultierenden Circulus Vitiosus der chronischen HI zu durchbrechen, ist die pharmakologische Inhibierung der in den Abschnitten 1.5.1 bis 1.5.4 und 1.5.6 besprochenen, langfristig ungünstigen Kompensationsmechanismen sowie gegebenenfalls die medikamentöse Abbauehemmung von kardioprotektiven natriuretischen Peptiden, welche in Abschnitt 1.5.5 erwähnt wurde, von großer Wichtigkeit. Im nächsten Abschnitt soll daher eine kurze Übersicht über die wesentlichsten Wirkstoffgruppen in der pharmakologischen Langzeittherapie der chronischen HI vermittelt werden.

1.9.2.3.1 Ansatzpunkte und Ziele der medikamentösen Therapie

Durch den Einsatz von ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB), Beta-Blockern und Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) kann eine pharmakologische Inhibierung der neurohumoralen Aktivierung (übermäßige Aktivierung des SAS und des RAAS, Freisetzung von Vasopressin) sowie in weiterer Folge eine Verringerung der vermehrten Vor- und Nachlast erzielt werden (3,6,7).

Das zirkulierende intravasale Volumen und der ventrikuläre Füllungsdruck (Vorlast) sowie der periphere Gefäßwiderstand (Nachlast) können ferner durch Diuretika (Schleifen- und/oder Thiaziddiuretika) gesenkt werden (3,5–8).

Zur Abbauehemmung der natriuretischen Peptide ANP und BNP kann ein Neprilysin-Inhibitor (Sacubitril) in einer fixen Kombination mit einem ARB (Valsartan) als sogenannter Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI) eingesetzt werden (3,6,7,22).

Die Ansatzpunkte und Wirkmechanismen der Natrium-glucose co-transporter 2 (SGLT2)-Inhibitoren werden im Ergebnisteil genauer thematisiert (1,3).

Die Steigerung der Kontraktilität des Herzens durch positiv inotrop wirkende Pharmaka (z.B. Calcium-Sensitizer, Herzglykoside, Katecholamine, Phosphodiesterase-Hemmer) ist gegenwärtig lediglich auf die Kurzzeitbehandlung der akuten HI beschränkt, während ihre Verwendung bei chronischer HI – mit Ausnahme des Herzglykosids Digoxin (für ausgewählte Patient*innen) – keine Bedeutung mehr besitzt (1,3,6–8).

1.9.2.3.2 Medikamentöse Therapie für Patient*innen mit HFrEF

Die medikamentöse Therapie ist der Eckpfeiler der HFrEF-Behandlung und sollte gemeinsam mit nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen noch vor der Erwägung einer invasiven Therapie zum Einsatz kommen (1).

Nach den derzeitigen 2021 ESC Guidelines für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz (2021 ESC Guidelines) wird für die medikamentöse Therapie der chronischen HI mit reduzierter LVEF (HFrEF) von Anfang an eine mortalitätsreduzierende bzw. prognoseverbessernde Kombinationstherapie, bestehend aus vier Wirkstoffklassen, nämlich einem ACE-Hemmer/ARNI, einem Beta-Blocker, einem MRA sowie einem SGLT2-Inhibitor mit einem Empfehlungsgrad I empfohlen (1,3,6). Prinzipiell sollte ein frühzeitiger Beginn und eine schrittweise Auftitrierung dieser genannten Pharmaka bis zur jeweiligen evidenzbasierten respektive empfohlenen Zieldosis angestrebt werden (1,3,5,6).

Ergänzend zur erwähnten Kombinationstherapie werden bei HFrEF-Patient*innen mit Symptomen und/oder Zeichen einer Stauung bzw. Flüssigkeitsretention Diuretika empfohlen (1,35). Die Diuretikatherapie zielt darauf ab, die Symptomatik und Zeichen einer Stauung (z.B. Lungenstauung mit Atemnot oder Ödeme) zu verbessern sowie mit der niedrigsten Diuretikadosis eine Euvolämie zu erreichen und aufrechtzuerhalten (1,3,6,8,35).

1.9.2.4 Management bzw. Therapie von Patient*innen mit HFrEF

Die anschließende Abbildung liefert einen Überblick über das Management von Patient*innen mit HFrEF und weist dabei auch in knapper Form auf medikamentöse sowie invasive Behandlungsmöglichkeiten für ausgewählte Patient*innen hin:

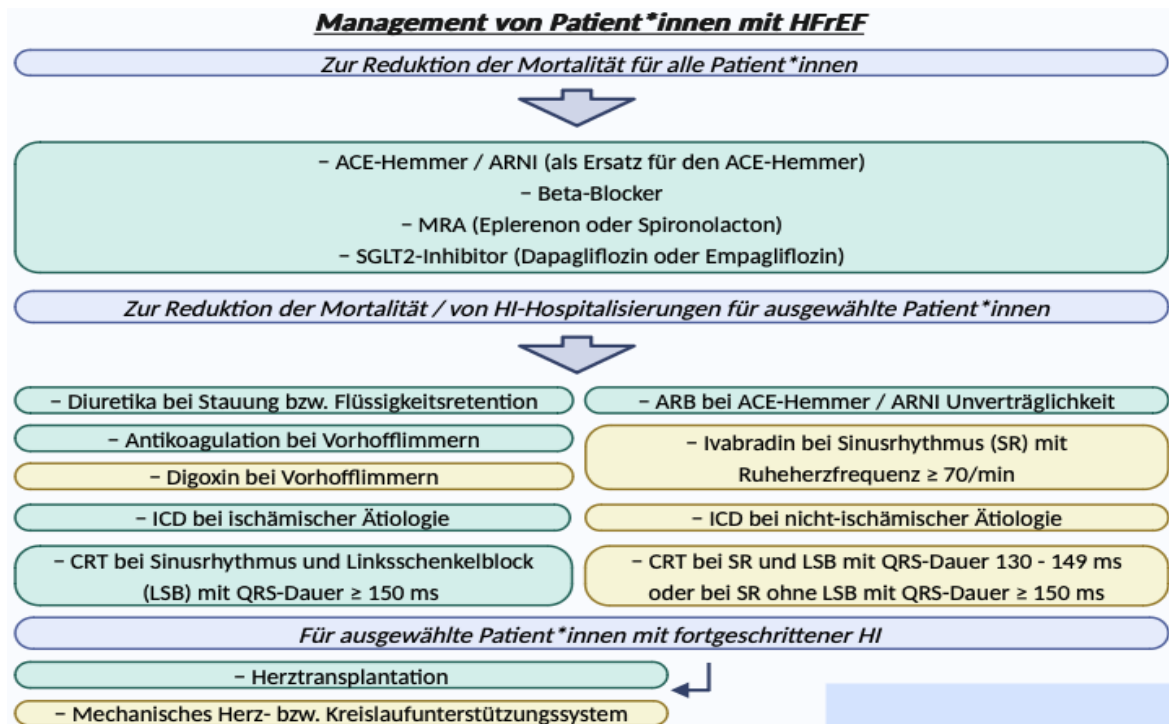


Abbildung 2: Management von Patient*innen mit HFREF modifiziert nach (1). Empfehlungsgrad-Farbcode: Grün = Empfehlungsgrad I; Gelb = Empfehlungsgrad IIa. Created with BioRender.com

1.9.2.5 Management bzw. Therapie von Patient*innen mit HFmrEF respektive HFpEF

Seit der Veröffentlichung der 2021 ESC Guidelines fanden mehrere randomisierte kontrollierte Studien statt, die das Management von HI-Patienten*innen noch vor dem Erscheinen der nächsten geplanten vollständigen Leitlinie verändern sollten. Auf der Grundlage dieser neuen Erkenntnisse wurde ein fokussiertes Update der 2021 ESC Guidelines – das 2023 Focused Update der 2021 ESC Guidelines für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz – veröffentlicht, welches aktualisierte Empfehlungen speziell bezüglich der Therapie der chronischen HI mit leicht reduzierter LVEF (HFmrEF) sowie mit erhaltener LVEF (HFpEF) beinhaltet (36).

Analog zu Patient*innen mit HFREF werden Diuretika bei Patient*innen mit HFmrEF oder HFpEF mit Symptomen und/oder Zeichen einer Stauung bzw. Flüssigkeitsretention empfohlen, um die Symptomatik und Zeichen einer Stauung zu verbessern (1,5–7,35,36).

Die 2021 ESC Guidelines formulierten für den Einsatz krankheitsmodifizierender Therapien, die bei HFREF-Patient*innen den Empfehlungsgrad I haben (ACE-Hemmer/ARNI/ARB, Beta-Blocker und MRA), für HFmrEF-Patient*innen lediglich schwache Empfehlungen (Empfehlungsgrad IIb – ACE-Hemmer/ARNI/ARB, Beta-Blocker und MRA können in Betracht gezogen werden), während für HFpEF-Patient*innen diesbezüglich keine Empfehlungen abgegeben wurden. Da die meisten Patient*innen mit

HFpEF eine zugrundeliegende arterielle Hypertonie und/oder KHK haben, werden viele von ihnen bereits mit ACE-Hemmern/ARBs, Beta-Blockern oder MRAs behandelt, auch wenn ein Mangel an Evidenz für krankheitsmodifizierende Therapien bei HFpEF besteht (1,36). Insbesondere zum Einsatz von SGLT2-Inhibitoren bei HFmrEF oder HFpEF machten die 2021 ESC Guidelines allerdings keine Empfehlungen, da es zum damaligen Zeitpunkt noch keine veröffentlichten Studien mit SGLT2-Hemmern gab, die in Betracht gezogen werden konnten (1,36). Inzwischen liegen jedoch zwei Studien mit den SGLT2-Inhibitoren Dapagliflozin (DELIVER (37) Studie) und Empagliflozin (EMPEROR-Preserved (38) Studie) bei Patient*innen mit chronischer HI und einer LVEF von > 40 % (HFmrEF oder HFpEF) vor, welche die anfangs erwähnte Aktualisierung der Empfehlungen sowohl für HFmrEF als auch für HFpEF rechtfertigen (36–38).

Unter besonderer Berücksichtigung dieser beiden Studien werden im 2023 Focused Update der 2021 ESC Guidelines die in der unten stehenden Abbildung veranschaulichten, aktualisierten Empfehlungen für das Management von Patient*innen mit HFmrEF respektive HFpEF ausgesprochen:

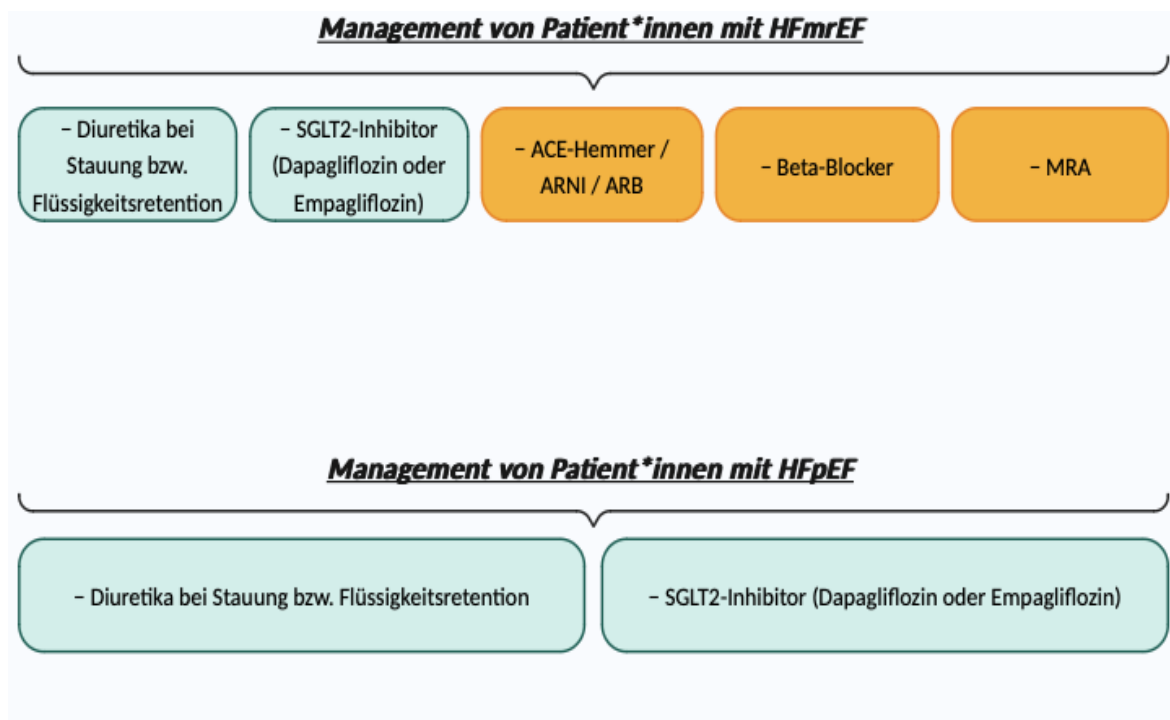


Abbildung 3: Management von Patient*innen mit HFmrEF respektive HFpEF modifiziert nach (36). Empfehlungsgrad-Farbcodes: Grün = Empfehlungsgrad I; Orange = Empfehlungsgrad IIb. Created with BioRender.com

2 Material und Methoden

Das Ziel dieser literaturbasierten Diplomarbeit ist es, den Benefit bzw. den Nutzen des Einsatzes von SGLT2-Inhibitoren bei kardiovaskulären Erkrankungen mit Fokus auf die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz näher zu beleuchten.

Vor diesem Hintergrund wurden die 2021 ESC Guidelines, das 2023 Focused Update der 2021 ESC Guidelines und die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz (Version 4.0 aus 2023) bezüglich des neuen Therapieansatzes mit SGLT2-Hemmern aktualisiert.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden daher einerseits Informationen aus den aktuellen Guidelines und Leitlinien (ESC, NVL) sowie aus medizinischen Fachbüchern (Innere Medizin, Pathologie, Pathophysiologie, Pharmakologie, Physiologie) herangezogen, analysiert und zusammengefasst, während andererseits mithilfe von Datenbanken (PubMed, Google Scholar) eine umfassende Literaturrecherche hinsichtlich rezenter Fachliteratur zum Thema SGLT2-Inhibitoren und deren Einsatz und Nutzen bei kardiovaskulären Erkrankungen insbesondere bei chronischer HI erfolgte.

Unter Verwendung von Keywords wie etwa “heart failure”, “chronic heart failure”, “HFrEF”, “HFmrEF”, “HFpEF”, “treatment of heart failure”, “Sodium-glucose co-transporter 2”, “SGLT2 inhibition”, “SGLT2 inhibitors”, “mechanisms of action of SGLT2 inhibitors”, “effects of SGLT2 inhibitors”, “SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit”, “cardioprotective effects of SGLT2 inhibitors”, “cardiorenal benefits of SGLT2 inhibitors”, “cardiovascular outcomes of SGLT2 inhibitors”, “use of SGLT2 inhibitors”, “SGLT2 inhibitor therapy”, “SGLT2 inhibitors in heart failure”, “treatment of heart failure with SGLT2 inhibitors”, “effects of SGLT2 for the treatment of heart failure”, “efficacy and safety of SGLT2 inhibitors”, “Dapagliflozin”, “Empagliflozin”, “Canagliflozin” wurde in den erwähnten Datenbanken nach geeigneter Literatur gesucht.

Im kommenden Ergebnisteil soll zunächst auf die Ansatzpunkte, Wirkmechanismen, kardio- und nephroprotektiven Benefits, Anwendungsgebiete, Dosierungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen von SGLT2-Hemmern eingegangen werden. Anschließend werden wegweisende klinische Studien zur SGLT2-Inhibitor-Therapie bei Patient*innen mit chronischer HI und einer LVEF von $\leq 40\%$ (HFrEF) vorgestellt.

Für diese literaturbasierte Datenanalyse wurden rezente klinische Studien mit adulten Patient*innen mit einer chronischen HI im NYHA-Stadium II, III oder IV und einer LVEF von $\leq 40\%$ (HFrEF) herangezogen. Diese erhobenen Studien wurden vor allem im Hinblick

auf das Risiko eines kombinierten Endpunkts und zwar eines kardiovaskulären Tods oder einer Verschlechterung der HI respektive einer Hospitalisierung wegen HI unter einer SGLT2-Hemmer-Therapie zusätzlich zur empfohlenen HI-Standardtherapie bzw. optimalen medikamentösen Therapie (OMT) mit einem ACE-Hemmer/ARNI, einem Betablocker und einem MRA im Vergleich zu Placebo ausgewertet.

3 Ergebnisse

3.1 SGLT2-Inhibitoren

SGLT2-Inhibitoren weisen zahlreiche kardio- und nephroprotektive Benefits auf, die sich von ihren Ansatzpunkten und Wirkmechanismen ableiten lassen und somit u.a. auch die Anwendungsgebiete definieren. In den folgenden Abschnitten werden diese sowie auch die Ansatzpunkte, Wirkmechanismen, Anwendungsgebiete, Dosierungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen dieser Wirkstoffgruppe ausführlicher beleuchtet.

3.1.1 Ansatzpunkte und Wirkmechanismen

Durch eine genaue Regulierung der Produktion, Verwertung und Wiederaufnahme (Rückresorption) des Einfachzuckers Glukose sind gesunde Menschen in der Lage, eine engmaschige Glukosehomöostase aufrechtzuerhalten (39). Da die Nieren täglich große Mengen an Glukose filtrieren, kommen in den Membranen des proximalen Nierentubulus bestimmte Transportmoleküle bzw. -systeme zur Rückresorption osmotisch wirksamer Moleküle, wie etwa von Zuckern, aus dem Harn vor. So sind für die tubuläre Rückresorption von Glukose beispielsweise zwei luminale Natrium (englisch sodium)-gekoppelte Ko-Transportsysteme verantwortlich, die den Verlust dieses wertvollen Energieträgers über den Harn verhindern (40–44).

Während der Natrium-glucose co-transporter 2 (SGLT2, deutsch Natrium-Glukose Ko-Transporter 2) überwiegend am Beginn des proximalen Nierentubulus lokalisiert ist und mit hoher Transportkapazität sowie niedriger Affinität ein Natriumion gemeinsam mit einem Glukosemolekül transportiert, befördert der vorwiegend am Ende des proximalen Nierentubulus vorkommende Natrium-glucose co-transporter 1 (SGLT1, deutsch Natrium-Glukose Ko-Transporter 1), der eine niedrige Transportkapazität und hohe Affinität aufweist, zwei Natriumionen zusammen mit einem Glukosemolekül. Demzufolge kann bei einem normalen Blutzuckerspiegel und einer normalen eGFR via SGLT1 und SGLT2 eine nahezu komplette tubuläre Rückresorption der täglich glomerulär filtrierten Glukose (ca. 180 Gramm) aus dem Primärharn (ca. 180 Liter) gewährleistet werden, sodass im Endharn keine Glukose mehr enthalten ist (40–42,44–47).

Mehr als 90 % dieser tubulären Glukoserückresorption wird dabei über SGLT2 vermittelt, wohingegen weniger als 10 % über SGLT1 stattfindet, welcher vorrangig für die intestinale Glukoseaufnahme zuständig ist (41,42,44,45,48). Die rückresorbierte Glukose wird in erster

Linie in peritubuläre Kapillaren aufgenommen und in den systemischen Blutkreislauf zurückgeführt oder als Energieträger für weiter distal gelegene Tubulussegmente bereitgestellt (43).

Eine Ausscheidung von Glukose über den Harn (Glukosurie) tritt jedoch auf, sobald die Blutglukosekonzentration die sogenannte „Nierenschwelle“ überschreitet, was bei Gesunden ab einer Blutglukosekonzentration von etwa 180 mg/dl der Fall ist. Daraufhin übersteigt die filtrierte Glukosemenge die maximale Transportkapazität der Ko-Transportmoleküle SGLT1 und SGLT2 zur Glukoserückresorption. Ein mit einem erhöhten Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie) einhergehender DM hat daher oftmals eine Glukosurie zur Folge, wobei die Nieren gewissermaßen als Sicherheitsventil fungieren und versuchen, eine extreme Hyperglykämie und die damit verbundenen nachteiligen Auswirkungen und langfristigen Komplikationen zu verhindern, indem sie die überschüssige Glukose über den Harn ausscheiden (39,40,44,45).

SGLT2-Inhibitoren, auch als Gliflozine bezeichnet, wie z.B. Canagliflozin, Dapagliflozin und Empagliflozin, hemmen reversibel und selektiv den nahezu ausnahmslos am Beginn des proximalen Nierentubulus lokalisierten SGLT2. Dadurch wird die über SGLT2 vermittelte tubuläre Rückresorption der davor glomerulär filtrierte Glukose und durch den Ko-Transport auch des Natriums aus dem Primärharn inhibiert. Dies führt wiederum zu einer Herabsetzung der Nierenschwelle für Glukose und in weiterer Konsequenz zu einer, therapeutisch erwünschten, Glukosurie sowie auch zu einer gesteigerten Ausscheidung von Natrium über den Harn (Natriurese) (5,42,45,48–52).

Durch Induktion der Glukosurie reduzieren SGLT2-Hemmer unabhängig vom Insulinstoffwechsel die Blutglukosekonzentration und den HbA1c-Wert, wodurch sich ihr ursprüngliches Anwendungsgebiet, nämlich als wichtige orale Antidiabetika zur medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), welcher häufig gemeinsam mit einer chronischen HI auftritt, erklären lässt (4,39–42,44,45,48,51,53).

Die Glukosurie hängt dabei vom zirkulierenden Blutzuckerspiegel und von der Nierenfunktion ab (39,54,55). Je höher daher die Blutglukosekonzentration und die eGFR sind, desto mehr Glukose wird filtrierte und rückresorbiert und kann als Reaktion auf die Inhibierung von SGLT2 über die Nieren ausgeschieden werden. Gleichwohl verursacht eine SGLT2-Hemmung auch bei Personen, die nicht an einem T2DM bzw. einer Hyperglykämie leiden eine Glukosurie und Natriurese, wobei die Glukoseausscheidung über den Harn bei geringeren Blutzuckerspiegeln und eingeschränkter eGFR abnimmt (44,46,54,56–62). Der glukosurische Effekt ist jedoch mutmaßlich auch für die Hauptnebenwirkung von SGLT2-

Hemmstoffen, nämlich ein erhöhtes Infektionsrisiko des Urogenitaltrakts (Genital- und Harnwegsinfektionen), verantwortlich (4,39,44–47,50–52,63).

Eine SGLT2-Inhibierung verschiebt ferner einen Teil der Glukose- sowie der Natrium- und Flüssigkeitsrückresorption stromabwärts des proximalen Nierentubulus. In der Folge zeigt sich, wenn SGLT2 gehemmt wird und nicht aktiv ist, die signifikante Reserve- oder vielmehr Transportkapazität von SGLT1 zur Rückresorption von ungefähr 50 % der filtrierten Glukose. Diese SGLT1-vermittelte Glukoserückresorption erklärt, warum trotz einer Hemmung von SGLT2 nur bis zu 50 % der filtrierten Glukose (etwa 60 bis 80 Gramm pro Tag) ausgeschieden wird bzw. die Glukosurie limitiert ist (43,44,46,64–66). Aufgrund ihres nicht-insulinbasierten Wirkmechanismus sowie der kompensatorischen Aktivität von SGLT1 besteht bei einer SGLT2-Inhibitor-Monotherapie daher lediglich ein minimales Hypoglykämierisiko, während bei einer Kombination von Gliflozinen mit anderen blutzuckersenkenden Medikamenten respektive Antidiabetika, z.B. Insulin oder Sulfonylharnstoffen, potenziell Hypoglykämien auftreten können (39,42,44,46,50,51,65,67).

Schon früh in ihrer Entwicklung wurde festgestellt, dass SGLT2-Hemmstoffe nicht nur den Blutzuckerspiegel und den HbA1c-Wert reduzieren, sondern durch die Ausscheidung von energiereicher Glukose und damit von Kalorien über den Harn (ca. 200 Kilokalorien pro Tag) einen fastenähnlichen Zustand auslösen und in weiterer Konsequenz verschiedene metabolische Effekte bzw. Gegenregulationen vermitteln (44,46,54,65). Zu den metabolischen Effekten, die sich aus der SGLT2-Hemmer-induzierten Glukosurie und den daraus resultierenden erniedrigten Glukose- und Insulin- sowie erhöhten Glukagonspiegeln ergeben, gehören eine kompensatorische Steigerung der Lipolyse und der Ketogenese sowie eine damit verbundene Verschiebung der Energiesubstratverwertung von Kohlehydraten zu Fetten, was zu einer Verminderung der Körperfettmasse und des Körpergewichts beiträgt (44,46,54,65,68–72). Die freigesetzten freien Fettsäuren werden überdies zur Bildung von Ketonkörpern in der Leber verwendet, weshalb es zur Entwicklung einer milden Hyperketonämie kommt, wobei die vermehrten Ketonkörper als alternative respektive zusätzliche Energiesubstrate die Leistung von Kardiomyozyten und Nierenepithelien optimieren, bei DM-Patient*innen allerdings möglicherweise ein leicht vergrößertes Ketoazidoserisiko mit sich bringen (44,46,65,73–77). Die beschriebenen metabolischen Gegenregulationen senken zudem das Hypoglykämierisiko, wirken sich vorteilhaft auf das kardiovaskuläre und renale System aus und haben somit das Potenzial das Herz sowie die Nieren zu schützen (44,46,53,73).

Aufgrund der Ausscheidung von Glukose und Kalorien über den Harn und der dadurch getriggerten metabolischen Effekte bieten SGLT2-Inhibitoren folglich einzigartige Vorteile als antihyperglykämische bzw. blutzuckersenkende Medikamente und können sowohl kardiovaskuläre als auch renale Endpunkte verbessern indem sie Hypo- und Hyperglykämien gleichermaßen verhindern (44,46).

Bereits in großen klinischen Endpunktstudien bei T2DM-Patient*innen wurde beobachtet, dass die SGLT2-Hemmer Canagliflozin (CANVAS (78) Studie und CREDENCE (79) Studie), Dapagliflozin (DECLARE-TIMI 58 (80) Studie) und Empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME (81) Studie) zusätzlich zur Blutzuckerreduktion überraschenderweise positive Auswirkungen respektive Benefits im Hinblick auf klinisch relevante kardiovaskuläre und renale Endpunkte, wie z.B. die Verringerung der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität, der Hospitalisierungen wegen HI sowie des Fortschreitens einer (chronischen) Nierenerkrankung, zeigten (4,46,54,65,68,74,78–85). Die vorteilhaften kardiovaskulären und renalen Effekte, die im Rahmen der angesprochenen Studien binnen weniger Monate nach Therapiebeginn bei einem breiten Spektrum von T2DM-Patient*innen mit und ohne etablierter kardiovaskulärer sowie renaler Erkrankung festgestellt wurden, lassen sich jedoch offenbar nicht allein durch die Wirkung der Gliflozine auf die Blutzuckerkontrolle erklären, sondern dürften vermutlich auch auf andere Wirkmechanismen zurückzuführen sein, da andere blutzuckersenkende Medikamente mit stärkerer antihyperglykämischer Wirkung derartige kardio- und nephroprotektive Benefits nicht in so kurzer Zeit oder überhaupt nicht erzielen (44,46,53,60,68,83,85–87).

Die einheitlichen Beweise bezüglich verbesserter kardiorespinaler sowie insbesondere HI-Outcomes in den erwähnten Studien waren der Anlass für die “Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure” (DAPA-HF (88)) Studie, die als erste klinische Studie die Wirksamkeit und Sicherheit des SGLT2-Inhibitors Dapagliflozin bei Patient*innen mit chronischer HI und reduzierter LVEF (HFrEF) unabhängig vom Vorliegen oder Fehlen eines T2DM untersuchte (53,68,82,83,88,89). Einige wichtige Hinweise auf die für die kardiorespinalen Benefits von SGLT2-Hemmern verantwortlichen Wirkmechanismen können dieser randomisierten kontrollierten Studie entnommen werden (56,88). So zeigte die DAPA-HF Studie, dass die Behandlung von HFrEF-Patient*innen mit Dapagliflozin zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie (OMT) unter anderem mit einer signifikanten Reduktion des primären kombinierten Endpunkts, festgelegt als kardiovaskulärer Tod oder Verschlechterung der HI (definiert als Hospitalisierung wegen HI oder als dringender Besuch in einer Arztpraxis oder Notaufnahme, der eine intravenöse

Therapie der HI zur Folge hatte), um 26 % verbunden war. Hervorzuheben ist, dass diese kardiovaskulären Benefits gleichermaßen bei HFrEF-Patient*innen mit und ohne T2DM sowie auch bei Patient*innen mit einer eGFR von $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ beobachtet wurden, was darauf hindeutet, dass diese positiven Effekte nicht von der blutzuckersenkenden Wirkung der SGLT2-Hemmstoffe abhängig sind (1,4,46,53,68,88,90).

Im Zuge einer weiteren großen randomisierten kontrollierten Studie, der “Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction” (EMPEROR-Reduced (91)) Studie, wurden daraufhin ähnliche kardiovaskuläre Benefits bei Patient*innen mit HFrEF festgestellt, nämlich, dass der SGLT2-Inhibitor Empagliflozin zusätzlich zur OMT beispielsweise den primären kombinierten Endpunkt eines kardiovaskulären Tods oder einer Hospitalisierung wegen HI ungeachtet vom T2DM-Status um 25 % verringerte (1,4,6,46,61,68,91).

Ferner zeigte eine rezente Metaanalyse der DAPA-HF und EMPEROR-Reduced Studien konsistente Effekte von Dapagliflozin und Empagliflozin hinsichtlich der Reduktion sämtlicher individueller Endpunkte wie etwa der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität, der Hospitalisierungen wegen HI oder der Abnahme der Nierenfunktion, was nahelegt, dass es sich bei diesen eindrucksvollen Benefits offenbar um einen Klasseneffekt von SGLT2-Hemmstoffen handelt (1,68,92).

SGLT2-Hemmer (Dapagliflozin oder Empagliflozin) werden daher von den 2021 ESC Guidelines zusätzlich zur OMT mit einem ACE-Hemmer/ARNI, einem Betablocker und einem MRA für Patient*innen mit HFrEF unabhängig vom Diabetesstatus empfohlen (1,83).

3.1.2 Kardio- und nephroprotektive Benefits bzw. Effekte

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind die exakten Wirkmechanismen, die den kardio- und nephroprotektiven Benefits bzw. Effekten von SGLT2-Inhibitoren bei Patient*innen mit und ohne T2DM zugrunde liegen noch nicht vollständig geklärt und es wurden diverse, einander nicht ausschließende Mechanismen vorgeschlagen (53,56,93).

Nachdem in mehreren klinischen Studien eine rasche Verbesserung kardiovaskulärer und renaler Outcomes auch bei Patient*innen ohne T2DM festgestellt wurde, scheinen die vielversprechenden kardio- und nephroprotektiven Effekte der SGLT2-Hemmstoffe nicht ausschließlich auf ihrer blutzuckerreduzierenden Wirkung, sondern vermutlich auch auf nicht-glykämischen Wirkmechanismen zu beruhen. SGLT2-Hemmer, die ursprünglich als orale Antidiabetika zur medikamentösen Behandlung des T2DM entwickelt und zugelassen wurden, vermitteln also nicht nur glukosesenkende und metabolische Effekte, sondern

können das Herz und die Nieren von Patient*innen mit und ohne T2DM schützen, wobei die beteiligten protektiven Mechanismen sowohl die im vorherigen Abschnitt dargelegten blutzuckerabhängigen als auch noch nicht zur Gänze verstandene blutzuckerunabhängige Mechanismen umfassen, die derzeit eingehend erforscht und untersucht werden (43,46,54,68,73,82,83,90,94–97).

Um die profunden vorteilhaften Auswirkungen von SGLT2-Inhibitoren auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte zu erklären, existieren mittlerweile einige unterschiedliche, teilweise neu aufgekommene Theorien, wenngleich die Datenlage einem ständigen Wandel unterlegen ist (56,82,90,98,99).

Ein wahrscheinlicher Erklärungsansatz für die durch zahlreiche Endpunktstudien belegten kardio- und nephroprotektiven Benefits der SGLT2-Hemmung sind die mit ihr einhergehenden vielfältigen (pleiotropen) respektive multifaktoriellen Mechanismen und Wirkungen, sprich die Induktion multipler Prozesse und Signalwege, die größtenteils mit dem primären Wirkmechanismus der Gliflozine, nämlich der Glukosurie und Natriurese in Zusammenhang stehen und einen synergistischen positiven Einfluss auf das kardiovaskuläre und renale System ausüben (44,82,83,90,100,101).

Obgleich kein einzelner überzeugender Wirkmechanismus existiert, der alle beobachteten vorteilhaften Effekte von SGLT2-Hemmstoffen begründen kann, werden in den kommenden Abschnitten nun potenzielle Schlüsselmechanismen sowie einige der plausibelsten Theorien zur Erklärung der kardio- und nephroprotektiven Benefits der SGLT2-Inhibierung vorgestellt, die zumindest teilweise unabhängig von der Senkung des Blutzuckerspiegels sind und daher auch bei Patient*innen mit einer (chronischen) HI oder Nierenerkrankung ohne T2DM von Bedeutung sein können (46,47,68,73).

3.1.2.1 Kardio-Renale-Achse

Das Herz und die Nieren stehen in einem komplexen, wechselseitigen Verhältnis zueinander, sodass die akute oder chronische Funktionsstörung des einen Organs eine akute oder chronische Funktionsstörung des anderen Organs auslösen kann, was auch als kardiorenales Syndrom bezeichnet wird (82,102).

Während HI-Patient*innen ein erhöhtes Risiko haben, eine chronische Nierenerkrankung (CKD) zu entwickeln, stellt eine abnehmende Nierenfunktion bzw. eine CKD einen bedeutenden Risikofaktor für die Ausbildung und Progression einer chronischen HI dar, was insgesamt auf einen engen klinischen und pathophysiologischen Zusammenhang zwischen einer chronischen HI und einer CKD hindeutet (46,47,60,103–107). Mit fortschreitender

CKD kommt es zu einer zunehmenden Flüssigkeits- respektive Volumenretention, die jedoch die Entstehung und Verschlechterung einer chronischen HI fördert, während das verminderte HZV bei einer chronischen HI eine Verringerung des renalen Blutflusses, des renalen Perfusionsdrucks und der renalen Funktion verursacht, was wiederum mit einer Aktivierung des RAAS und des SNS einhergeht. Dieser kardiorenale Teufelskreis führt schließlich zu einer Stimulierung zahlreicher Entzündungsmarker, neurohumoraler Mediatoren und Zytokine, die in weiterer Folge die Herz- und Nierenfunktion verschlechtern können (46,54,108–111).

Neben einer CKD tritt ein T2DM ebenfalls häufig zusammen mit einer chronischen HI auf, wobei ein T2DM mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer HI assoziiert ist und vice versa, aber auch eine der Hauptursachen für eine CKD darstellt. Die drei Entitäten, CKD, chronische HI und T2DM, sind über mehrere geteilte Risikofaktoren sowie Signal- und Stoffwechselwege miteinander verbunden und stehen in einer engen Wechselbeziehung zueinander, weswegen sie oftmals gemeinsam vorliegen (44,54,60,65,73,106,108,110,112–115).

Die mit einem T2DM vergesellschaftete glomeruläre Hyperfiltration beruht auf einer reduzierten Natriumzufuhr zum distalen Nierentubulus und einem maladaptiven tubuloglomerulären Feedbackmechanismus, was eine Vasodilatation der afferenten glomerulären Arteriole und einen gesteigerten intraglomerulären Druck zur Folge hat. Da SGLT2-Hemmer eine Glukosurie und Natriurese vermitteln und nicht nur einen Teil der Glukose-, sondern auch der Natrium- sowie Flüssigkeitsrückresorption stromabwärts des proximalen Nierentubulus verschieben, erhöhen sie die Natrium- und Flüssigkeitszufuhr zur Macula Densa des distalen Nierentubulus, aktivieren bzw. stellen auf diese Weise den tubuloglomerulären Feedbackmechanismus wieder her und fördern die Vasokonstriktion der afferenten glomerulären Arteriole, was als wichtigster nephroprotektiver Effekt einer SGLT2-Inhibierung erachtet wird (44,46,47,56,65,73,82,84,90,116,117). Durch diese intrarenalen hämodynamischen Mechanismen verringern SGLT2-Hemmstoffe unter anderem die glomeruläre Hyperfiltration, den intraglomerulären Druck sowie initial und in geringem Ausmaß auch die eGFR, was die Filtration und Ausscheidung von tubulotoxischen Substanzen einschließlich Albumin über den Harn (Albuminurie), den renalen oxidativen Stress und Sauerstoffverbrauch, die renale Entzündung und Fibrose, die glomeruläre Schädigung, die Glukotoxizität und die tubuläre Transportarbeit vermindert. Die Nierenintegrität, die Nierenfunktion und die eGFR bleiben jedoch langfristig erhalten, wodurch das Voranschreiten einer eventuell bestehenden CKD verzögert wird und sich ein

nephroprotektiver Effekt ergeben kann (39,43,44,46,47,54,56,73,116,118,119). Der initiale, geringfügige Abfall der eGFR ist auch nach einer längerfristigen Gliflozin-Behandlung reversibel und hat dabei keine Auswirkungen auf die kardialen oder renalen Benefits der SGLT2-Hemmer (65,84,120).

Die weitreichenden Forschungsarbeiten zum Einsatz von SGLT2-Inhibitoren bei HI-Patient*innen führten in weiterer Konsequenz zur Durchführung großer klinischer Endpunktstudien bei CKD-Patient*innen mit und ohne T2DM, wobei etwa die kürzlich abgeschlossenen “Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease” (DAPA-CKD (121)) und “Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin” (EMPA-KIDNEY (122)) Studien positive Auswirkungen respektive Benefits von Dapagliflozin und Empagliflozin auf klinisch relevante kardiovaskuläre und renale Outcomes zeigten und damit weiteres Licht auf die komplexen pathophysiologischen Mechanismen des kardiorenenalen Syndroms warfen (46,47,65,82,83,101,110,121,122).

Obwohl der glukosurische bzw. blutzuckersenkende Effekt der Gliflozine von der Nierenfunktion abhängt und folglich bei Personen mit eingeschränkter eGFR (z.B. im Rahmen einer CKD) aufgrund der verminderten Filtration von Glukose nachlässt, scheinen ihre kardiovaskulären Benefits und ihre Fähigkeit die eGFR zu erhalten selbst bei Patient*innen mit Nierenfunktionsstörungen bestehen zu bleiben, was darauf hindeutet, dass im Hinblick auf die Kontrolle des Blutzuckerspiegels sowie der Reduktion des kardiovaskulären und renalen Risikos unterschiedliche Wirkmechanismen eine Rolle spielen (39,42,51,56,68,90,100,123). Demzufolge dürften die nephroprotektiven Benefits von SGLT2-Hemmstoffen durch multifaktorielle hämodynamische und nicht-hämodynamische Mechanismen bedingt sein, wobei die Aufrechterhaltung und Verbesserung der Nierenfunktion im Zusammenhang mit diesen Wirkmechanismen bei HI-Patient*innen besonders wichtig für die Kardioprotektion ist, um potenzielle Volumenüberlastungen und Komplikationen infolge einer bei einer HI eventuell zu beobachtenden Diuretikaresistenz zu vermeiden (46,54,73,100,124).

Zumal die CKD einen bedeutenden Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität darstellt und mit einer hohen Mortalität bei einer chronischen HI assoziiert ist, können sowohl die Verhinderung einer Verschlechterung der Nierenfunktion als auch die nachgewiesenen direkten nephroprotektiven Effekte als Folge der SGLT2-Inhibierung zu den beobachteten kardiovaskulären Benefits dieser Arzneimittel beitragen und sich in verbesserten HI-Outcomes niederschlagen (4,44,53,81,84,125,126).

Umgekehrt kann die Optimierung der Herzfunktion durch SGLT2-Hemmer auch einen Beitrag zu ihren vorteilhaften Auswirkungen auf die Nieren leisten. Aufgrund der geschilderten komplexen Interaktion zwischen Herz und Nieren kann die Prävention des Krankheitsfortschritts eines Organs somit eine Verschlechterung des jeweiligen anderen Organs verhüten und den erwähnten kardierenalen Teufelskreis letztlich positiv beeinflussen (54,108).

3.1.2.2 Diuretische, natriuretische und urikosurische Wirkung

SGLT2-Inhibitoren fördern nicht nur eine Glukosurie und Natriurese, sondern aufgrund der osmotischen Wirksamkeit der Glukose auch eine gesteigerte Harnausscheidung (Glukosurie-induzierte osmotische Diurese), was durch den konsekutiven Glukose-, Kalorien-, Natrium- und Flüssigkeitsverlust insgesamt mit einer Verminderung des Blutdrucks, des Körpergewichts, des extra- und intravaskulären Volumens sowie einer Erhöhung des Hämatokrits einhergeht. Dies kann sich vorteilhaft auf das kardiovaskuläre und renale System auswirken und schließlich zur Protektion des Herzens und der Nieren beitragen (40,42,44–46,49,51–53,56,68,73).

Die Reduktion des Blutdrucks und des Volumens unter einer SGLT2-Hemmung kann die kardiale Vor- und Nachlast schnell verringern und dadurch die ventrikulären Füllungsbedingungen sowie den subendokardialen Blutfluss bei Patient*innen mit chronischer HI verbessern, was potenziell für die raschen positiven kardiovaskulären Auswirkungen mitverantwortlich ist, die bei der Anwendung von SGLT2-Hemmstoffen insbesondere bei HI-Patient*innen nachgewiesen wurden (44,46,68,73,81,82,127,128).

Die antihypertensive Wirkung, die auch bei Personen ohne T2DM beobachtet wird, ist zum Teil auf die osmotische Diurese und Natriurese zurückzuführen, aber es wird vermutet, dass sie auch durch andere Mechanismen wie etwa eine verbesserte vaskuläre Endothelfunktion, eine verminderte arterielle Steifigkeit und eine veränderte SNS-Aktivität bedingt ist. Es wird davon ausgegangen, dass die Herabsetzung der arteriellen Steifigkeit eine Folge der Reduktion des zirkulierenden Volumens und einer Entspannung der glatten Gefäßmuskulatur ist und gemeinsam mit der Blutdrucksenkung zur Verminderung der kardialen Nachlast führt (44,68,73,87,129–134).

Wenngleich der Flüssigkeits- bzw. Volumenverlust einen Beitrag zur initialen Verringerung des Körpergewichts leisten kann, scheint der überwiegende Teil der langfristigen Gewichts- und Körperfettabnahme unter einer SGLT2-Hemmer-Therapie auf die in Abschnitt 3.1.1 beschriebenen metabolischen Effekte zurückzuführen zu sein. Es gibt zahlreiche Belege

dafür, dass Adipositas ein starker Risikofaktor für das Auftreten einer HI ist, weshalb angenommen wird, dass der Gewichtsverlust einer der involvierten Mechanismen in Bezug auf die Senkung der HI-Mortalität infolge einer Behandlung mit SGLT2-Hemmstoffen sein kann (44,60,65,68,69,135–138).

Prinzipiell ist eine SGLT2-Inhibitor-Therapie mit einem Hämatokritanstieg vergesellschaftet, der in einem engen Zusammenhang mit ihrer kardioresalen Wirksamkeit zu stehen scheint (53,128,139–142). Ob die Erhöhung des Hämatokrits sekundär auf die SGLT2-Hemmer-vermittelte osmotische Diurese sowie die konsekutive Volumenreduktion zurückzuführen ist oder ob es sich dabei auch um eine primäre erythropoetische Reaktion mit einer Zunahme der Erythropoese und von Erythropoetin handeln könnte, ist eine wichtige zu klärende Frage, wobei z.B. die DAPA-HF Studie einige aufschlussreiche Erkenntnisse in dieser Hinsicht lieferte (46,88,127,128,142). So wurde in dieser Studie beispielsweise eine einheitliche und ähnlich ausgeprägte Hämatokriterhöhung sowohl bei Personen mit als auch ohne T2DM beobachtet. Es ist davon auszugehen, dass Personen ohne T2DM eine geringere osmotische Diurese aufweisen als hyperglykämische Personen mit T2DM, weswegen eine gleichwertig ausgeprägte Steigerung des Hämatokrits nicht nur auf Basis der diureseinduzierten Hämokonzentration eintreten dürfte (46,88,128). Darüber hinaus schien die Erhöhung des Hämatokrits seinen Höhepunkt nach viermonatiger Behandlung zu erreichen, also später, als es aufgrund der alleinigen diuretischen Wirkung zu erwarten gewesen wäre, was wiederum auf eine zeitliche Trennung zwischen der Zunahme des Hämatokrits und der osmotischen Diurese hindeutet und einen anderen zugrundeliegenden Wirkmechanismus nahelegt (46,82,88,128,141). Aus den genannten Gründen wird angenommen, dass SGLT2-Hemmstoffe tatsächlich die Synthese von Erythropoetin fördern und dadurch den Hämatokrit weiter steigern und zur Verbesserung der Outcomes bei einer chronischen HI beitragen (46,53,68,87,88,135).

Die – wenn auch eher milden – diuretischen und natriuretischen Effekte von SGLT2-Inhibitoren können bei einer HI zusätzliche Benefits hinsichtlich der Reduktion von Stauungszuständen sowie der Stauungssymptomatik bieten und somit gegebenenfalls eine Verminderung des Diuretikabedarfs ermöglichen. Beispielsweise konnte im Laufe der Nachbeobachtung in den DAPA-HF und EMPEROR-Reduced Studien die Diuretikadosis bei einer größeren Patient*innen-Anzahl gesenkt werden, während sie bei einer kleineren Patient*innen-Anzahl gesteigert wurde (1,4,6,44,46,60,143,144). Ähnlich wie bei anderen Diuretika wird die SGLT2-Hemmer-induzierte Natriurese im Laufe der Zeit durch kompensatorische Mechanismen und das Erreichen eines stabilen Zustands abgeschwächt

und die Harnausscheidung normalisiert sich in der Regel innerhalb von wenigen Monaten nach Behandlungsbeginn (54,145,146). Angesichts der Vermutung, dass Gliflozine das interstitielle und intravaskuläre Volumen im Vergleich zu konventionellen Diuretika auf verschiedene Art und Weise regulieren, haben neuere Studien nun wichtige Unterschiede zwischen dem diuretischen Effekt von SGLT2-Hemmstoffen und Schleifendiuretika hervorgebracht (46,56,68). Eine rezent durchgeführte Studie, in der Dapagliflozin mit dem Schleifendiuretikum Bumetanid verglichen wurde, demonstrierte, dass sowohl Dapagliflozin als auch Bumetanid mit einer Verringerung von Natrium und interstitieller Flüssigkeit bzw. Volumen einhergingen (46,56,68,147). Während Dapagliflozin mit einer stärkeren Reduktion des interstitiellen Volumens assoziiert war und nur geringe Auswirkungen auf das intravaskuläre Blutvolumen zeigte, wurde Bumetanid mit einer ausgeprägteren Verminderung des intravaskulären Volumens in Verbindung gebracht (46,56,68,147). Obwohl eine HI typischerweise durch eine übermäßige Flüssigkeitsansammlung sowohl im interstitiellen als auch im intravaskulären Raum gekennzeichnet ist, leiden viele HI-Patient*innen aufgrund des geringen HZVs an einer arteriellen Unterfüllung, die durch eine konventionelle Diuretikabehandlung folglich noch weiter verschlimmert werden könnte (53,56,147). Indem SGLT2-Inhibitoren das interstitielle Volumen bei minimaler Veränderung des intravaskulären Blutvolumens selektiv senken, könnten sie eine effizientere Linderung von Symptomen und Zeichen einer interstitiellen Kongestion ermöglichen, ohne dabei die arterielle Füllung und die Organdurchblutung zu beeinträchtigen oder eine reflektorische SNS-Aktivierung zu verursachen, die aufgrund der intravaskulären Volumenverminderung mit konventionellen Diuretika auftritt. Es sind allerdings noch weitere Daten erforderlich, um diese Hypothese zu untermauern (53,56,82,147,148).

Bei der Verwendung von SGLT2-Hemmern treten im Unterschied zu anderen Diuretika außerdem keine Änderungen des Serumkaliumspiegels auf (60,65,149,150).

Des Weiteren haben SGLT2-Hemmstoffe eine urikosurische Wirkung, was potenziell mit einer Inhibierung des Urat Transporters 1 (URAT1) sowie ihrer glukosurischen und insulinenkenden Wirksamkeit zusammenhängt. Da ein gesteigerter Plasmaharnsäurespiegel unter anderem mit Inflammation, oxidativem Stress, kardiovaskulären Komplikationen und kongestiver HI vergesellschaftet ist, können Gliflozine durch die Verringerung des Harnsäurespiegels folglich günstige bzw. protektive kardiovaskuläre und renale Effekte induzieren (39,44,46,54,73,100,151–159).

Obwohl die erhöhte Glukose- und Natriumausscheidung über den Harn mit einhergehendem diuretischen Effekt, Anstieg des Hämatokrits, Verminderung der Blutglukosekonzentration, des HbA1c-Werts, des Blutdrucks, des Körpergewichts, des Volumens und des Harnsäurespiegels zwar anerkannte kardio- und nephroprotektive Wirkmechanismen von SGLT2-Hemmern darstellen und wichtige kardiovaskuläre sowie renale Risikofaktoren einschließlich Adipositas, Hyperglykämie, Hypertonie und Hyperurikämie positiv beeinflussen, können sie jedoch die in den großen klinischen Studien beobachteten Verbesserungen unterschiedlicher Endpunkte bei einer chronischen HI nicht in vollem Umfang begründen, was die Beteiligung anderer SGLT2-Inhibitor-vermittelter Wirkmechanismen nahelegt. Gleichwohl ist davon auszugehen, dass die genannten Effekte im Zusammenspiel mit weiteren, potenziellen protektiven Wirkmechanismen von SGLT2-Hemmstoffen, die in den folgenden Abschnitten diskutiert werden, bedeutende kardiovaskuläre Outcomes, wie z.B. das Risiko eines kardiovaskulären Tods oder einer Verschlechterung der HI respektive einer Hospitalisierung wegen HI, bei Patient*innen ohne T2DM reduzieren können, wenngleich die beteiligten Schlüsselmechanismen noch weiter untersucht werden müssen (39,44,68,73,82,123,160,161).

3.1.2.3 Induktion von Autophagie

Die Induktion von Autophagie ist ein weiterer diskutierter Mechanismus zur Erklärung der kardio- und nephroprotektiven Effekte von SGLT2-Inhibitoren. Als Autophagie wird dabei der Prozess bezeichnet, durch den das physiologische zelluläre Gleichgewicht aufrechterhalten wird, indem potenziell gefährliche Bestandteile entfernt und zelluläre Komponenten als adaptive Reaktion auf metabolischen Stress einschließlich Hunger bzw. Fasten und Sauerstoffmangel (Hypoxie) recycelt werden (68,101,162).

Eine neu aufgekommene Theorie bringt die in Abschnitt 3.1.1 geschilderte Auslösung eines fastenähnlichen Zustands sowie die Ausnutzung metabolischer Gegenregulationen durch die Ausscheidung von Glukose und Kalorien über den Harn mit einer Induktion von Autophagie, auch in der Niere und im Herz, in Verbindung (46,68,86,163,164). Gemäß dieser Theorie senken SGLT2-Hemmer die zelluläre Glukoseverfügbarkeit und rufen einen hungerähnlichen Zustand hervor, der ohne die Notwendigkeit einer basalen Hyperglykämie auftritt. Daraufhin werden die beiden Enzyme Sirtuin 1 (SIRT1) und die Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase (AMPK) sowie die beiden Transkriptionsfaktoren Hypoxie-induzierter Faktor-1 α (HIF-1 α) und Hypoxie-induzierter

Faktor-2 α (HIF-2 α) aktiviert, wodurch die Autophagie induziert wird (46,54,72,86,101,165–171).

Indem sie das Zytosol effektiv von beschädigten Mitochondrien und anderen dysfunktionalen Organellen beseitigt, verbessert die Autophagie den Energiestoffwechsel, reduziert oxidativen Stress sowie inflammatorische und zytotoxische Prozesse und übt daher einen günstigen Einfluss auf die chronische HI aus (46,68,86,172). Dieser Mechanismus kann außerdem zu einer Verringerung der epikardialen Fettgewebssmasse führen, die mit der Pathophysiologie der chronischen HI in Zusammenhang gebracht wurde und sich folglich kardioprotektiv auswirken (46,54,56,173,174).

Durch die Induktion eines fastenähnlichen Zustands können SGLT2-Hemmstoffe also unabhängig von ihrer Wirkung auf Glukose oder Insulin die Autophagie fördern und auf diese Weise kardio- sowie nephroprotektive Benefits entfalten (46,68,86,166–169,175).

3.1.2.4 Stimulierung der Erythropoetinsynthese

SGLT2-Hemmer können den Zellen jedoch nicht nur den Eindruck vermitteln, dass sie fasten, sondern auch, dass sie hypoxisch sind (86).

Ein Sauerstoffmangel stimuliert, ebenso wie ein Nährstoffmangel, AMPK und SIRT1, wobei SIRT1 wiederum HIF-2 α und unter gewissen Umständen auch HIF-1 α aktiviert (86,176–180). Da HIF-1 α und HIF-2 α ebenfalls die Autophagie induzieren, ist es möglich, dass die gesteigerte HIF-1 α - und HIF-2 α -Aktivierung durch SGLT2-Inhibitoren die Autophagie, die bereits durch AMPK und SIRT1 verstärkt wird, noch weiter ankurbelt und somit einen wichtigen Beitrag zu den markanten kardierenalen Benefits dieser Medikamente leistet, die bei anderen blutzuckersenkenden Substanzen nicht zu verzeichnen sind (86,176,181,182).

Eine typische physiologische Reaktion auf eine Hypoxie ist ferner die vermehrte Bildung von Erythrozyten, die durch Hypoxie-induzierte Faktoren gesteuert wird, welche die Synthese von Erythropoetin anregen. HIF-1 α und insbesondere HIF-2 α stellen dabei die beiden wichtigsten Stimuli für die Erythropoetinsynthese dar (86,183). Erythropoetin ist ein durch Hypoxie getriggertes, pleiotropes Hormon, von dem bekannt ist, dass es die Sauerstoffversorgung respektive -zufuhr erhöhen, die Angiogenese, die mitochondriale Funktion der Kardiomyozyten, die Zellproliferation und Entzündungen günstig beeinflussen sowie kardiovaskuläre Outcomes verbessern kann (46,142,183,184).

Die Annahme, dass SGLT2-Hemmstoffe die Synthese von Erythropoetin fördern und dadurch den Hämatokrit weiter steigern und zur Verbesserung der Endpunkte bei einer HI

beitragen, kam in Abschnitt 3.1.2.2 zur Sprache, wobei auf die dabei zugrundeliegenden Mechanismen und die sich ergebenden Benefits noch nicht genauer eingegangen wurde. Indem eine SGLT2-Hemmung einen Teil der Glukose-, aber auch der Natrium- und Flüssigkeitsrückresorption stromabwärts des proximalen Nierentubulus verschiebt, kann die Sauerstoffverfügbarkeit sowie der Sauerstoffpartialdruck im äußeren Nierenmark potenziell abnehmen und in weiterer Folge eine zunehmende Hypoxie im äußeren Nierenmark resultieren, was wiederum einen Stimulus für HIF-1 α und HIF-2 α darstellt (44,46,142,184–187).

Diese SGLT2-Inhibitor-induzierte Aktivierung von HIF-1 α und HIF-2 α kann nunmehr die Erythropoetinsynthese sowie infolgedessen die Erythropoese stimulieren, was schließlich einen Anstieg der Erythrozytenzahl, des Hämoglobins und des Hämatokrits nach sich zieht. Dadurch können Gliflozine unter anderem die Sauerstoffversorgung der Nieren verbessern, die Sauerstoffzufuhr zum Herzen und zu anderen Organen erleichtern, die Nieren und das Herz weiter schützen und dabei helfen, kardiovaskuläre Outcomes positiv zu beeinflussen (39,46,68,86,135,141,142,184,188–190).

3.1.2.5 Modulierung des SNS

Das SNS bzw. eine abnorme Aktivierung des SNS spielt eine wesentliche Rolle in der Pathogenese und Pathophysiologie der chronischen HI. Pharmakotherapien, die die SNS-Aktivität abschwächen respektive hemmen (z.B. Beta-Blocker), haben in klinischen Studien eine Reduktion von HI-Ereignissen gezeigt (46,82,128).

Die Tatsache, dass SGLT2-Hemmstoffe den systolischen und diastolischen Blutdruck senken, ohne dabei gleichzeitig die Herzfrequenz zu erhöhen, deutet darauf hin, dass eine Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren nicht zu einer kompensatorischen Sympathikusaktivierung führt. Außerdem bleibt die Verminderung des Blutdrucks auch bei Patient*innen mit eingeschränkter eGFR erhalten, was vermuten lässt, dass SGLT2-Hemmer die Überaktivierung des SNS bei einer chronischen HI reduzieren können, weswegen vermutet wird, dass SGLT2-Inhibitoren eine hemmende Wirkung auf das zentrale SNS ausüben könnten (39,46,49,54,60,128,129,191).

Eine Verringerung der zentralen SNS-Aktivierung könnte daher ein wichtiger protektiver Mechanismus im Hinblick auf eine chronische HI sein und auch das Arrhythmiepotenzial senken, wenngleich noch weitere Studien zur Untersuchung des Einflusses von SGLT2-Hemmstoffen auf das SNS und auf die neurohumorale Aktivierung erforderlich sind (53,56,82,128).

3.1.2.6 Inhibierung von Natrium-Wasserstoff Austauschern

Eine neue und vielversprechende Hypothese basiert auf der Annahme, dass Gliflozine den myokardialen Natrium-Wasserstoff Austauscher 1 (NHE1), dessen Aktivierung zu einer Erhöhung des zytoplasmatischen Natrium- und Calciumspiegels führt, direkt inhibieren können, wodurch Natrium und Calcium im Zytoplasma von Kardiomyozyten reduziert, die mitochondriale Calciumkonzentration sowie die Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) hingegen gesteigert und aufgrund der daraus resultierenden Optimierung der myokardialen Ionenhomöostase ein kardioprotektiver Effekt, wie z.B. eine potenzielle Verminderung von kardialer Fibrose, linksventrikulärer Hypertrophie, myokardialen oxidativen Stress und/oder ungünstigem kardialen Remodeling, erzielt werden könnte (46,54,56,61,68,100,101,192–195). Die Hemmung der NHE1-Aktivität, die sowohl bei T2DM als auch bei chronischer HI hochreguliert ist, stellt somit einen weiteren möglichen Wirkmechanismus dar, der an den SGLT2-Inhibitor-vermittelten kardioprotektiven Benefits beteiligt sein könnte (53,54,65,82,87,101,192).

Der renale Natrium-Wasserstoff Austauscher 3 (NHE3), welcher als weiteres Ko-Transportsystem etwa 30 % des filtrierten Natriums rückresorbiert und der Sodium-glucose co-transporter 2 werden im Bereich des frühen proximalen Nierentubulus gemeinsam exprimiert (44,46,54). Bei HI-Patient*innen ist die Aktivität von NHE3 deutlich erhöht und könnte für die in Abschnitt 3.1.2.1 angesprochene Diuretikaresistenz verantwortlich sein (56,192). Außerdem ist SGLT2 möglicherweise funktionell an NHE3 gekoppelt, sodass eine pharmakologische Inhibierung von SGLT2 auch eine zumindest partielle Hemmung der NHE3-Aktivität auslösen kann. Diese Ko-Inhibierung von NHE3 könnte für den natriuretischen Effekt der SGLT2-Hemmung und die sich daraus ergebenden Auswirkungen beispielsweise auf den Blutdruck, den tubuloglomerulären Feedbackmechanismus sowie die eGFR von Bedeutung sein bzw. die Natriurese verstärken und so zur Kardio- und Nephroprotektion insbesondere bei nicht-diabetischen Patient*innen beitragen (44,46,56,73,190,192,196–198).

Die vermutete glukoseunabhängige Inhibierung von NHE1 und NHE3 könnte ein gemeinsamer kardioresnaler Mechanismus sein, durch den SGLT2-Hemmstoffe vorteilhafte Auswirkungen im Hinblick auf eine chronische HI vermitteln, obwohl noch weitere gezielte Studien notwendig sind, um diese Interaktion und ihre Relevanz aufzuklären und zu belegen (46,56,82,87,101,192).

3.1.2.7 Weitere potenzielle kardioprotektive Wirkmechanismen

Obwohl die komplexen Wirkmechanismen, die die vorteilhaften Effekte von SGLT2-Inhibitoren auf das kardiovaskuläre und renale System erklären, bislang noch nicht vollständig geklärt sind, deutet ihre durch eine erhebliche Anzahl von großen klinischen Studien belegte Wirksamkeit bei chronischer HI, CKD und T2DM darauf hin, dass sie an der Schnittstelle der kardialen, renalen sowie metabolischen Achse wirken und auf diese Weise maladaptive Teufelskreise unterbrechen und direkten Organschäden entgegenwirken. Um die potenziell zugrundeliegenden Schlüsselmechanismen der in Zusammenhang mit SGLT2-Hemmern beobachteten kardiorenenalen Protektion zu identifizieren und aufzuklären, wurden bisher diverse mechanistische Studien, präklinische in vitro und in vivo Studien sowie klinische Studien durchgeführt, wobei in den vorangegangenen Abschnitten (3.1.2.1 bis 3.1.2.6) ein Überblick über das aktuelle Verständnis der Wirkmechanismen der kardio- und nephroprotektiven Benefits von Gliflozinen gegeben wurde (54,56,100,101,128).

Zusätzlich zu den beschriebenen Mechanismen wurden in letzter Zeit weitere potenzielle, mit einer SGLT2-Inhibitor-Therapie assoziierte kardioprotektive Wirkmechanismen sowie Theorien zur Erklärung ihrer Benefits bei kardiovaskulären Erkrankungen insbesondere im Hinblick auf eine chronische HI aufgestellt. Dazu gehören etwa (i) eine Optimierung der myokardialen Energieversorgung und Energiestoffwechseleffizienz durch die Verschiebung der Energiesubstratverwertung von Kohlehydraten zu Fetten und die vermehrte Bildung von Ketonkörpern, die den Kardiomyozyten als zusätzliche Energiesubstrate dienen sowie als sogenanntes “Super-Fuel” Energie in Form von ATP effizient produzieren und gemeinsam mit freien Fettsäuren eine höhere Energieausbeute als Glukose bieten, (ii) eine Senkung von myokardialem oxidativen Stress, (iii) eine Modulation kardialer Fibrose und Inflammation, (iv) eine Verringerung der epikardialen Fettgewebssmasse durch eine veränderte Regulation von pro- und antiinflammatorischen Adipokinen bzw. durch reduzierte Leptin- und erhöhte Adiponektinkonzentrationen, (v) eine Förderung der Umkehrung des ungünstigen kardialen Remodelings, (vi) eine Verminderung der linksventrikulären Hypertrophie und Masse sowie der Füllungsdrücke und des linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Volumens, (vii) eine Verbesserung der LVEF und der vaskulären Endothelfunktion, (viii) eine Optimierung der kardialen Kontraktilität durch eine Herabsetzung der bei einer chronischen HI gesteigerten Calcium-Calmodulin-abhängigen Proteinkinase II-Aktivität in ventrikulären Kardiomyozyten, (ix) eine Reduktion der arteriellen Steifigkeit und letztlich (x) eine Regeneration von Blutgefäßen durch eine Vermehrung von zirkulierenden provaskulären Vorläuferzellen (46,53,54,56,68,101,130,131,173,199–214).

Trotz der umfangreichen Forschungsarbeiten, mechanistischen, präklinischen und klinischen Studien sowie Studien, die den Einfluss von SGLT2-Hemmern auf unterschiedliche echokardiographische, hämodynamische, laborchemische und magnetresonanztomographische Surrogatendpunkte respektive -parameter untersuchten (z.B. DAPA-LVH (210), EMBRACE-HF (211), EMPA-HEART CardioLink-6 (212), EMPA-TROPISM (213) und SUGAR-DM-HF (214) Studien), ist nach wie vor unklar, welche der diskutierten anti-inflammatorischen, hämodynamischen, (myo-)kardialen, metabolischen, neurohumoralen, vaskulären und zellulären Wirkmechanismen tatsächlich für die beobachteten kardiovaskulären Benefits der SGLT2-Hemmstoffe verantwortlich sein könnten. Es bedarf daher weiterführender Forschung, um diese vorgeschlagenen Wirkmechanismen aufzuklären und zu bestätigen sowie gegebenenfalls weitere vorteilhafte Mechanismen und schließlich das vollständige therapeutische Potenzial bzw. den Nutzen von SGLT2-Inhibitoren bei kardiovaskulären Erkrankungen wie der chronischen HI zu erfassen (46,53,56,73,90,94,100,101,128,210–215).

3.1.3 Anwendungsgebiete, Dosierungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen

Die überraschenden positiven Entdeckungen bei T2DM-Patient*innen haben zu einer raschen Entwicklung vielzähliger klinischer SGLT2-Inhibitor-Studien sowohl bei HI-Patient*innen über den gesamten Bereich der LVEF (HF_rEF, HF_mrEF, HF_pEF) als auch bei CKD-Patient*innen jeweils mit und ohne T2DM geführt (216–219). Neben der ursprünglichen Indikation von SGLT2-Hemmern, dem Typ-2-Diabetes mellitus, gehören aufgrund ihrer in zahlreichen großen klinischen Endpunktstudien nachgewiesenen günstigen Auswirkungen auf kardiovaskuläre und renale Outcomes daher mittlerweile auch die chronische Herzinsuffizienz und die chronische Nierenerkrankung zu den Anwendungsgebieten von SGLT2-Hemmstoffen, wodurch die von dieser Wirkstoffgruppe profitierende Zielpatientenpopulation noch erheblich erweitert wurde (4,42,51,90,101).

Während in der Europäischen Union laut der European Medicines Agency (EMA) zur Therapie des T2DM beispielsweise die Wirkstoffe Canagliflozin (z.B. Invokana®), Dapagliflozin (z.B. Forxiga®) und Empagliflozin (z.B. Jardiance®) eine Zulassung haben, sind zur Behandlung der chronischen HI (HF_rEF, HF_mrEF, HF_pEF) sowie der CKD bei erwachsenen Patient*innen jedoch nur Dapagliflozin und Empagliflozin zugelassen (4,42,220–222).

Für die Therapie einer chronischen HI wird dabei eine Start- sowie Zieldosierung von 10 mg Dapagliflozin respektive Empagliflozin einmal täglich empfohlen (1,6,220,221).

Zu den Wechselwirkungen die bei einer Behandlung mit Dapagliflozin oder Empagliflozin beachtet werden sollten, gehören sowohl Kombinationen mit Schleifen- und Thiaziddiuretika, da dies potenziell deren diuretische Wirkung und in weiterer Folge das Dehydratations- und Hypotonierisiko verstärken kann als auch mit Insulin, insulinotropen Substanzen (z.B. Sulfonylharnstoffe) und anderen Antidiabetika aufgrund der daraus resultierenden Gefahr eines gesteigerten Hypoglykämierisikos (1,118,220,221).

Eine bestehende Überempfindlichkeit bzw. bekannte arzneimittelspezifische allergische Reaktion gegen Dapagliflozin oder Empagliflozin stellt eine wesentliche Kontraindikation gegen diese Wirkstoffe dar. Außerdem sollte weder Dapagliflozin noch Empagliflozin bei Patient*innen mit vorliegendem Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) eingesetzt werden, da bei diesen Personen ein stark erhöhtes Ketoazidoserisiko besteht und ferner wird die Einleitung einer Therapie mit Dapagliflozin bei Patient*innen mit einer eGFR von < 25 ml/min/1,73 m² oder Empagliflozin bei Patient*innen mit einer eGFR von < 20 ml/min/1,73 m² nicht empfohlen (1,4,6,45,65,73,220,221,223).

Basierend auf der Bewertung der, Sicherheit und Verträglichkeit wird das Nutzen-Risiko-Profil von Gliflozinen für das HI-Management insgesamt als günstig erachtet (83,85,224,225).

3.2 Wegweisende klinische Studien zur SGLT2-Inhibitor-Therapie bei Patient*innen mit chronischer HI und einer LVEF von ≤ 40 %

Bis dato wurden bei adulten Patient*innen mit einer chronischen HI unabhängig vom Diabetesstatus einige große randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Endpunktstudien durchgeführt, die die Wirksamkeit von SGLT2-Hemmern auf kardiovaskuläre Outcomes vor allem im Hinblick auf das Risiko eines kombinierten Endpunkts und zwar eines kardiovaskulären Tods oder einer Verschlechterung der HI respektive einer Hospitalisierung wegen HI untersuchten. Diese bedeutenden klinischen Studien können in verschiedene Kategorien eingeteilt werden, je nachdem, ob sie Patient*innen mit chronischer HI und einer LVEF von ≤ 40 % (DAPA-HF und EMPEROR-Reduced Studien) oder Patient*innen mit chronischer HI und einer LVEF von > 40 % (DELIVER und EMPEROR-Preserved Studien) einschlossen (37,38,47,88,89,91,101,110,226).

In den kommenden Abschnitten werden nun zwei wegweisende klinische Studien zur SGLT2-Inhibitor-Therapie bei adulten Patient*innen mit einer chronischen HI im NYHA-Stadium II, III oder IV und einer LVEF von $\leq 40\%$ (HFrEF) ausführlicher dargestellt.

3.2.1 DAPA-HF Studie

Die “Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure” (DAPA-HF) Studie wurde 2019 im “NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE” veröffentlicht und untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit des SGLT2-Inhibitors Dapagliflozin bei Patient*innen mit chronischer HI und reduzierter LVEF (HFrEF) unabhängig vom Vorliegen oder Fehlen eines T2DM im Vergleich zu Placebo (88).

Zu den Einschlusskriterien gehörten ein Alter von ≥ 18 Jahren, eine chronische HI im NYHA-Stadium II, III oder IV und eine LVEF von $\leq 40\%$. Ferner mussten die Patient*innen einen NT-proBNP-Plasmaspiegel von ≥ 600 pg/ml bzw. ≥ 400 pg/ml, wenn sie innerhalb der letzten 12 Monate wegen HI hospitalisiert wurden oder ≥ 900 pg/ml, wenn Vorhofflattern oder Vorhofflimmern im EKG festgestellt wurde, aufweisen sowie eine Device-Standardtherapie (ICD, CRT oder beides) und eine medikamentöse Standardtherapie einschließlich eines ACE-Hemmers oder eines ARBs oder eines ARNIs sowie eines Beta-Blockers erhalten, sofern dies nicht kontraindiziert war oder zu inakzeptablen Nebenwirkungen führte (88). Darüber hinaus wurde die Verwendung eines MRAs empfohlen und die Medikamentendosierungen in Übereinstimmung mit den Leitlinienempfehlungen individuell angepasst. T2DM-Patient*innen nahmen weiterhin ihre blutzuckersenkenden Medikamente ein, wobei die Dosierungen je nach Bedarf justiert werden konnten, um das Hypoglykämierisiko zu minimieren (88).

Zu den Ausschlusskriterien zählten beispielsweise eine kürzliche Behandlung mit einem SGLT2-Hemmer oder inakzeptable Nebenwirkungen in Verbindung mit einem SGLT2-Inhibitor, eine eGFR von < 30 ml/min/1,73 m² oder eine rasch abnehmende Nierenfunktion sowie ein T1DM (88).

In dieser internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie wurden 4744 Patient*innen mit einer chronischen HI im NYHA-Stadium II, III oder IV und einer LVEF von $\leq 40\%$ (HFrEF) nach dem Zufallsprinzip entweder einer Behandlung mit Dapagliflozin in einer Dosis von 10 mg einmal täglich (n = 2373) oder einem entsprechenden Placebo (n = 2371) zusätzlich zur empfohlenen HI-Standardtherapie bzw. OMT zugewiesen. Zu Studienbeginn waren die Charakteristika der Patient*innen und die etablierte HI-Standardtherapie zwischen den

beiden Gruppen sehr ausgewogen, wobei in der jeweiligen Behandlungsgruppe das Durchschnittsalter etwa bei 66 Jahren lag, 42 % der Patient*innen einen bekannten T2DM hatten, bei 3 % der Patient*innen ein T2DM neu diagnostiziert wurde, die mittlere LVEF 31 % und die mediane eGFR 66 ml/min/1,73 m² betrug sowie rund 94 % der Patient*innen bereits mit einem ACE-Hemmer oder ARB oder ARNI, 96 % mit einem Beta-Blocker, 71 % mit einem MRA, 26 % mit einem ICD und 7 % mit einer CRT behandelt wurden (1,53,65,82,83,88).

Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod oder einer Verschlechterung der HI, welche durch eine Hospitalisierung wegen HI oder durch einen dringenden Besuch in einer Arztpraxis oder Notaufnahme, der eine intravenöse Therapie der HI zur Folge hatte, definiert wurde (88).

Sekundäre Endpunkte waren etwa eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod oder einer Hospitalisierung wegen HI, die Gesamtanzahl kardiovaskulärer Tode und Hospitalisierungen wegen HI, die Veränderung des Ausgangswerts (Verbesserung oder Verschlechterung) des Gesamtsymptom-Scores im Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) gemessen nach 8 Monaten, ein Tod aufgrund einer beliebigen Ursache (Gesamtmortalität) sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion, die mittels eines zusammengesetzten renalen Endpunkts aus einem anhaltenden Rückgang der eGFR von ≥ 50 %, einer Nierenerkrankung im Endstadium (anhaltende eGFR von < 15 ml/min/1,73 m², anhaltende Dialysebehandlung oder Nierentransplantation) oder einem renalen Tod definiert wurde (88,227).

Der primäre kombinierte Endpunkt trat über einen medianen Beobachtungszeitraum von 18,2 Monaten bei 386 Patient*innen (16,3 %) in der Dapagliflozin-Gruppe und bei 502 Patient*innen (21,2 %) in der Placebo-Gruppe auf (Hazard Ratio [HR] 0,74; 95 % Konfidenzintervall [KI], 0,65–0,85; P<0,001) (88).

Überdies wurden weitere vorteilhafte Auswirkungen von Dapagliflozin beobachtet und zwar, dass alle Komponenten des primären zusammengesetzten Endpunkts in der Dapagliflozin-Gruppe seltener vorkamen als in der Placebo-Gruppe (65,88). So trat ein kardiovaskulärer Tod beispielsweise bei 227 Patient*innen (9,6 %) in der Dapagliflozin-Gruppe und bei 273 Patient*innen (11,5 %) in der Placebo-Gruppe (HR 0,82; 95 % KI, 0,69–0,98) und eine Verschlechterung der HI bei 237 Patient*innen (10,0 %) in der Dapagliflozin-Gruppe sowie bei 326 Patient*innen (13,7 %) in der Placebo-Gruppe auf (HR 0,70; 95 % KI, 0,59–0,83). Von den Patient*innen in der Dapagliflozin-Gruppe wurden 231 (9,7 %) wegen HI hospitalisiert, verglichen mit 318 Patient*innen (13,4 %) in der Placebo-Gruppe

(HR 0,70; 95 % KI, 0,59–0,83), während ein dringender Besuch in einer Arztpraxis oder Notaufnahme, der eine intravenöse Therapie der HI zur Folge hatte, bei 10 Patient*innen (0,4 %) in der Dapagliflozin-Gruppe und bei 23 Patient*innen (1,0 %) in der Placebo-Gruppe vorkam (HR 0,43; 95 % KI, 0,20–0,90) (88).

Außerdem war die Inzidenz des sekundären kombinierten Endpunkts, nämlich eines kardiovaskulären Tods oder einer Hospitalisierung wegen HI, in der Dapagliflozin-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe (16,1 % versus 20,9 %; HR 0,75; 95 % KI, 0,65–0,85; $P < 0,001$). Die Gesamtanzahl kardiovaskulärer Tode und Hospitalisierungen wegen HI betrug 567 in der Dapagliflozin-Gruppe und 742 in der Placebo-Gruppe (Rate Ratio 0,75; 95 % KI, 0,65–0,88; $P < 0,001$), wobei der Behandlungseffekt als Rate Ratio angegeben wird (88). Der Anstieg des Gesamtsymptom-Scores im KCCQ nach 8 Monaten war in der Dapagliflozin-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe, was bedeutet, dass die Behandlung mit Dapagliflozin mit weniger Symptomen und körperlichen Einschränkungen sowie einer verbesserten Lebensqualität im Zusammenhang mit der HI einherging. So hatten einerseits mehr Patient*innen in der Dapagliflozin-Gruppe als in der Placebo-Gruppe eine klinisch bedeutsame, signifikante Verbesserung des Gesamtsymptom-Scores um ≥ 5 Punkte (58,3 % versus 50,9 %; Odds Ratio [OR] 1,15; 95 % KI, 1,08–1,23; $P < 0,001$), wobei der Behandlungseffekt als Win Ratio dargestellt wird und ein Wert > 1 eine Überlegenheit anzeigt, während andererseits weniger mit Dapagliflozin behandelte Patient*innen eine signifikante Verschlechterung des Gesamtsymptom-Scores aufwiesen (25,3 % versus 32,9 %; OR 0,84; 95 % KI, 0,78–0,90; $P < 0,001$) (53,88,97,227). Ferner starben insgesamt 276 Patient*innen (11,6 %) in der Dapagliflozin-Gruppe und 329 Patient*innen (13,9 %) in der Placebo-Gruppe aufgrund einer beliebigen Ursache (HR 0,83; 95 % KI, 0,71–0,97), was einer Verminderung der Gesamtmortalität entspricht. Die Inzidenz des sekundären zusammengesetzten renalen Endpunkts unterschied sich allerdings nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (1,2 % versus 1,6 %; HR 0,71; 95 % KI, 0,44–1,16) (4,88,90,97).

Unter der Behandlung mit Dapagliflozin traten in Summe weniger (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Placebo auf. Darüber hinaus waren sowohl schwere Hypoglykämien als auch diabetische Ketoazidosen selten und kamen lediglich bei T2DM-Patient*innen vor (88,97).

Im Rahmen der DAPA-HF Studie hatten HFrEF-Patient*innen, die mit dem SGLT2-Hemmer Dapagliflozin behandelt wurden im Vergleich zu HFrEF-Patient*innen, die ein Placebo bekamen, ein signifikant geringeres Risiko (relative Risikoreduktion 26 %; absolute

Risikoreduktion 4,9 %) für den primären kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder Verschlechterung der HI) und zwar unabhängig davon, ob ein T2DM vorlag oder nicht. Während des Studienzeitraums lag die Zahl der Patient*innen, die mit Dapagliflozin hätten behandelt werden müssen, um ein primäres Ereignis zu verhindern, bei 21 (95 % KI, 15–38) (1,4,46,61,65,88,106).

Der beobachtete Benefit von Dapagliflozin in Form einer signifikanten Verringerung wichtiger klinischer Ereignisse wie etwa kardiovaskulärer Outcomes trat schon früh nach dessen Initiierung auf und wurde bei Patient*innen festgestellt, die bereits eine empfohlene HI-Standardtherapie erhielten (53,82,88,97,106).

Subgruppenanalysen haben gezeigt, dass die Reduktion des Risikos hinsichtlich des primären zusammengesetzten Endpunkts in den vordefinierten Untergruppen insgesamt konsistent war und sich Dapagliflozin demnach bei den 55 % der Patient*innen ohne T2DM als ebenso wirksam erwies (13,2 % versus 17,7 %; HR 0,73; 95 % KI, 0,60–0,88), wie bei den 45 % der Patient*innen mit T2DM (20,0 % versus 25,5 %; HR 0,75; 95 % KI, 0,63–0,90) (4,88). Ein Vergleich deutete jedoch auf eine mögliche Heterogenität hin, wobei der Nutzen der Dapagliflozin-Behandlung bei Patient*innen im NYHA-Stadium III oder IV geringer war als bei Patient*innen im NYHA-Stadium II, allerdings standen die Ergebnisse in Bezug auf andere Untergruppen, die ebenfalls eine fortgeschrittenere Erkrankung widerspiegelten (z.B. eine eingeschränkere LVEF, ein erhöhter NT-proBNP-Plasmaspiegel oder eine schlechtere Nierenfunktion), nicht im Einklang mit den Resultaten der NYHA-Stadien, was nahelegt, dass Dapagliflozin bei Patient*innen mit schwererer HI gleichermaßen effektiv sein dürfte (53,82,88).

3.2.2 EMPEROR-Reduced Studie

Die “Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction” (EMPEROR-Reduced) Studie wurde 2020 im “NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE” veröffentlicht und untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit des SGLT2-Inhibitors Empagliflozin bei Patient*innen mit chronischer HI und reduzierter LVEF (HFrEF) unabhängig vom Vorliegen oder Fehlen eines T2DM im Vergleich zu Placebo (83,91).

Zu den Einschlusskriterien gehörten ein Alter von ≥ 18 Jahren, eine chronische HI im NYHA-Stadium II, III oder IV und eine LVEF von ≤ 40 %. Ferner war ein erhöhter NT-proBNP-Plasmaspiegel von ≥ 600 pg/ml bei Patient*innen mit einer LVEF von ≤ 30 %, ≥ 1000 pg/ml bei Patient*innen mit einer LVEF zwischen 31 % und 35 %, ≥ 2500 pg/ml bei

Patient*innen mit einer LVEF von 36 % bis 40 % oder von ≥ 600 pg/ml bei Patient*innen mit einer LVEF von ≤ 40 %, wenn sie innerhalb der letzten 12 Monate wegen HI hospitalisiert wurden, erforderlich. Diese NT-proBNP-Grenzwerte wurden bei Patient*innen mit Vorhofflimmern verdoppelt (91,228,229). In Übereinstimmung mit den Leitlinienempfehlungen erhielten außerdem alle Patient*innen eine medikamentöse Standardtherapie (darunter ACE-Hemmer, ARBs, ARNIs, Beta-Blocker, MRAs, Diuretika) in adäquaten Dosierungen und, wenn indiziert, eine angemessene Device-Standardtherapie (ICDs oder CRTs) (91).

Zu den Ausschlusskriterien zählten beispielsweise eine derzeitige oder vorangegangene Behandlung mit einem SGLT2-Hemmer innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung sowie eine eGFR von < 20 ml/min/1,73 m² (91).

In dieser internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie wurden 3730 Patient*innen mit einer chronischen HI im NYHA-Stadium II, III oder IV und einer LVEF von ≤ 40 % (HFrEF) nach dem Zufallsprinzip entweder einer Behandlung mit Empagliflozin in einer Dosis von 10 mg einmal täglich (n = 1863) oder einem entsprechenden Placebo (n = 1867) zusätzlich zur empfohlenen HI-Standardtherapie bzw. OMT zugewiesen (1,47,83,91).

Zu Beginn der Studie waren die Charakteristika der Patient*innen in den beiden Studiengruppen ähnlich, wobei in der jeweiligen Behandlungsgruppe das Durchschnittsalter etwa bei 67 Jahren lag, 50 % der Patient*innen einen bekannten T2DM hatten, die mittlere LVEF 27 % und die mediane eGFR 62 ml/min/1,73 m² betrug sowie rund 89 % der Patient*innen bereits mit einem ACE-Hemmer, ARB oder ARNI, 95 % mit einem Beta-Blocker, 71 % mit einem MRA, 31 % mit einem ICD und 12 % mit einer CRT behandelt wurden (4,65,68,83,91,110).

Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod oder einer Hospitalisierung wegen HI (91).

Der erste sekundäre Endpunkt war die Gesamtanzahl der (erstmaligen und wiederkehrenden) Hospitalisierungen wegen HI und der zweite sekundäre Endpunkt war die Rate des Rückgangs der eGFR während des Zeitraums der doppelblinden Behandlung (91).

Der primäre kombinierte Endpunkt trat während des medianen Beobachtungszeitraums von 16 Monaten bei 361 Patient*innen (19,4 %) in der Empagliflozin-Gruppe und bei 462 Patient*innen (24,7 %) in der Placebo-Gruppe auf (HR 0,75; 95 % KI, 0,65–0,86; P<0,001) (91).

Ferner kamen die zwei Komponenten des primären zusammengesetzten Endpunkts in der Empagliflozin-Gruppe seltener vor als in der Placebo-Gruppe. So trat ein kardiovaskulärer Tod bei 187 Patient*innen (10,0 %) in der Empagliflozin-Gruppe und bei 202 Patient*innen (10,8 %) in der Placebo-Gruppe (HR 0,92; 95 % KI, 0,75–1,12) und eine Hospitalisierung wegen HI bei 246 Patient*innen (13,2 %) in der Empagliflozin-Gruppe und bei 342 Patient*innen (18,3 %) in der Placebo-Gruppe auf (HR 0,69; 95 % KI, 0,59–0,81) (91).

Darüber hinaus wirkte sich Empagliflozin vorteilhaft auf den ersten und zweiten sekundären Endpunkt aus. Hierbei war die Gesamtanzahl der (erstmaligen und wiederkehrenden) Hospitalisierungen wegen HI mit 388 Ereignissen in der Empagliflozin-Gruppe im Vergleich zu 553 Ereignissen in der Placebo-Gruppe signifikant geringer (HR 0,70; 95 % KI, 0,58–0,85; $P < 0,001$) und die Rate des Rückgangs der eGFR während des Zeitraums der doppelblinden Behandlung in der Empagliflozin-Gruppe signifikant langsamer als in der Placebo-Gruppe ($-0,55$ ml/min/1,73 m²/Jahr versus $-2,28$ ml/min/1,73 m²/Jahr), was einer absoluten Differenz von 1,73 ml/min/1,73 m²/Jahr zwischen den Gruppen entspricht (95 % KI, 1,10–2,37; $P < 0,001$) (83,91,97).

Des Weiteren gab es noch einige zusätzliche vordefinierte sekundäre Endpunkte, die nicht Bestandteil der Testhierarchie waren. Beispielsweise trat ein zusammengesetzter renaler Endpunkt aus einer chronischen Dialyse (Häufigkeit der Dialyse beträgt mindestens zweimal pro Woche für mindestens 90 Tage), einer Nierentransplantation, einer anhaltenden Reduktion der eGFR um ≥ 40 % oder einer anhaltenden eGFR von < 15 ml/min/1,73 m² bei Patient*innen mit einer Ausgangs-eGFR von ≥ 30 ml/min/1,73 m² oder von < 10 ml/min/1,73 m² bei Patient*innen mit einer Ausgangs-eGFR von < 30 ml/min/1,73 m² bei 30 Patient*innen (1,6 %) in der Empagliflozin-Gruppe und bei 58 Patient*innen (3,1 %) in der Placebo-Gruppe auf (HR 0,50; 95 % KI, 0,32–0,77) (91). Zudem war die Verbesserung respektive der mediane Anstieg des klinischen Gesamt-Scores im KCCQ vom Ausgangswert gemessen nach 52 Wochen in der Empagliflozin-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe (+5,8 Punkte versus +4,1 Punkte), was einer absoluten Differenz von 1,7 Punkten zwischen den Gruppen entspricht (95 % KI, 0,5–1,3) (91,97). Die Gesamtanzahl der (erstmaligen und wiederkehrenden) Hospitalisierungen wegen einer beliebigen Ursache betrug 1364 in der Empagliflozin-Gruppe im Vergleich zu 1570 in der Placebo-Gruppe (HR 0,85; 95 % KI, 0,75–0,95). Überdies starben insgesamt 249 Patient*innen (13,4 %) in der Empagliflozin-Gruppe und 266 Patient*innen (14,2 %) in der Placebo-Gruppe aufgrund einer beliebigen Ursache (HR 0,92; 95 % KI, 0,77–1,10), was einer niedrigeren Gesamtmortalität entspricht (68,91).

Unter der Behandlung mit Empagliflozin traten in Summe weniger (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Placebo auf. Mit Empagliflozin behandelte Patient*innen hatten ein geringeres Risiko für schwerwiegende renale Endpunkte, jedoch wurden unkomplizierte Infektionen des Genitaltrakts unter Empagliflozin öfter berichtet als unter Placebo. Diabetische Ketoazidosen traten weder in der Empagliflozin-Gruppe noch in der Placebo-Gruppe auf und es gab nur sehr wenige Hypoglykämien, deren Häufigkeit sich nicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschied (91,97,216).

Im Rahmen der EMPEROR-Reduced Studie hatten HFrEF-Patient*innen, die mit dem SGLT2-Inhibitor Empagliflozin behandelt wurden im Vergleich zu HFrEF-Patient*innen, die ein Placebo bekamen, ein signifikant geringeres Risiko (relative Risikoreduktion 25 %; absolute Risikoreduktion 5,3 %) für den primären kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen HI) und zwar unabhängig davon, ob ein T2DM vorlag oder nicht. Dieser Nutzen von Empagliflozin trat schon früh nach dessen Initiierung auf und wurde bei Patient*innen festgestellt, die bereits eine empfohlene HI-Standardtherapie erhielten (1,4,61,65,89,91,97). Während des Studienzeitraums lag die Zahl der Patient*innen, die mit Empagliflozin hätten behandelt werden müssen, um ein primäres Ereignis zu verhindern, bei 19 (95 % KI, 13–37) (91).

Subgruppenanalysen haben gezeigt, dass die Wirksamkeit von Empagliflozin bezüglich des primären zusammengesetzten Endpunkts in den vordefinierten Untergruppen einschließlich bei Patient*innen mit und ohne T2DM konsistent war (4,61,65,83,89,91).

Zusätzlich zu den beobachteten kardiovaskulären Benefits war Empagliflozin verglichen zu Placebo mit einem langsameren Rückgang der eGFR während des Zeitraums der doppelblinden Behandlung sowie einem niedrigeren Risiko hinsichtlich des zusammengesetzten renalen Endpunkts assoziiert und zeigte somit einen vorteilhaften Effekt auf die Nierenfunktion (91,97,216).

4 Diskussion

Die DAPA-HF und EMPEROR-Reduced Studien zeigten, dass SGLT2-Inhibitoren verschiedene Outcomes bei Patient*innen mit chronischer HI und einer LVEF von $\leq 40\%$ (HFrEF) unabhängig vom Vorliegen oder Fehlen eines T2DM verbessern. Diese zwei wegweisenden klinischen Studien demonstrierten dabei insbesondere eine signifikante Verringerung des kombinierten Risikos eines kardiovaskulären Tods oder einer Verschlechterung der HI respektive einer Hospitalisierung wegen HI unter einer SGLT2-Hemmer-Therapie zusätzlich zur empfohlenen HI-Standardtherapie bzw. OMT mit einem ACE-Hemmer/ARNI, einem Betablocker und einem MRA im Vergleich zu Placebo (65,88,89,91,92,110,111). Der Nutzen des Einsatzes der SGLT2-Hemmstoffe Dapagliflozin und Empagliflozin war im Hinblick auf diesen zusammengesetzten Endpunkt respektive dessen Risikoreduktion bei HFrEF-Patient*innen mit und ohne T2DM konsistent (65,88,89,91,92).

Beide Endpunktstudien weisen mitunter gewisse Einschränkungen auf, die ich an dieser Stelle diskutieren möchte (88,91). Zu den Limitationen der DAPA-HF Studie zählen beispielsweise die Verwendung spezifischer Ein- und Ausschlusskriterien, was die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt haben könnte. Außerdem waren nur rund 23 % der Patient*innen Frauen, etwa 5 % der Patient*innen waren schwarzer Hautfarbe, lediglich 1 % der Patient*innen waren im NYHA-Stadium IV und relativ wenige Patient*innen waren sehr alt und litten an mehreren gleichzeitig bestehenden Krankheiten (88). Zu den Einschränkungen der EMPEROR-Reduced Studie gehören ebenfalls der Einsatz spezifischer Ein- und Ausschlusskriterien und wiederum waren nur rund 24 % der Patient*innen Frauen, etwa 7 % der Patient*innen waren schwarzer Hautfarbe und lediglich 0,6 % der Patient*innen waren im NYHA-Stadium IV (91). Im Allgemeinen wiesen die DAPA-HF und EMPEROR-Reduced Studien aber ein niedriges Bias- bzw. Verzerrungsrisiko auf (4).

Während in die DAPA-HF Studie in erster Linie Patient*innen mit leichter bis mittelschwerer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (mittlere LVEF 31 %) und erhöhten Plasmaspiegeln von natriuretischen Peptiden (medianer NT-proBNP-Plasmaspiegel 1437 pg/ml) eingeschlossen wurden, waren in der EMPEROR-Reduced Studie vermehrt Patient*innen mit schwererer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (mittlere LVEF 27 %) sowie gesteigerten Plasmaspiegeln von natriuretischen Peptiden (medianer NT-proBNP-Plasmaspiegel 1907 pg/ml) vertreten, weshalb die Inzidenz des

primären Endpunkts in der EMPEROR-Reduced Studie etwa um 40 % höher war, als in der DAPA-HF Studie. Die EMPEROR-Reduced Studie erweitert somit den Benefit der Gliflozine auf Patient*innen mit einer weiter fortgeschrittenen, aber stabilen chronischen HI (88,91,97).

Sowohl in der DAPA-HF als auch in der EMPEROR-Reduced Studie war der Nutzen des jeweiligen SGLT2-Inhibitors in Bezug auf den primären kombinierten Endpunkt hauptsächlich auf eine Verminderung der Hospitalisierungen wegen HI zurückzuführen, mit einem um 30 % geringeren Risiko einer Hospitalisierung wegen HI in der DAPA-HF Studie gegenüber einem um 31 % niedrigeren Risiko in der EMPEROR-Reduced Studie, wohingegen das Risiko eines kardiovaskulären Tods in der DAPA-HF Studie um 18 % und in der EMPEROR-Reduced Studie um 8 % geringer war als unter Placebo (68,88,91). Die DAPA-HF und EMPEROR-Reduced Studien lieferten dabei inkonsistente Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit von SGLT2-Hemmern auf den kardiovaskulären Tod respektive die kardiovaskuläre Mortalität. Während Dapagliflozin die kardiovaskuläre Mortalität bei Patient*innen mit HFrEF in der DAPA-HF Studie signifikant senkte, wurde in der EMPEROR-Reduced Studie keine signifikante Verringerung der kardiovaskulären Mortalität durch Empagliflozin beobachtet (1,61,65,88,91,110). Ob in einer Studie eine signifikante Herabsetzung der kardiovaskulären Mortalität festgestellt werden kann, hängt vor allem von der Anzahl der Ereignisse und der Expositionsdauer gegenüber dem Studienmedikament ab. Ereignisgetriggerte Studien, die einen zusammengesetzten Endpunkt aus einem kardiovaskulären Tod oder einer Hospitalisierung wegen HI verwenden sowie Hochrisikopopulationen einschließen, haben aufgrund einer schnelleren Akkumulation von Ereignissen insbesondere einer Hospitalisierung wegen HI oftmals einen kürzeren Beobachtungszeitraum und damit auch eine kürzere Expositionsdauer, was wiederum die Aussagekraft für den kardiovaskulären Tod einschränkt und folglich den uneinheitlichen Nutzen von Dapagliflozin und Empagliflozin hinsichtlich der Reduktion der kardiovaskulären Mortalität in den beiden Studien weitgehend erklären könnte (110). Die bereits in Abschnitt 3.1.1 erwähnte Metaanalyse der DAPA-HF und EMPEROR-Reduced Studien ergab allerdings keine Heterogenität in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität zwischen den zwei Studien und zeigte konsistente Behandlungseffekte von Dapagliflozin und Empagliflozin im Hinblick auf die Verminderung sämtlicher individueller Endpunkte wie etwa der Gesamtmortalität (gepoolte HR 0,87; 95 % KI, 0,77–0,98; P=0,018), der kardiovaskulären Mortalität (gepoolte HR 0,86; 95 % KI, 0,76–0,98; P=0,027), der Hospitalisierungen wegen HI oder der Abnahme der Nierenfunktion (gepoolte HR 0,62;

95 % KI, 0,43–0,90; $P=0,013$), was nahelegt, dass es sich bei diesen bemerkenswerten Benefits offenbar um einen Klasseneffekt einer SGLT2-Inhibitor-Therapie handelt (1,61,65,68,92,97).

Zu den vorteilhaften Auswirkungen der SGLT2-Hemmung, die in der DAPA-HF und EMPEROR-Reduced Studie beobachtet wurden, gehören außerdem Verbesserungen des HI-bezogenen Gesundheitsstatus bzw. der patientenberichteten Symptome, des funktionellen Status und der Lebensqualität (88,91,97,216).

Darüber hinaus wurden Dapagliflozin und Empagliflozin von HFrEF-Patient*innen in beiden Studien gut vertragen, wobei unter der jeweiligen Gliflozin-Behandlung in Summe weniger (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Placebo auftraten (88,91,97).

Die 2021 ESC Guidelines empfehlen daher SGLT2-Inhibitoren zusätzlich zur OMT mit einem ACE-Hemmer/ARNI, einem Betablocker und einem MRA mit einem Empfehlungsgrad I für Patient*innen mit HFrEF unabhängig vom Diabetesstatus (1,83,89). Überdies zeigten die internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten DELIVER und EMPEROR-Preserved Studien, die in den Abschnitten 1.9.2.5 und 3.2 angeführt wurden, dass SGLT2-Hemmer verschiedene Outcomes bei Patient*innen mit chronischer HI und einer LVEF von $> 40\%$ (HFmrEF oder HFpEF) mit und ohne T2DM verbessern. So demonstrierte die DELIVER Studie, dass Dapagliflozin das kombinierte Risiko eines kardiovaskulären Tods oder einer Verschlechterung der HI im Vergleich zu Placebo signifikant verminderte (HR 0,82; 95 % KI, 0,73–0,92; $P<0,001$), während in der EMPEROR-Preserved Studie gezeigt werden konnte, dass auch Empagliflozin das kombinierte Risiko eines kardiovaskulären Tods oder einer Hospitalisierung wegen HI im Vergleich zu Placebo signifikant reduzierte (HR 0,79; 95 % KI, 0,69–0,90; $P<0,001$) (36–38,47,83,89,97,110,216). Der Nutzen des Einsatzes der SGLT2-Hemmstoffe Dapagliflozin und Empagliflozin war in Bezug auf diese primären zusammengesetzten Endpunkte respektive deren Risikoreduktion bei Patient*innen mit HFmrEF oder HFpEF konsistent und unabhängig davon, ob ein T2DM vorlag oder nicht (36–38,97). Diese Ergebnisse erweitern somit jene der DAPA-HF und EMPEROR-Reduced Studien auf Patient*innen mit einer chronischen HI und einer LVEF von $> 40\%$ (HFmrEF oder HFpEF) (37,38,88,91).

Neben den zahlreichen großen klinischen Endpunktstudien wurden außerdem einige kleinere spezialisierte klinische Studien durchgeführt (z.B. DEFINE-HF (230), DETERMINE-Reduced (231), DETERMINE-Preserved (231), EMPERIAL-Reduced

(232), EMPERIAL-Preserved (232) und PRESERVED-HF (233) Studien), die den Einfluss von Dapagliflozin und Empagliflozin auf unterschiedliche patientenrelevante Outcomes beispielsweise auf den HI-bezogenen Gesundheitsstatus bei Patient*innen mit chronischer HI mit und ohne T2DM untersuchten und dabei weitere Belege für den Benefit einer SGLT2-Inhibitor-Behandlung wie etwa eine bedeutsame Verbesserung des HI-bezogenen Gesundheitsstatus bzw. der patientenberichteten Symptome, des funktionellen Status und der Lebensqualität erbrachten (53,81,97,101,106,208,230–233).

Angesichts der eindeutigen Beweise für den Nutzen von SGLT2-Hemmern einschließlich der Reduktion der (kardiovaskulären) Mortalität, der Verminderung von Hospitalisierungen, der Verbesserung renaler Endpunkte sowie des HI-bezogenen Gesundheitsstatus hat sich die Behandlungslandschaft der chronischen HI insofern weiterentwickelt, als dass SGLT2-Hemmstoffe mittlerweile als wichtiger Bestandteil des HI-Managements gelten (1,4,83,92,97,216,234,235).

Die aktuellen Guidelines empfehlen aufgrund der in diversen wegweisenden klinischen Studien nachgewiesenen Benefits von SGLT2-Inhibitoren bei Patient*innen mit einer chronischen HI über das gesamte Spektrum der LVEF nunmehr SGLT2-Hemmer als Erstlinientherapie mit einem Empfehlungsgrad I für alle Patient*innen mit chronischer HI (HFrEF, HFmrEF, HFpEF) unabhängig vom Diabetesstatus (1,36,47,62,89,97,101).

Trotz der vielfältigen etablierten, in den Guidelines empfohlenen krankheitsmodifizierenden Behandlungsmöglichkeiten stellt die chronische HI weltweit immer noch eine der Hauptursachen für Hospitalisierungen sowie Todesfälle und damit auch eine ernstzunehmende Herausforderung für das öffentliche Gesundheitssystem dar. Zudem geht die chronische HI häufig mit anderen Begleiterkrankungen (z.B. arterielle Hypertonie, CKD, KHK oder T2DM) einher und ist nach wie vor mit einer schlechten Prognose assoziiert, weshalb es für die Optimierung des Managements und der Prognose einer chronischen HI von entscheidender Bedeutung sein kann, ihre Pathophysiologie sowie ihre verschiedenen therapeutischen Ansatzpunkte einschließlich der Rolle von SGLT2-Hemmstoffen noch besser zu verstehen (53,73,82,83,89,236,237).

SGLT2-Inhibitoren, die die Glukose- und Natriumrückresorption im proximalen Nierentubulus hemmen und ursprünglich als orale Antidiabetika zur medikamentösen Therapie des T2DM entwickelt und zugelassen wurden, üben zusätzlich zu ihrer blutzuckersenkenden Wirkung auch noch pleiotrope metabolische sowie kardio- und nephroprotektive Effekte aus, wobei es über die dabei beteiligten und wahrscheinlich miteinander zusammenhängenden multifaktoriellen Wirkmechanismen, die im

vorangegangenen Ergebnisteil ausführlich erörtert wurden, noch viel zu lernen gibt (45–47,54,56,60,68,87,97,238).

Obwohl gegenwärtig mehrere Mechanismen im Verdacht stehen, günstige Auswirkungen auf eine chronische HI sowie deren Endpunkte zu vermitteln, sind die genauen Wirkmechanismen, über die eine SGLT2-Hemmer-Behandlung ihre im Rahmen von zahlreichen klinischen Studien demonstrierten Benefits bei HI-Patient*innen über den gesamten Bereich der LVEF mit und ohne T2DM entfaltet, bisher noch nicht vollständig geklärt und verstanden. Da die kardioprotektiven Effekte dieser Wirkstoffklasse, die sich unabhängig von ihrer blutzuckerreduzierenden Wirkung und vom Diabetesstatus zeigen, nicht durch einen einzelnen Mechanismus erklärt werden können, ist allerdings anzunehmen, dass eine Kombination aus systemischen Effekten und direkten organspezifischen Wirkungen der SGLT2-Inhibierung auf das Herz respektive das Myokard letztlich zu dem beobachteten kardiovaskulären Nutzen von SGLT2-Hemmern führt (46,47,54,56,68,83,89,97,101,110).

Sowohl die Ergebnisse laufender und zukünftiger mechanistischer sowie klinischer Studien als auch weitere Subgruppen- und Sekundäranalysen bereits abgeschlossener Studien könnten wichtige Erkenntnisse über die komplexen pleiotropen Schlüsselmechanismen liefern, die an den kardioprotektiven Effekten einer SGLT2-Inhibitor-Therapie beteiligt sind. Ferner können sie dazu beitragen, die exakten Wirkmechanismen von SGLT2-Hemmern aufzuklären und schließlich dabei helfen, unser aktuelles Verständnis der chronischen HI und des therapeutischen Potenzials von SGLT2-Inhibitoren bei kardiovaskulären Erkrankungen wie der chronischen HI maßgeblich zu erweitern (46,53,54,65,68,83,97).

Möglicherweise könnten weiterführende Forschungsarbeiten in den kommenden Jahren sogar den Nutzen von SGLT2-Hemmstoffen bei anderen Krankheitsbildern ans Licht bringen (47).

Literaturverzeichnis

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
2. Flammer A, Steffel J, Lüscher T. Herzinsuffizienz. In: Lüscher T, Steffel J, editors. *Herz-Kreislauf*. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2014. p. 163–76.
3. Eschenhagen T. Pharmaka für Herzerkrankungen. In: Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hofmann F, editors. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 13. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier; 2022. p. 397–449.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, Version 4.0 [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 14]. Available from: www.leitlinien.de/herzinsuffizienz
5. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold Verlag; 2022.
6. Marx N, Altiok E, Reil JC, Schneider I, Schütt K, Schwabe K, et al. Herz. In: Braun J, Müller-Wieland D, editors. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 7. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier; 2022. p. 20–180.
7. Schneider H, Nienaber CA. Herzinsuffizienz. In: Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, et al., editors. *Duale Reihe Innere Medizin*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 99–114.
8. Graefe KH. Herzinsuffizienz. In: Graefe KH, Lutz WK, Bönisch H, editors. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 512–25.
9. Riede UN, Riede FN. Kardiales Adaptationsmuster. In: Riede UN, Werner M, editors. *Allgemeine und Spezielle Pathologie*. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2017. p. 309–19.
10. Silbernagl S. Herzinsuffizienz. In: Silbernagl S, Lang F, editors. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020. p. 250–5.
11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.

12. Gödecke A, Schrader J, Kelm M. Druck-Volumen-Veränderungen während des Herzzyklus. In: Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 9. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. p. 175–80.
13. Daut J. Herzmechanik. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, editors. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 32. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2019. p. 165–86.
14. McMurray JJ V., Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012 Jul 2;33(14):1787–847.
15. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018 Aug 12;20(8):1230–9.
16. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016 Feb 1;37(5):455–62.
17. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJV, et al. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jul;20(7):1139–45.
18. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006 Oct 1;27(19):2338–45.
19. Cleland JGF, Bunting K V, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018 Jan 1;39(1):26–35.
20. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019 Oct 24;381(17):1609–20.

21. Lam CSP, Voors AA, Piotr P, McMurray JJ V, Solomon SD. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J*. 2020 Jul 1;41(25):2353–5.
22. Hein L, Fischer JW. Chronische Herzmuskelinsuffizienz. In: Hein L, Fischer JW, editors. *Taschenatlas Pharmakologie*. 8. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020. p. 336–7.
23. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Sep 30;17(9):559–73.
24. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):1810–52.
25. Baba HA, Wohlschläger J, Kirkpatrick CJ. Kreislaufkrankungen. In: Höfler G, Kreipe HH, Moch H, editors. *Pathologie das Lehrbuch*. 6. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier; 2019. p. 179–205.
26. Köster R, Hamm C. Anatomie und Physiologie. In: Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, et al., editors. *Duale Reihe Innere Medizin*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 29–39.
27. Hoth M, Wischmeyer E. Steuerung der Herztätigkeit. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al., editors. *Duale Reihe Physiologie*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2021. p. 108–11.
28. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie M, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2009 Jul;13(32):1–207.
29. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jun 20;21(6):715–31.
30. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol*. 2014 Oct;176(3):611–7.
31. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease

- recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec 1;18(12):1301–10.
32. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliash G, Cardim N, et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Sep 1;18(9):961–8.
 33. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance. *Curr Heart Fail Rep*. 2015 Aug 5;12(4):276–83.
 34. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017 Dec 9;19(1):75.
 35. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002 Feb;82(2):149–58.
 36. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627–39.
 37. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022 Sep 22;387(12):1089–98.
 38. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 14;385(16):1451–61.
 39. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Therapy*. 2014 Dec 26;5(2):355–66.
 40. Kurtz A, Wagner C. Resorption und Sekretion von Stoffen durch die Tubuluszellen. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al., editors. *Duale Reihe Physiologie*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2021. p. 303–18.

41. Lang F. Pathophysiologie renaler Transportprozesse. In: Silbernagl S, Lang F, editors. Taschenatlas Pathophysiologie. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020. p. 116–9.
42. Rustenbeck I, Joost HG. Antidiabetika, Behandlung der Adipositas. In: Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hofmann F, editors. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 13. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier; 2022. p. 607–31.
43. Vallon V. Glucose transporters in the kidney in health and disease. *Pflugers Arch*. 2020 Sep 6;472(9):1345–70.
44. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017 Feb 22;60(2):215–25.
45. Müller-Wieland D. Stoffwechsel. In: Braun J, Müller-Wieland D, editors. Basislehrbuch Innere Medizin. 7. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier; 2022. p. 740–807.
46. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol*. 2021 Feb 10;83(1):503–28.
47. Boutsikos I, Beltsios E, Schmack B, Pantazopoulos I, Chatzis DG. Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors and the Cardiovascular System: Current Knowledge and Future Expectations. *Heart Int*. 2023;17(2):12–8.
48. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung, Version 3.0 [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 22]. Available from: www.leitlinien.de/diabetes
49. Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, Maack C. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *Cardiovasc Res*. 2018 Jan 1;114(1):12–8.
50. Hein L, Fischer JW. Orale Antidiabetika. In: Hein L, Fischer JW, editors. Taschenatlas Pharmakologie. 8. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020. p. 264–5.
51. Graefe KH. Wirkstoffe zur Behandlung des Diabetes mellitus. In: Graefe KH, Lutz WK, Bönisch H, editors. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 410–7.

52. Mann AW, Usadel KH, Wahl P. Diabetologie. In: Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, et al., editors. *Duale Reihe Innere Medizin*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 691–718.
53. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, et al. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020 Sep 5;22(9):1495–503.
54. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb;75(4):422–34.
55. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int*. 2018 Jan;93(1):231–44.
56. Verma S, McMurray JJ V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018 Oct 22;61(10):2108–17.
57. Al-Jobori H, Daniele G, Cersosimo E, Triplitt C, Mehta R, Norton L, et al. Empagliflozin and Kinetics of Renal Glucose Transport in Healthy Individuals and Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2017 Jul 1;66(7):1999–2006.
58. Heise T, Seewaldt-Becker E, Macha S, Hantel S, Pinnetti S, Seman L, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Jul 17;15(7):613–21.
59. Seman L, Macha S, Nehmiz G, Simons G, Ren B, Pinnetti S, et al. Empagliflozin (BI 10773), a Potent and Selective SGLT2 Inhibitor, Induces Dose-Dependent Glucosuria in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013 Apr 27;2(2):152–61.
60. Butler J, Hamo CE, Filippatos G, Pocock SJ, Bernstein RA, Brueckmann M, et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2017 Nov 24;19(11):1390–400.
61. Rauch-Kröhnert U, Landmesser U. Gliflozine – in Zukunft Kardioprotektiva? *Internist (Berl)*. 2021 Jul 23;62(7):786–95.
62. Butler J, Pessah-Pollack R. Use of SGLT2 Inhibitors in Patients With HF With and Without Type 2 Diabetes: An Endocrinologist's Perspective. *JACC Heart Fail*. 2024 Jun;12(6):S4–6.

63. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, Parikh S. Genital and urinary tract infections in diabetes: Impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Mar;103(3):373–81.
64. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, Platt K, Powell DR, et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2014 Jan 15;306(2):F188–93.
65. Herrington WG, Savarese G, Haynes R, Marx N, Mellbin L, Lund LH, et al. Cardiac, renal, and metabolic effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors: a position paper from the European Society of Cardiology ad-hoc task force on sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail.* 2021 Aug 20;23(8):1260–75.
66. Song P, Onishi A, Koepsell H, Vallon V. Sodium glucose cotransporter SGLT1 as a therapeutic target in diabetes mellitus. *Expert Opin Ther Targets.* 2016 Sep 12;20(9):1109–25.
67. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2014 May 29;16(5):457–66.
68. Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart.* 2021 Jul;107(13):1032–8.
69. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of Dapagliflozin on Body Weight, Total Fat Mass, and Regional Adipose Tissue Distribution in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar 1;97(3):1020–31.
70. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *Journal of Clinical Investigation.* 2014 Feb 3;124(2):499–508.
71. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2016 May 1;65(5):1190–5.
72. Osataphan S, Macchi C, Singhal G, Chimene-Weiss J, Sales V, Kozuka C, et al. SGLT2 inhibition reprograms systemic metabolism via FGF21-dependent and -independent mechanisms. *JCI Insight.* 2019 Mar 7;4(5):p123130.

73. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017 Oct 24;136(17):1643–58.
74. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2017 Jan 21;19(1):43–53.
75. Qiu H, Novikov A, Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Jul 23;33(5).
76. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016 Jul 1;39(7):1108–14.
77. Tomita I, Kume S, Sugahara S, Osawa N, Yamahara K, Yasuda-Yamahara M, et al. SGLT2 Inhibition Mediates Protection from Diabetic Kidney Disease by Promoting Ketone Body-Induced mTORC1 Inhibition. *Cell Metab*. 2020 Sep;32(3):404-419.e6.
78. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 17;377(7):644–57.
79. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jun 13;380(24):2295–306.
80. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jan 24;380(4):347–57.
81. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov 26;373(22):2117–28.
82. Fathi A, Vickneson K, Singh JS. SGLT2-inhibitors; more than just glycosuria and diuresis. *Heart Fail Rev*. 2021 May 4;26(3):623–42.
83. Rao S. Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Clinical Practice for Heart Failure Prevention and Treatment: Beyond Type 2 Diabetes. A Narrative Review. *Adv Ther*. 2022 Feb 9;39(2):845–61.

84. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jul 28;375(4):323–34.
85. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. 2019 Jan;393(10166):31–9.
86. Packer M. SGLT2 Inhibitors Produce Cardiorenal Benefits by Promoting Adaptive Cellular Reprogramming to Induce a State of Fasting Mimicry: A Paradigm Shift in Understanding Their Mechanism of Action. *Diabetes Care*. 2020 Mar 1;43(3):508–11.
87. Verma S. Potential Mechanisms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor-Related Cardiovascular Benefits. *Am J Cardiol*. 2019 Dec;124:S36–44.
88. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019 Nov 21;381(21):1995–2008.
89. Butler J, Rich J. Epidemiology of Heart Failure and the Discovery of the Cardioprotective Effects of SGLT2 Inhibitors. *JACC Heart Fail*. 2024 Jun;12(6):S1–3.
90. Dumann E, Menne J. SGLT2-Inhibitoren: Was gibt es Neues? *Nephrologe*. 2021 Jul 30;16(4):241–55.
91. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 8;383(15):1413–24.
92. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet*. 2020 Sep;396(10254):819–29.
93. de Leeuw AE, de Boer RA. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibition: cardioprotection by treating diabetes—a translational viewpoint explaining its potential salutary effects. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016 Oct;2(4):244–55.
94. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Dec 14;17(12):761–72.

95. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016 May 14;37(19):1526–34.
96. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation*. 2018 Jul 31;138(5):458–68.
97. Greene SJ, Butler J, Kosiborod MN. Chapter 3: Clinical Trials of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors for Treatment of Heart Failure. *Am J Med*. 2024 Feb;137(2):S25–34.
98. Verma S, McMurray JJ V., Cherney DZI. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *JAMA Cardiol*. 2017 Sep 1;2(9):939.
99. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*. 2016 Jul 25;59(7):1333–9.
100. Nevola R, Alfano M, Pafundi PC, Brin C, Gagnano F, Calabrò P, et al. Cardiorenal Impact of SGLT-2 Inhibitors: A Conceptual Revolution in The Management of Type 2 Diabetes, Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Mar 17;23(3):106.
101. Madonna R, Biondi F, Alberti M, Ghelardoni S, Mattii L, D’Alleva A. Cardiovascular outcomes and molecular targets for the cardiac effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A systematic review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024 Jun;175:116650.
102. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov;52(19):1527–39.
103. Verma S, Sharma A, Kanumilli N, Butler J. Predictors of heart failure development in type 2 diabetes. *Curr Opin Cardiol*. 2019 Sep;34(5):578–83.
104. Verma S, Wanner C, Zwiener I, Ofstad AP, George JT, Fitchett D, et al. Influence of Microvascular Disease on Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun;73(21):2780–2.
105. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. The Kidney in Type 2 Diabetes Therapy. *The Review of Diabetic Studies*. 2011;8(3):392–402.

106. Butler J, Handelsman Y, Bakris G, Verma S. Use of sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with and without type 2 diabetes: implications for incident and prevalent heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020 Apr 11;22(4):604–17.
107. Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Jun 13;14(6):361–77.
108. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019 Jul;62(4):298–302.
109. Dickhout JG, Carlisle RE, Austin RC. Interrelationship Between Cardiac Hypertrophy, Heart Failure, and Chronic Kidney Disease. *Circ Res.* 2011 Mar 4;108(5):629–42.
110. Usman MS, Siddiqi TJ, Anker SD, Bakris GL, Bhatt DL, Filippatos G, et al. Effect of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes Across Various Patient Populations. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Jun;81(25):2377–87.
111. Usman MS, Khan MS, Butler J. The Interplay Between Diabetes, Cardiovascular Disease, and Kidney Disease. *ADA Clinical Compendia.* 2021 Jun;2021(1):13–8.
112. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR, et al. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Dec;64(21):2281–93.
113. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974 Jul;34(1):29–34.
114. Patel PA, Liang L, Khazanie P, Hammill BG, Fonarow GC, Yancy CW, et al. Antihyperglycemic Medication Use Among Medicare Beneficiaries With Heart Failure, Diabetes Mellitus, and Chronic Kidney Disease. *Circ Heart Fail.* 2016 Jul;9(7).
115. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 Jun;95(6):1304–17.
116. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Jun 9;16(6):317–36.
117. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJL, van Raalte DH, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical

- Significance, and Treatment. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 Apr;28(4):1023–39.
118. Butler J, Anderson JE. Managing Patients on SGLT2 Inhibitors in Primary Care. *JACC Heart Fail*. 2024 Jun;12(6):S7–9.
 119. Aurell M. Aspects of the Role of Intraglomerular Pressure as a Cause of Progressive Renal Damage. *Drugs*. 1988;35(Supplement 5):42–7.
 120. Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, Mattheus M, Cherney DZI, Sattar N, et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate ‘dip’ upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney Int*. 2021 Mar;99(3):750–62.
 121. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 8;383(15):1436–46.
 122. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117–27.
 123. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2016 Sep 6;134(10):752–72.
 124. Opingari E, Verma S, Connelly KA, Mazer CD, Teoh H, Quan A, et al. The impact of empagliflozin on kidney injury molecule-1: a subanalysis of the Effects of Empagliflozin on Cardiac Structure, Function, and Circulating Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes CardioLink-6 trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020 May 1;35(5):895–7.
 125. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O’Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014 Feb 1;35(7):455–69.
 126. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lasso J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020 Apr 7;22(4):584–603.
 127. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Sep 5;15(9):853–62.

128. Verma S. Are the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors Due to Inhibition of the Sympathetic Nervous System? *JACC Basic Transl Sci.* 2020 Feb;5(2):180–2.
129. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen O, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13(1):28.
130. Pfeifer M, Townsend RR, Davies MJ, Vijapurkar U, Ren J. Effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2017 Dec 27;16(1):29.
131. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Dec 9;17(12):1180–93.
132. Zimlichman R. Treatment of Hypertension and Metabolic Syndrome: Lowering Blood Pressure Is Not Enough for Organ Protection, New Approach-Arterial Destiffening. *Curr Hypertens Rep.* 2014 Oct 20;16(10):479.
133. Striepe K, Jumar A, Ott C, Karg M V., Schneider MP, Kannenkeril D, et al. Effects of the Selective Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin on Vascular Function and Central Hemodynamics in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2017 Sep 19;136(12):1167–9.
134. Ott C, Jumar A, Striepe K, Friedrich S, Karg M V., Bramlage P, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol.* 2017 Dec 23;16(1):26.
135. Iemitsu K, Iizuka T, Takihata M, Takai M, Nakajima S, Minami N, et al. Factors Influencing Changes in Hemoglobin A1c and Body Weight During Treatment of Type 2 Diabetes With Ipragliflozin: Interim Analysis of the ASSIGN-K Study. *J Clin Med Res.* 2016;8(5):373–8.
136. Nakayama H, Ohtsuka Y, Kawahara M, Nakamura Y, Iwata S, Yoshinobu S, et al. Changes in body composition during SGLT2 inhibitor treatment and their relevance to the improvement of insulin sensitivity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Oct;120:S50–1.
137. Pinto LC, Rados DV, Remonti LR, Kramer CK, Leitao CB, Gross JL. Efficacy of SGLT2 inhibitors in glycemic control, weight loss and blood pressure reduction: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2015 Dec 11;7(S1):A58.

138. Riggs K, Ali H, Taegtmeier H, Gutierrez AD. The Use of SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes and Heart Failure. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015 Sep;13(7):292–7.
139. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, et al. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Apr 1;105(4):e1056–63.
140. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res*. 2016;8(12):844–7.
141. Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation*. 2019 Apr 23;139(17):1985–7.
142. Heyman SN, Khamaisi M, Rosenberger C, Szalat A, Abassi Z. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *J Clin Med Res*. 2017;9(2):176–7.
143. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Bělohávek J, Bengtsson O, de Boer RA, et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation*. 2020 Sep 15;142(11):1040–54.
144. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2021 Jan 26;143(4):326–36.
145. Tanaka H, Takano K, Iijima H, Kubo H, Maruyama N, Hashimoto T, et al. Factors Affecting Canagliflozin-Induced Transient Urine Volume Increase in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther*. 2017 Feb 15;34(2):436–51.
146. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrell K, Wang S -S., et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Nov 8;16(11):1087–95.
147. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJ V., Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Mar 15;20(3):479–87.
148. Staels B. Cardiovascular Protection by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Potential Mechanisms. *Am J Med*. 2017 Jun;130(6):S30–9.
149. Scheen AJ. Reappraisal of the diuretic effect of empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial: Comparison with classic diuretics. *Diabetes Metab*. 2016 Sep;42(4):224–33.

150. Weir MR, Slee A, Sun T, Balis D, Oh R, de Zeeuw D, et al. Effects of canagliflozin on serum potassium in the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study (CANVAS) Program. *Clin Kidney J.* 2021 Apr 30;14(5):1396–402.
151. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med.* 2016 Apr;29:3–8.
152. Novikov A, Fu Y, Huang W, Freeman B, Patel R, van Ginkel C, et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2019 Jan 1;316(1):F173–85.
153. Lytvyn Y, Škrtić M, Yang GK, Yip PM, Perkins BA, Cherney DZI. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2015 Jan 15;308(2):F77–83.
154. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos.* 2014 Oct 6;35(7):391–404.
155. Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E, Xu N, Ishizawa K, Hosoyamada M, et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2017 Sep 1;313(3):F826–34.
156. Ndrepepa G, Braun S, King L, Hadamitzky M, Haase HU, Birkmeier KA, et al. Association of uric acid with mortality in patients with stable coronary artery disease. *Metabolism.* 2012 Dec;61(12):1780–6.
157. Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, Li J, Yao H, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014 Jan 3;16(1):15–24.
158. Lytvyn Y, Perkins BA, Cherney DZI. Uric Acid as a Biomarker and a Therapeutic Target in Diabetes. *Can J Diabetes.* 2015 Jun;39(3):239–46.
159. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb 27;20(2):458–62.
160. Vergara A, Jacobs-Cachá C, Soler MJ. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: beyond glycaemic control. *Clin Kidney J.* 2019 Jun 1;12(3):322–5.

161. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol.* 2017 Jan 12;13(1):11–26.
162. Maiuri MC, Zalckvar E, Kimchi A, Kroemer G. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007 Sep;8(9):741–52.
163. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, Masuda T, Satriano J, Mayoux E, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2014 Jan 15;306(2):F194–204.
164. Lee YH, Kim SH, Kang JM, Heo JH, Kim DJ, Park SH, et al. Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2019 Oct 1;317(4):F767–80.
165. Avogaro A, Fadini GP, Del Prato S. Reinterpreting Cardiorenal Protection of Renal Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors via Cellular Life History Programming. *Diabetes Care.* 2020 Mar 1;43(3):501–7.
166. Inoue MK, Matsunaga Y, Nakatsu Y, Yamamotoya T, Ueda K, Kushiyaama A, et al. Possible involvement of normalized Pin1 expression level and AMPK activation in the molecular mechanisms underlying renal protective effects of SGLT2 inhibitors in mice. *Diabetol Metab Syndr.* 2019 Dec 22;11(1):57.
167. Chang YK, Choi H, Jeong JY, Na KR, Lee KW, Lim BJ, et al. Dapagliflozin, SGLT2 Inhibitor, Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *PLoS One.* 2016 Jul 8;11(7):e0158810.
168. Aragón-Herrera A, Feijóo-Bandín S, Otero Santiago M, Barral L, Campos-Toimil M, Gil-Longo J, et al. Empagliflozin reduces the levels of CD36 and cardiotoxic lipids while improving autophagy in the hearts of Zucker diabetic fatty rats. *Biochem Pharmacol.* 2019 Dec;170:113677.
169. Mizuno M, Kuno A, Yano T, Miki T, Oshima H, Sato T, et al. Empagliflozin normalizes the size and number of mitochondria and prevents reduction in mitochondrial size after myocardial infarction in diabetic hearts. *Physiol Rep.* 2018 Jun;6(12):e13741.
170. Luo G, Jian Z, Zhu Y, Zhu Y, Chen B, Ma R, et al. Sirt1 promotes autophagy and inhibits apoptosis to protect cardiomyocytes from hypoxic stress. *Int J Mol Med.* 2019 Mar 6;43(5):2033–43.

171. Zhou Y, Tai S, Zhang N, Fu L, Wang Y. Dapagliflozin prevents oxidative stress-induced endothelial dysfunction via sirtuin 1 activation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023 Sep;165:115213.
172. Santulli G. Cardioprotective effects of autophagy: Eat your heart out, heart failure! *Sci Transl Med*. 2018 May 30;10(443).
173. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Dec 4;17(1):6.
174. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail Rev*. 2017 Nov 31;22(6):889–902.
175. Esterline RL, Vaag A, Oscarsson J, Vora J. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: SGLT2 inhibitors: clinical benefits by restoration of normal diurnal metabolism? *Eur J Endocrinol*. 2018 Apr;178(4):R113–25.
176. Li H, Satriano J, Thomas JL, Miyamoto S, Sharma K, Pastor-Soler NM, et al. Interactions between HIF-1 α and AMPK in the regulation of cellular hypoxia adaptation in chronic kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2015 Sep 1;309(5):F414–28.
177. Balaiya S, Khetpal V, Chalam K V. Hypoxia initiates sirtuin1-mediated vascular endothelial growth factor activation in choroidal endothelial cells through hypoxia inducible factor-2 α . *Mol Vis*. 2012;18:114–20.
178. Dioum EM, Chen R, Alexander MS, Zhang Q, Hogg RT, Gerard RD, et al. Regulation of Hypoxia-Inducible Factor 2 α Signaling by the Stress-Responsive Deacetylase Sirtuin 1. *Science (1979)*. 2009 Jun 5;324(5932):1289–93.
179. Joo HY, Yun M, Jeong J, Park ER, Shin HJ, Woo SR, et al. SIRT1 deacetylates and stabilizes hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) via direct interactions during hypoxia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Jul;462(4):294–300.
180. Laemmle A, Lechleiter A, Roh V, Schwarz C, Portmann S, Furer C, et al. Inhibition of SIRT1 Impairs the Accumulation and Transcriptional Activity of HIF-1 α Protein under Hypoxic Conditions. *PLoS One*. 2012 Mar 30;7(3):e33433.
181. Schöenberger MJ, Krek W, Kovacs WJ. EPAS1/HIF-2 α is a driver of mammalian pexophagy. *Autophagy*. 2015 Jun 3;11(6):967–9.
182. Gui L, Liu B, Lv G. Hypoxia induces autophagy in cardiomyocytes via a hypoxia-inducible factor 1-dependent mechanism. *Exp Ther Med*. 2016 Jun;11(6):2233–9.

183. Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev.* 2013 Jan;27(1):41–53.
184. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2020 Feb 25;141(8):704–7.
185. Layton AT, Vallon V, Edwards A. Modeling oxygen consumption in the proximal tubule: effects of NHE and SGLT2 inhibition. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2015 Jun 15;308(12):F1343–57.
186. Layton AT, Vallon V, Edwards A. Predicted consequences of diabetes and SGLT inhibition on transport and oxygen consumption along a rat nephron. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2016 Jun 1;310(11):F1269–83.
187. O’Neill J, Fasching A, Pihl L, Patinha D, Franzén S, Palm F. Acute SGLT inhibition normalizes O₂ tension in the renal cortex but causes hypoxia in the renal medulla in anaesthetized control and diabetic rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2015 Aug 1;309(3):F227–34.
188. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2018 Feb 1;41(2):356–63.
189. Layton AT, Vallon V. SGLT2 inhibition in a kidney with reduced nephron number: modeling and analysis of solute transport and metabolism. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2018 May 1;314(5):F969–84.
190. Onishi A, Fu Y, Patel R, Darshi M, Crespo-Masip M, Huang W, et al. A role for tubular Na⁺/H⁺ exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2020 Oct 1;319(4):F712–28.
191. Scheen AJ. Effect of SGLT2 Inhibitors on the Sympathetic Nervous System and Blood Pressure. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Aug 21;21(8):70.
192. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol.* 2017 Sep 1;2(9):1025–9.
193. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts:

- inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia*. 2018 Mar 2;61(3):722–6.
194. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017 Mar 17;60(3):568–73.
 195. Zuurbier CJ, Baartscheer A, Schumacher CA, Fiolet JWT, Coronel R. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin inhibits the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger 1: persistent inhibition under various experimental conditions. *Cardiovasc Res*. 2021 Dec 17;117(14):2699–701.
 196. Pessoa TD, Campos LCG, Carraro-Lacroix L, Girardi ACC, Malnic G. Functional Role of Glucose Metabolism, Osmotic Stress, and Sodium-Glucose Cotransporter Isoform-Mediated Transport on Na⁺/H⁺ Exchanger Isoform 3 Activity in the Renal Proximal Tubule. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014 Sep;25(9):2028–39.
 197. Coady MJ, El Tarazi A, Santer R, Bissonnette P, Sasseville LJ, Calado J, et al. MAP17 Is a Necessary Activator of Renal Na⁺/Glucose Cotransporter SGLT2. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 Jan;28(1):85–93.
 198. Fu Y, Gerasimova M, Mayoux E, Masuda T, Vallon V. SGLT2 inhibitor empagliflozin increases renal NHE3 phosphorylation in diabetic Akita mice: possible implications for the prevention of glomerular hyperfiltration. *Diabetes*. 2014;63(1):A132.
 199. Shi L, Zhu D, Wang S, Jiang A, Li F. Dapagliflozin Attenuates Cardiac Remodeling in Mice Model of Cardiac Pressure Overload. *Am J Hypertens*. 2019 Apr 22;32(5):452–9.
 200. Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, Chang CY, Liu PL, Jhuang WJ, et al. The sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Dec 1;18(1):45.
 201. Wu P, Wen W, Li J, Xu J, Zhao M, Chen H, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effect of SGLT2 Inhibitor on Blood Leptin and Adiponectin Level in Patients with Type 2 Diabetes. *Hormone and Metabolic Research*. 2019 Aug 13;51(08):487–94.

202. Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jun 20;20(6):1361–6.
203. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Dec 2;18(1):15.
204. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Ishikawa K, Watanabe S, Picatoste B, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Apr;73(15):1931–44.
205. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017 Dec 6;16(1):84.
206. Hess DA, Terenzi DC, Trac JZ, Quan A, Mason T, Al-Omran M, et al. SGLT2 Inhibition with Empagliflozin Increases Circulating Provascular Progenitor Cells in People with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cell Metab.* 2019 Oct;30(4):609–13.
207. Mustroph J, Wagemann O, Lücht CM, Trum M, Hammer KP, Sag CM, et al. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Heart Fail.* 2018 Aug 3;5(4):642–8.
208. Chen J, Jiang C, Guo M, Zeng Y, Jiang Z, Zhang D, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiac function and health status in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2024 Jan 3;23(1):2.
209. Kolwelter J, Bosch A, Jung S, Stabel L, Kannenkeril D, Ott C, et al. Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021 Dec 20;8(6):5327–37.
210. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J.* 2020 Sep 21;41(36):3421–32.
211. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, Jermyn R, Shavelle DM, Tang F, et al. Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients With Heart Failure: Results From the EMBRACE-HF Trial. *Circulation.* 2021 Apr 27;143(17):1673–86.

212. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019 Nov 19;140(21):1693–702.
213. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jan;77(3):243–55.
214. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*. 2021 Feb 9;143(6):516–25.
215. Martens P, Mathieu C, Verbrugge FH. Promise of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Diabetes and Beyond. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017 Mar 15;19(3):23.
216. Aziri B, Begic E, Jankovic S, Mladenovic Z, Stanetic B, Kovacevic-Preradovic T, et al. Systematic review of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a hopeful prospect in tackling heart failure-related events. *ESC Heart Fail*. 2023 Jun 26;10(3):1499–530.
217. Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. *Eur Heart J*. 2022 Mar 14;43(11):1029–30.
218. Vaduganathan M, Butler J. SGLT-2 inhibitors in heart failure: a new therapeutic avenue. *Nat Med*. 2019 Nov 7;25(11):1653–4.
219. Verma S, McMurray JJV. The Serendipitous Story of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. *Circulation*. 2019 May 28;139(22):2537–41.
220. European Medicines Agency. Forxiga (Dapagliflozin) [Fachinformation] [Internet]. [cited 2024 Apr 25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_de.pdf
221. European Medicines Agency. Jardiance (Empagliflozin) [Fachinformation] [Internet]. [cited 2024 Apr 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf
222. European Medicines Agency. Invokana (Canagliflozin) [Fachinformation] [Internet]. [cited 2024 Apr 26]. Available from:

- https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/invokana-epar-product-information_de.pdf
223. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia*. 2017 Aug 12;60(8):1385–9.
 224. Vardeny O, Vaduganathan M. Practical Guide to Prescribing Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Cardiologists. *JACC Heart Fail*. 2019 Feb;7(2):169–72.
 225. Opingari E, Partridge ACR, Verma S, Bajaj HS. SGLT2 inhibitors: practical considerations and recommendations for cardiologists. *Curr Opin Cardiol*. 2018 Nov;33(6):676–82.
 226. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022 Mar 28;28(3):568–74.
 227. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Apr;35(5):1245–55.
 228. Packer M, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, et al. Evaluation of the effect of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail*. 2019 Oct 16;21(10):1270–8.
 229. Ibrahim NE, Burnett JC, Butler J, Camacho A, Felker GM, Fiuzat M, et al. Natriuretic Peptides as Inclusion Criteria in Clinical Trials: A JACC: Heart Failure Position Paper. *JACC Heart Fail*. 2020 May;8(5):347–58.
 230. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation*. 2019 Oct 29;140(18):1463–76.
 231. McMurray JJV, Docherty KF, de Boer RA, Hammarstedt A, Kitzman DW, Kosiborod MN, et al. Effect of Dapagliflozin Versus Placebo on Symptoms and 6-Minute Walk Distance in Patients With Heart Failure: The DETERMINE Randomized Clinical Trials. *Circulation*. 2024 Mar 12;149(11):825–38.
 232. Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, Agostoni P, Butler J, Desai AS, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with

- reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2021 Feb 11;42(6):700–10.
233. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med*. 2021 Nov 28;27(11):1954–60.
234. Greene SJ, Khan MS. Quadruple Medical Therapy for Heart Failure: Medications Working Together to Provide the Best Care. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar;77(11):1408–11.
235. Khan MS, Butler J, Greene SJ. The Time Is Now for Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors for Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2020 Dec;13(12):e00803.
236. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019 Nov 16;21(11):1306–25.
237. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov;70(20):2476–86.
238. Scheen AJ. Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2015 Jan 9;75(1):33–59.