

Diplomarbeit

Einfluss von elektrokardiographischen Parametern auf das Ansprechen einer Therapie mit dem SGLT2-Inhibitor Empagliflozin nach Myokardinfarkt

eingereicht von

Thomas Christian Fröschl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dirk von Lewinski

Dr. med. univ. Dr. scient. med. Martin Benedikt

Graz, am 25.02.2026

1 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. Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 25.02.2026

Thomas Fröschl e.h.

2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Diplomarbeit sowie während meiner gesamten Studienzeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dirk von Lewinski und Dr. med. univ. Dr. scient. med. Martin Benedikt für die fachliche Unterstützung, die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Betreuung dieser Arbeit.

Ebenso danke ich meiner Familie für ihre Geduld sowie für die moralische und finanzielle Unterstützung während der Studienzeit und insbesondere während dieser intensiven Phase.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Korrekturleser:innen, durch deren Hilfe ich diese Arbeit finalisieren konnte.

Allen genannten sowie auch ungenannten Personen danke ich herzlich.

Zudem danke ich den Autor:innen von [Benedikt et al., 2024] für die Veröffentlichung ihres Artikels als Open-Access-Paper, auf dessen Grundlage die Abbildungen und Tabellen dieser Arbeit erstellt wurden.

3 Kurzfassung

Die EMMY-Studie (Empagliflozin in acute MYocardial infarction) war eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Untersuchung, an der 476 Patienten kurz nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI) teilnahmen. Sie war die erste Studie, die zeigte, dass eine Behandlung mit Empagliflozin zu einer signifikanten Reduktion der NT-proBNP-Werte (N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide) führte und gleichzeitig messbare strukturelle als auch funktionelle kardiale Verbesserungen im Vergleich zu Placebo bewirkte. Dennoch liegen bisher nur sehr wenige Daten darüber vor, ob Basis-EKG (Elektrokardiogramm)-Parameter den Verlauf bei Patienten unter Sodium Glucose Transporter 1-Inhibitoren vorhersagen können.

In dieser Post-hoc-Analyse wurde untersucht, inwieweit Basis-EKG-Messwerte mit strukturellen und funktionellen kardialen Veränderungen als auch Veränderungen von kardialen Biomarkern bei Patienten zusammenhängen, die Empagliflozin erhielten, im Vergleich zu Placebo (n = 181). Insgesamt wurden 181 Patienten eingeschlossen, davon 146 Männer, mit einem Durchschnittsalter von 58 ± 14 Jahren. Die medianen Basis-EKG-Werte betragen 156 ms (IQR 144-174) für das PQ-Intervall, 92 ms (84-98) für die QRS-Dauer, 453 ms (428-478) für das QTc-Intervall, 45 ms (40-60) für die Q-Wellen-Dauer, 0,40 mV (0,30-0,70) für die Q-Wellen-Amplitude und eine Herzfrequenz von 71 bpm (64-85).

Eine kürzere QRS-Dauer zu Studienbeginn war mit einer stärkeren Abnahme des E/e'-Verhältnisses (Verhältnis von transmitralem Einstrom (E) zu Gewebedoppler-Geschwindigkeit des Mitralanulus (E')) (über die 26-wöchige Nachbeobachtung verbunden (P = 0,005), was auf eine verbesserte diastolische Funktion hinweist. Unter den strukturellen Parametern zeigte nur die Dauer der Q-Welle eine signifikant positive Korrelation mit dem enddiastolischen Durchmesser des linken Ventrikels (P = 0,037). Eine niedrigere Herzfrequenz zu Studienbeginn war mit ausgeprägteren Verbesserungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF, P = 0,001), des E/e'-Verhältnisses (P = 0,021) und der NT-proBNP-Werte (P = 0,005) assoziiert. Es zeigte sich keine Interaktion der Ergebnisse mit der Empagliflozin-Therapie. Insgesamt konnten die Basis-EKG-Parameter nach einem AMI (akuten Myokardinfarkt) weder Veränderungen der NT-proBNP-Werte noch strukturelle oder funktionelle kardiale Veränderungen über 26 Wochen nach SGLT2-I Therapie vorhersagen.

4 Abstract

The EMMY study was a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial including 476 patients shortly after experiencing an acute myocardial infarction (AMI). It was the first trial to show that treatment with empagliflozin led to a significant reduction in NT-proBNP levels, along with measurable improvements in cardiac structure and function, compared with placebo. However, there is still very little information on whether baseline electrocardiogram (ECG) parameters can predict outcomes in patients treated with SGLT2 inhibitors.

In this post-hoc analysis, we investigated the relationship between baseline ECG measurements and changes in cardiac structure, function, and biomarker levels among patients receiving empagliflozin at one study site (n = 181). The analysis included 181 patients, of whom 146 were men, with an average age of 58 ± 14 years. Median baseline ECG values were 156 ms (IQR 144-174) for the PQ interval, 92 ms (84-98) for QRS duration, 453 ms (428-478) for QTc, 45 ms (40-60) for Q-wave duration, 0.40 mV (0.30-0.70) for Q-wave amplitude, and a heart rate of 71 bpm (64-85).

Shorter baseline QRS duration was associated with a greater reduction in E/e' over the 26-week follow-up (P = 0.005), indicating improved diastolic function. Among structural parameters, only the duration of the Q-wave showed a significant positive correlation with left ventricular end-diastolic diameter (P = 0.037). A lower baseline heart rate was linked to more pronounced improvements in LVEF (P = 0.001), E/e' (P = 0.021), and NT-proBNP (P = 0.005). No interactions with empagliflozin treatment were observed. Overall, baseline ECG characteristics after AMI did not serve as predictors for changes in NT-proBNP, structural, or functional cardiac outcomes over 26 weeks of treatment.

5 Bereits erfolgte Veröffentlichungen

Benedikt M¹, Aziz F^{2,3}, Fröschl T¹, Strohhofner C¹, Kolesnik E¹, Tripolt N^{2,3}, Pferschy P^{2,3}, Wallner M¹, Bugger H¹, Zirlik A¹, Scherr D¹, Sourij H^{2,3}, von Lewinski D¹. Impact of baseline ECG characteristics on changes in cardiac biomarkers and echocardiographic metrics after acute myocardial infarction treated with Empagliflozin. *Sci Rep.* (2024)

¹Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 15, Graz, Austria.

²Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Diabetology, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 15, Graz, Austria.

³Interdisciplinary Metabolic Medicine Trials Unit, Medical University of Graz, Graz, Austria.

* Corresponding authors

Inhalt

| | | |
|-------|--|-----|
| 1 | Eidesstattliche Erklärung | ii |
| 2 | Danksagung | iii |
| 3 | Kurzfassung | iv |
| 4 | Abstract..... | v |
| 5 | Bereits erfolgte Veröffentlichungen..... | vi |
| 6 | Abkürzungsverzeichnis | 1 |
| 7 | Abbildungsverzeichnis | 6 |
| 8 | Tabellenverzeichnis | 7 |
| 9 | Einleitung | 8 |
| 9.1 | Anatomie und Physiologie des Herzens | 8 |
| 9.2 | Der Myokardinfarkt..... | 10 |
| 9.2.1 | Definition ACS (Akutes Koronarsyndrom) und Myokardinfarkt..... | 10 |
| 9.2.2 | Ätiologie und Risikofaktoren | 11 |
| 9.2.3 | Diagnostik..... | 12 |
| 9.2.4 | Therapie | 18 |
| 9.3 | Herzinsuffizienz..... | 23 |
| 9.3.1 | Definition..... | 23 |
| 9.3.2 | Ursachen | 23 |
| 9.3.3 | Einteilung der Herzinsuffizienz..... | 24 |
| 9.3.4 | Therapie | 25 |
| 9.4 | SGLT-2-Hemmer | 28 |
| 9.4.1 | Physiologie von SGLT1+SGLT2..... | 28 |
| 9.4.2 | Pharmakodynamik und -kinetik | 28 |
| 9.4.3 | Nebenwirkungen..... | 29 |

9.4.4 Aktuelle Studienlage zu SGLT-2-Hemmern in der Herzinsuffizienztherapie
30

| | | |
|--------|--|----|
| 10 | Forschungsfrage | 34 |
| 11 | Methoden..... | 35 |
| 11.1 | Studiendesign | 35 |
| 11.2 | Ethische Aspekte | 36 |
| 11.3 | Studienvariablen | 36 |
| 11.4 | Statistische Analyse | 37 |
| 11.4.1 | Baseline-Merkmale..... | 37 |
| 11.4.2 | Assoziationsanalyse..... | 38 |
| 12 | Ergebnisse:..... | 39 |
| 12.1 | Studienpopulation..... | 39 |
| 12.2 | Baseline EKG Parameter zum Ausgangspunkt | 40 |
| 12.3 | Assoziation von EKG-Metriken mit kardiovaskulären Outcomes | 41 |
| 12.3.1 | Labormarker | 41 |
| 12.3.2 | Funktionelle kardiovaskuläre Parameter | 42 |
| 12.3.3 | Strukturelle kardiovaskuläre Parameter..... | 43 |
| 13 | Diskussion | 44 |
| 14 | Konklusion | 47 |
| 15 | Stärken und Limitationen | 48 |
| 16 | Literaturverzeichnis | 49 |
| 17 | Anhang | 55 |

6 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| ACE | Angiotensin-Converting-Enzyme |
| ACS | Akutes Koronarsyndrom |
| AMI | Akuter Myokardinfarkt |
| ANP | Atrial Natriuretic Peptide / Atriales Natriuretisches Peptid |
| ARB | Angiotensin-II-Rezeptorblocker |
| ARNI | Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| AV-Knoten | Atrioventrikularknoten |
| Baseline | Ausgangswert / Ausgangsuntersuchung |
| BMI | Body Mass Index |
| BNP | B-type Natriuretic Peptide / Brain Natriuretic Peptide |
| CABG | Coronary Artery Bypass Grafting / Koronararterien-Bypass-Operation |
| cTn | Cardiales Troponin |
| CI | Confidence Interval |
| COX-1 | Cyclooxygenase-1 |
| CPR | Cardiopulmonale Reanimation |
| CRT | Cardiale Resynchronisationstherapie |
| DAPT | Dual Antiplatelet Therapy / Duale Plättchenhemmung |
| DES | Drug-Eluting Stent |
| E/A | Verhältnis von früher (E) zu später (A) diastolischer Mitralflussgeschwindigkeit |

| | |
|-------------|--|
| E/E' | Verhältnis von transmitralem Einstrom (E) zu Gewebedoppler-Geschwindigkeit des Mitralanulus (E') |
| EDV | Enddiastolisches Volumen |
| EF | Ejektionsfraktion |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMMY-Studie | EMpagliflozin in acute MYocardial infarction |
| ERC | European Resuscitation Council |
| ESC | European Society of Cardiology / Europäische Gesellschaft für Kardiologie |
| eGFR | estimated Glomerular Filtration Rate |
| GRACE | Global Registry of Acute Coronary Events (Risikoscoring) |
| GLP-1 | Glucagon-like Peptide 1 |
| GLUT-2 | Glucose Transporter 2 |
| HbA1c | Hämoglobin A1c (glykiertes Hämoglobin) |
| HF-mrEF | Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction (41-49%) |
| HF-pEF | Heart Failure with preserved Ejection Fraction ($\geq 50\%$) |
| HF-rEF | Heart Failure with reduced Ejection Fraction ($< 40\%$) |
| HR | Hazard Ratio |
| hsCRP | high sensitive C-reaktives Protein |
| hs-TnI | High-sensitive Troponin I |
| hs-TnT | High-sensitive Troponin T |
| hs-cTn | High-sensitive cardiac Troponin |
| I, II, III | Einthoven-Ableitungen |
| ICD | Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator |

| | |
|---|---|
| ICH | International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use |
| IQR | Interquartilsabstand (Interquartile Range) |
| KI | Konfidenzintervall |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| LAD | Left Anterior Descending / Ramus interventricularis anterior |
| LAV | Left Atrial Volume |
| LAVI | Left Atrial Volume Index |
| LMA | Left Main Artery / linke Hauptkranzarterie |
| LVEDD | Left Ventricular End-Diastolic Diameter |
| LVEDV | Left Ventricular End-Diastolic Volume |
| LVEF | Left Ventricular Ejection Fraction / Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LVM | Left Ventricular Mass |
| LVESD | Left Ventricular End-Systolic Diameter |
| LVESV | Left Ventricular End-Systolic Volume |
| mTOR | Mechanistic Target of Rapamycin |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| mo-LDL | minimal oxidiertes Low Density Lipoprotein |
| mV | Millivolt |
| Na ⁺ /K ⁺ -ATPase | Natrium-Kalium-Adenosintriphosphatase |
| NSTE-ACS | Nicht-ST-Elevations-Akutes-Koronarsyndrom |
| NSTEMI | Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt |
| NT-proBNP | N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide |

| | |
|-----------------|--|
| NOMI | Nicht-Okklusions-Myokardinfarkt |
| OMI | Okklusions-Myokardinfarkt |
| OR | Odds Ratio |
| P2Y12-Hemmer | P2Y12-Rezeptor-Inhibitor (Thrombozytenhemmer-Wirkung) |
| PCI | Perkutane Koronarintervention / Percutaneous Coronary Intervention |
| Post-hoc | Nachträgliche Analyse nach Abschluss der Studie |
| QTc | Korrigiertes QT-Intervall |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System |
| RCA | Right Coronary Artery / Arteria coronaria dextra |
| RCX | Ramus circumflexus |
| RIVA | Ramus interventricularis anterior |
| RR | Relatives Risiko (Relative Risk) |
| STEMI | ST-Elevations-Myokardinfarkt / ST-Elevation Myocardial Infarction |
| STE-ACS | ST-Elevations-Akutes-Koronarsyndrom |
| SGLT | Sodium Glucose Transporter |
| SGLT-1 / SGLT-2 | Sodium Glucose Transporter 1 bzw. 2 |
| SV | Schlagvolumen |
| T2DM | Typ-2-Diabetes mellitus |
| TXA2 | Thromboxan A2 |
| U/l | Einheiten pro Liter |
| UFH | Unfraktioniertes Heparin |
| VF | Ventrikuläre Fibrillation |

VHFA

Vorhofflimmern und Vorhofflattern

VT

Ventrikuläre Tachykardie

7 **Abbildungsverzeichnis**

| | |
|---|----|
| Abbildung 1. Konsort-Flussdiagramm der EMMY-Studie und der EKG-Subanalyse | 40 |
| Abbildung 2. Korrelationsdiagramme der QRS-Dauer (in ms) mit NT-proBNP und LVEF in Woche 26 | 42 |

8 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1 Ausgangsmerkmale der Studienteilnehmer mit verfügbaren EKG-Daten (N=181). | 55 |
| Tabelle 2 EKG-Parameter, insgesamt und nach Therapiegruppe. | 56 |
| Tabelle 3 Interaktionsanalyse von EKG-Parametern und Therapiegruppen in Bezug auf EMMY-Ergebnisse. | 57 |
| Tabelle 4 Veränderungen der kardialen Marker über die Besuchstermine in Bezug auf die Ausgangs-EKG-Parameter (N=181). | 60 |

9 Einleitung

9.1 Anatomie und Physiologie des Herzens

Das Herz ist ein quergestreifter Hohlmuskel der aus 4 Kammern besteht (linkes und rechtes Atrium, linker und rechter Ventrikel), die jeweils durch 2 Segelklappen getrennt werden. Zwischen linker und rechter Herzseite befindet sich das Septum cordis, eine dünne Muskelschicht, die linkes und rechtes Herz voneinander trennt. Liegt im Thorax im Mediastinum und wird umgeben von einer Hülle aus Bindegewebe und Mesothel, dem Herzbeutel (Perikardium). (1,2)

Der Blutfluss im Herz stellt sich bei physiologischen Verhältnissen wie folgt dar: Das sauerstoffarme Blut aus dem Körperkreislauf gelangt über die untere und obere Hohlvene (Vena cava inferior und superior) in das rechte Atrium. Von hier fließt es über die Tricuspidalklappe (eine Segelklappe) in den rechten Ventrikel, der es dann über die Pulmonalklappe (eine Taschenklappe) in den Pulmonalarterie, den truncus pulmonalis und so in den Lungenkreislauf auswirft. Angereichert mit Sauerstoff und dekarboxyliert fließt das Blut in das linke Herz und gelangt über die Lungenvene als erstes in das linke Atrium. Von dort aus gelangt es in den rechten Ventrikel, der über die Mitralklappe (eine Segelklappe) vom Atrium getrennt ist, bis es dann wiederum über Aortenklappe (Taschenklappe) und Aorta in den Körperkreislauf ausgetrieben wird. (1-3)

Um einen geregelten Blutfluss im Herz zu gewährleisten, bedarf es eines ausgeklügelten Reizleitungssystems, dass gemeinsam mit den 4 Klappen dafür sorgt, dies so effizient wie möglich zu gestalten.

Hierbei handelt es sich um das herzeigene Erregungsleitungssystem, das aus spezialisierten Myocardzellen, die durch spontane Selbstdepolarisation elektrische Signale generieren und diese an das Arbeitsmyokard weiterleiten können. Dieses Erregungsleitungssystem besteht aus:

- Sinusknoten (ca. 60-80 Schläge/Min.)
- AV- Knoten (Atrioventrikularknoten) (ca. 50-60 Schläge/Min.)
- His-Bündel (ca 40-50 Schläge/Min.)
- Linker und rechter Tawara-Schenkel
- Purkinje Fasern (3-5)

Sinusknoten, AV-Knoten und His-Bündel haben eine eigene Frequenz in der sie Erregungen selbst generiert (siehe oben) können. Das Herz kann also theoretisch (zumindest eine Zeit lang) ohne äußeres elektrisches Zutun autark schlagen. (3-5)

Diese Schrittmacherzentren werden weiters vom vegetativen Nervensystem beeinflusst. Der Sympathikus steigert sowohl Chronotropie (Frequenz), Inotropie (Schlagkraft), Dromotropie (Erregungsleitung), Bathmotropie (Reizschwelle) als auch Lusitropie (Relaxation) positiv. Im Gegenzug dazu hat der Parasympathikus nur einen negativen Einfluss auf die Chrono- und Dromotropie des Herzens. (3-5)

Da der Herzmuskel selbst auch nicht ohne Sauerstoff- und Nährstoffversorgung funktioniert, benötigt er ein eigenes Gefäßsystem. Dieses teilt sich in 3 arterielle und venöse Hauptgefäße auf:

- RCA (right coronary artery oder arteria coronaria dextra)
- LMA (left main artery oder arteria coronaria sinistra)
 - LAD (left anterior descending oder ramus interventrikularis anterior)
 - RCX (ramus circumflexus) (1-3,5)

Je nach Versorgungstyp des Herzens (Linksversorger, Rechtsversorger) bilden sich Verschlüsse der oben genannten Gefäße im EKG in verschiedenen „Arealen“ ab (z.B. ein LAD-Verschluss mit ST-Hebungen in den Brustwandableitungen V1-V4). Durch das EKG kann schon im Voraus zu einer Herzkatheteruntersuchung zumindest abgeschätzt werden, wie groß das Infarktareal ungefähr ist und welche Arterie(n) beteiligt ist/sind. (4,5)

9.2 Der Myokardinfarkt

9.2.1 Definition ACS (Akutes Koronarsyndrom) und Myokardinfarkt

Als Akutes Koronarsyndrom werden im Allgemeinen 3 Entitäten zusammengefasst, die als Leitsymptom den akuten Thoraxschmerz beinhalten:

- STEMI (ST-Elevations-Myokardinfarkt): der typische ST-Strecken-Hebungs-Infarkt mit Anstieg von Troponin T oder I
- NSTEMI (Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt): geht mit keiner ST-Strecken-Hebung aber einer Erhöhung des Troponin T oder I einher
- Instabile Angina pectoris: neuer, akut aufgetretener, auch in Ruhe persistierender typischer Thoraxschmerz ohne signifikanter Erhöhung der Herzfermente (6,7)

Die letzten beiden können auch als NSTEMI-ACS (Nicht-ST-Elevations-Akutes-Koronarsyndrom) zusammengefasst werden, da sie weder klinisch noch mit dem EKG unterschieden werden können. (6)

Der Myokardinfarkt an sich ist definiert als eine lokale Unterversorgung von Sauerstoff und Nährstoffen am Herzen, aufgrund einer Minderdurchblutung der Coronararterien mit anschließendem nekrotischem Untergang von betroffenen Myokardzellen. (6-8)

Einteilung nach Pathogenese:

Pathogenetisch kann man beim Myokardinfarkt 5 verschiedene Typen unterscheiden:

- Typ 1: ein akuter Infarkt aufgrund der Ruptur eines auf dem Boden einer KHK entstandenen instabilen Plaques in der Gefäßwand eine Coronararterie
- Typ 2: Myokardnekrose die nicht durch eine KHK ausgelöst wurde, z.B.: durch maligne Arrhythmien, Hypotonie, akute Dissektion der Coronararterien, Anämie etc.
- Typ 3: Myokardinfarkt, der zum akuten Herzkreislaufstillstand und Tod führt und durch eine Autopsie bestätigt wird
- Typ 4: akuter Herzinfarkt ausgelöst durch eine PCI (Percutaneous Coronary Intervention, Perkutane Koronarintervention)
- Typ 5: akuter Herzinfarkt ausgelöst durch eine CABG (Coronary Artery Bypass Graft, Koronararterien-Bypass-Operation) (7)

OMI vs. NOMI:

Eine andere (neuere) Unterscheidung der Myokardinfarkte bietet die OMI (Okklusions-Myokardinfarkt) und NOMI (Nicht-Okklusions-Myokardinfarkt) Klassifikation. Dies wurde von Pendell Meyers, Scott Weingart und Steven Smith 2018 erstmals vorgestellt. Hier wird darauf aufmerksam gemacht, dass die ST-Strecken-Hebung (siehe weiter unten) im EKG anscheinend kein zuverlässiges diagnostisches Instrument zu sein scheinen, da ca. 28% der Patient*innen, die mit einem NSTEMI diagnostiziert wurden aber tatsächliche einen Verschluss einer Koronararterie hatten, während umgekehrt vermeintliche STEMI-Patient*innen doch keine Okklusion zeigten.

Deswegen haben sich so genannte “STEMI”-Äquivalente (siehe weiter unten) heraus kristallisiert, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines wirklichen Gefäßverschlusses einhergehen, und die Vortestwahrscheinlichkeit für einen Okklusionsinfarkt erhöht.

9.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die meisten Infarkte entstehen am Boden einer ausgeprägten koronaren Herzkrankheit (1-, 2- oder 3-Gefäß-Erkrankungen), die zu einer initialen Einengung des Lumens der Koronargefäße führt. Hierbei kommt es wahrscheinlich (die genaue Pathophysiologie ist noch nicht eindeutig geklärt) zu Lipideinlagerungen in die innerste Schicht (tunica intima) der arteriellen Gefäße. Monozyten wandern in die Gefäßwand ein und wandeln sich zu Makrophagen um, die dieses minimal oxidiertes Low Density Lipoprotein (mo-LDL) phagozytieren, was sie selbst zu sogenannten Schaumzellen macht. Durch viel zu viel Aufnahme von moLDL nekrosieren die Schaumzellen in weiterer Folge, platzen auf und ergießen ihren Inhalt in das umliegende Gewebe. Weitere Zellen wie Myofibroblasten wandern in die Gefäßwand ein, vermehren sich und bilden eine bindegewebige Kappe über dem Fettkern. Werden nun diese sogenannten stabilen Plaques in weiterer Folge durch Progression der Erkrankung immer größer, können sie instabil werden und in der Maximalausprägung rupturieren, was wiederum eine Aktivierung des Gerinnungssystems mit einer Thrombusbildung zur Folge hat. Das Gefäßlumen wird nun extrem eingengt oder sogar total verschlossen, die dahinter liegenden Gebiete werden unterversorgt. (6,8)

Risikofaktoren die das Gefäßendothel schädigen und die Entstehung von solchen arteriosklerotischen Plaques begünstigen, beinhalten vor allem das Tabakrauchen, arterielle

Hypertonie, (nicht adäquat therapierter) Diabetes Mellitus 1-4, Bewegungsmangel, Adipositas, Hyperlipidämie etc. (6,7)

9.2.3 Diagnostik

Anamnese und Klinik

Um die Diagnostik zu beginnen empfiehlt es sich zuerst eine genaue (Schmerz-)Anamnese zu erheben, um auch hier schon zwischen einem kardialen Geschehen und einem eventuell ein anderes Organsystem betreffenden Schmerz zu differenzieren. Die ESC (European Society of Cardiology/Europäische Gesellschaft für Kardiologie) definiert einen typischen ACS-Schmerz in ihrer neuesten ACS-Guideline aus 2023 als: „Schmerz, Druck, Brustenge, -schwere und Brennen hinter dem Brustbein“. Diese Schmerzen können sich im Brustbereich manifestieren, aber auch ausstrahlen, z.B. in den linken oder rechten Arm, den Oberkiefer, Rücken oder auch Oberbauch. Weitere Symptome wie Kaltschweißigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, etc. können die Diagnose ebenfalls in Richtung ACS erhärten. (7)

In Einklang mit Vorerkrankungen (KHK, Hypertension, Diabetes Mellitus, etc.) und Risikofaktoren (Rauchen, Alter, Familienvorgeschichte, etc.) der Patient*innen, kann hier bereits eine Vortestwahrscheinlichkeit erhoben werden, um weitere diagnostische Schritte planen zu können. (7)

Bei weiterem Voranschreiten des Infarktes oder größerem Infarktareal können sich Patient*innen klinisch auch mit Linksherzversagen mit Rückstau von Blut in die Lunge und konsekutivem Lungenödem, Hypotension, Bewusstlosigkeit und in der Maximalausprägung als Herzkreislauf-Stillstand präsentieren. (6,7)

EKG

Eine zentrale Rolle in der Myokardinfarkt Diagnostik spielt das Elektrokardiogramm (EKG). Es wird die Zeit auf der X-Achse und die Amplitude der Ausschläge auf der Y-Achse aufgetragen. Jede Welle und jede Strecke beschreibt eine bestimmte Phase im Herzzyklus:

- P-Welle: Sie beschreibt die Erregung der Vorhöfe
- PQ-Strecke: Diese ist Iso-elektrisch, beträgt physiologisch <200 msek. und beschreibt die Erregungsverzögerung im AV-Knoten

- QRS-Komplex: Hier bildet sich die Erregung der beiden Ventrikel ab, er sollte (je nach Quelle) <100 msek. lang dauern
- ST-Strecke und T-Welle: Sie spiegeln die Repolarisation der Kammern wieder und sind die essentiell für die Herzinfarkt Diagnostik (4)

Das EKG erlaubt sowohl Rhythmus als auch Ischämiediagnostik, die beim Myocardinfarkt einen wichtigen Stellenwert einnimmt.

Gerade in der Infarkt Diagnostik ist es wichtig, verschiedene Areale des Herzens abbilden zu können um Größe und Ausmaß der möglichen Ischämie abzuschätzen. Beim EKG bedient man sich in diesem Fall verschiedener Ableitungen. Die Ableitungen nach Einthoven (I, II, III) und Goldberger (aVL, aVF, aVR) können Versorgungsareale in der vertikalen Achse des Herzens abbilden. Ableitungen nach Wilson (V1-V6) „schneiden“ das Herz in der Horizontalen, und bilden die sogenannte „Brustwand“ ab. Die Ableitungen nach Wilson können weiters nach rechts (V3r, V4r) und nach posterior (V7-V9) erweitert werden, um evtl. dortige ischämische Vorgänge zu erkennen. Jede dieser Ableitungen kann im sogenannten „Cabrerakreis“ abgebildet werden und demnach einem Versorgungsgebiet einer oder mehrerer Koronararterien zugeordnet werden. (4,7)

Bei Verdacht auf ACS empfiehlt die ESC in ihren Leitlinien aus 2023 sofort ein EKG zu vermessen und es in den ersten 10 Minuten durch qualifizierte Ärzte oder Sanitäter interpretieren zu lassen, da es hiermit bereits möglich ist, anhand von spezifischen Veränderungen, ACS Patient*innen in 2 große Gruppen einzuteilen:

- 1) Patient*innen mit akutem Brustschmerz und persistenten ST-Strecken-Hebungen im EKG (Arbeitsdiagnose: ST-Strecken-elevations-Infarkt: STEMI)
- 2) Patient*innen mit akutem Brustschmerz aber ohne persistente ST-Strecken-Hebungen im EKG (Arbeitsdiagnose: nicht-ST-Strecken-elevations-Infarkt: NSTEMI/ACS) (7)

Ad 1)

Diese Patient*innengruppe zeigt im EKG die „klassischen“ ST-Hebungen (gemessen ab dem J-Punkt am Ende des QRS-Komplexes) mit der entsprechenden Klinik (siehe oben).

Definiert sind diese EKG-Veränderungen laut ESC 2023 wie folgt:

- In Ableitung V2 und V3:
 - ST-Hebung $>2,5\text{mm}$ bei Männern >40 Jahren
 - ST-Hebung $>2\text{mm}$ bei Männern <40 Jahren
 - ST-Hebung $>1,5\text{mm}$ bei Frauen
- Bei allen übrigen EKG-Ableitungen:
 - ST-Hebung $>1\text{mm}$ (in Abwesenheit von linksventrikulärer Hypertrophie und Linksschenkelblock) (7)

In ein paar Sonderfällen gibt es weitere diagnostische Empfehlungen bzw. sollen Befunde anders interpretiert werden:

Sieht man z.B. in den inferioren Ableitungen (II, III, aVF; die die diaphragmale Herzhinterwand abbilden) eine ST-Hebung, empfiehlt die ESC eine Erweiterung des EKG's nach „rechts“. Hierbei bedient man sich der Ableitungen V3r und V4r, die beide spiegelbildlich zu ihren Pendants auf der linken Seite angebracht werden, und so das rechte Herz abbilden können. Für diese gilt die gleiche Regelung wie für jegliche andere Ableitung: bei einer ST-Hebung über 1mm, gilt diese als signifikant. (7)

Eine weitere Sonderstellung nimmt die signifikante ($>1\text{mm}$) ST-Senkung in den Ableitungen V1-V3 ein. Hier wird empfohlen, das EKG nach posterior an der Thoraxwand zu erweitern. In den Ableitungen V7-V9 wird die posteriore Hinterwand des Herzens abgebildet und kann so Aufschluss auf einen „strictly posterior Infarkt“ geben. (7)

Sieht man im EKG diffuse signifikante ($>1\text{mm}$) Senkungen und eine ST-Hebung $>1\text{mm}$ in aVR, spricht dies sehr für eine/n sehr proximale/n Stenose/Verschluss der LMA (Left Main Artery) oder eine „multy vessel ischemia“ die mehrere Gefäße betrifft. (7)

Bei Links- und Rechtsschenkelblöcken (egal ob vorbekannt oder neu aufgetreten) und entsprechender Klinik ist der Verdacht auf eine Okklusion ebenfalls sehr hoch, weswegen diese Patient*innen im Management dem „echten“ STEMI gleich gestellt werden sollen. Im Fall eines Linksschenkelblocks gibt es weiters noch die Kriterien nach Sgarbossa, die

die Vortestwahrscheinlichkeit (Spezifität 90%, Sensitivität 36%) erhöhen sollen. Hierbei geht eine Punktwert von ≥ 3 mit einem hochgradigen Verdacht für einen Myokardinfarkt einher. (7)

ST-Strecke bei Linksschenkelblock (oder ventrikulär gepaceter Rhythmus):

- Konkordante ST-Hebungen $> 1\text{mm}$ -> 5 Punkte
- Konkordante ST-Senkungen $> 1\text{mm}$ -> 3 Punkte
- Diskordante ST-Hebungen $> 5\text{mm}$ (oder modifiziert $\geq 25\%$ der vorhergehenden S-Zacke) -> 2 Punkte (4,7)

Ad 2)

In dieser Patient*innengruppe werden laut ESC 2023 alle Patient*innen eingeschlossen die nicht die oben beschriebenen EKG-Kriterien erfüllen, sich aber trotzdem mit dem „ACS-typischen“ Brustschmerz präsentieren.

Hierzu zählen vor allem:

- ST-Strecken-Senkungen über 1mm, vor allem wenn diese in mehr als 5 zusammenhängenden Ableitungen zu sehen sind und die Ableitungen I, II, aVI oder V2-V6 beinhalten
Die Prognose wird verschlechtert sofern man in den Ableitungen einen abfallenden Charakter in den ST-Strecken entdeckt und diese gegen Ende hin negativer werden in Relation zum J-Punkt
- ST-Hebungen mit den oben genannten Kriterien, die aber weniger als 20 Minuten andauern, also als transient gelten
- T-Wellen-Veränderungen, vor allem bei negativem Beginn der ST-Strecke am J-Punkt und danach sehr positiv werdenden T-Wellen in V1-V6 (die sogenannten De Winter T-Wellen)
- Isoelektrischer oder minimal erhöhter J-Punkt ($< 1\text{ mm}$)
+
biphasische T-Welle in den Ableitungen V2 und V3 (Typ A)
oder
symmetrische und tief invertierte T-Wellen in den Ableitungen V2 und V3, gelegentlich in den Ableitungen V1, V4, V5 und V6 (Typ B) (7)

Es wird empfohlen zusätzliche (Verlaufs-)EKG's anzufertigen um eventuelle EKG-Dynamiken z.B. bei geänderter Symptomatik festzuhalten. (7)

STEMI-Äquivalente:

Zu den so genannten STEMI-Äquivalenten zählen mehrere EKG-Veränderungen die nicht die STEMI-Kriterien wie oben beschrieben erfüllen, aber trotzdem mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einhergehen, einen Koronarverschluss oder ein Drohen von selbigem vorauszusagen. (7)

Hierzu zählen unter anderem:

- (neu aufgetretene) Links- und Rechtschenkelblöcke (siehe oben)
- DeWinter T-Wellen (RIVA - ramus interventricularis anterior): ST-Senkungen über der Vorderwand die in sehr hohe und spitze T-Wellen münden
- Wellens-Sign (RIVA):
- Hauptstammstenose/-verschluss (LMA): ST-Hebung in aVR und Senkungen in 6 anderen Ableitungen
- Strictly posterior (7)

Biomarker

Ein weiterer wichtiger diagnostischer Punkt sind Biomarker. Diese sollen, sofern die Diagnose STEMI oder Very-High-Risk-NSTEMI nicht besteht und Unsicherheit über das Vorliegen eines ACS vorliegt, bestimmt werden. Sie werden ebenfalls zur Risikostratifizierung und Einschätzung des Erkrankungsausmaßes herangezogen. (7,8)

Empfohlen wird hierbei die Bestimmung des high-sensitive cardiac troponin (hs-cTn). Diese hochsensitiven Tests auf kardiales Troponin (hs-cTn) wurden in den letzten beiden Jahrzehnten in der Praxis eingeführt und können sehr leichte Erhöhungen des kardialen Troponins erkennen, die über die Nachweisgrenzen regulärer Tests auf kardiales Troponin (cTn) hinausgehen. (7)

Troponine (I, T und C) kommen in quergestreifter Muskulatur vor und bilden gemeinsam mit Aktin, Myosin und Tropomyosin die kontraktile Einheit im Muskel. Wird die Muskelzelle mit Sauerstoff und Nährstoffen unterversorgt, kommt es in weiterer Folge zu einer Schädigung, Troponine werden ins Blut freigesetzt und sind dort im Serum messbar. (3,8)

Wichtig ist hier (neben der absoluten initialen Messwerte) die Dynamik der Troponin-Höhe. Diese kann bei Anstieg z.B. einen Aufschluss über ein mögliches ACS bieten.

Die Cut-off-Werte sind vom Messverfahren und den Referenzwerten der jeweiligen Labore abhängig, die die Untersuchung durchführen. Richtwerte hierfür nach der 99. Perzentile gesunder Personen sind hier:

- hs-TnT (High-sensitive Troponin I): < 14 ng/l
- hs-TnI (High-sensitive Troponin I): < 14 pg/ml (Pikogramm pro milliliter)

Um eine eventuelle Dynamik in den Werten zu sehen wird hier ein Regime empfohlen nach dem man den Wert direkt und nochmals nach 1 bzw. 2 Stunden bestimmt. Das Vorhandensein genannter Dynamik in den Werten oder hohem initialem hs-cTn, kann einen suspeziierten NSTEMI in den therapeutischen Pathway einschließen oder bei Fehlen von selbigen, diesen auch ausschließen. (7)

Echokardiographie

Eine weitere, auch akut schnell und gut verfügbare Möglichkeit der Diagnostik teilweise sowohl präklinisch als auch in Notfallambulanzen, ist die transthorakale Echokardiographie. Sie gibt bei geübten Anwendern schnell Auskunft über die generelle Pumpfunktion (EF), Klappenfunktion, Perikardergüsse und vor allem auch Wandbewegungsstörungen (Hypo- bis Akinesien) von evtl. minderdurchbluteten Arealen. So kann auch Differentialdiagnostik betrieben werden und evtl. andere Ursachen (Pulmonalarterienembolie, Aortendissektion oder andere mechanische Ursachen) aus- oder einzuschließen. Deswegen wird in den Leitlinien bei jedem Patienten mit typischem Brustschmerz empfohlen, eine TTE durchzuführen. (7,9)

9.2.4 Therapie

Akutphase

Die initiale Therapie in der Akutphase beinhaltet neben der hämodynamischen Stabilisierung auch die antithrombotische Therapie, sowie die Definitivversorgung mittels Herzkatheteruntersuchung oder Fibrinolyse, um den Blutfluss des verstopften Gefäßes wiederherzustellen und ein weiteres Absterben von Herzmuskelzellen zu minimieren. (7,10,11)

Sollte es im Rahmen des Myokardinfarkts zu einem Herzkreislaufstillstand kommen, so empfiehlt die European Resuscitation Council (ERC) in den Guidelines von 2021 bei schon vorher gesicherter oder sehr wahrscheinlicher Diagnose (bei Brustschmerz vor dem Arrest, bekannter KHK, initialen Rhythmen von VF [ventrikuläres Flimmern - Kammerflimmern] oder pulsloser ventrikulärer Tachykardie), den Transfer direkt in ein Herzkatheterzentrum unter mechanischer oder extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation (CPR) durchzuführen, um eine akut-PCI frühzeitig durchführen zu können. (10)

Die lokalen Gegebenheiten in der Versorgung bestimmen maßgeblich die Art der Versorgung. Laut ESC-Leitlinien soll die Entscheidung welche Patient*innen sofort eine PCI bekommen, die zeitliche Entfernung bis zum nächsten PCI Zentrum, die Hämodynamik des/der Patient*in und die grundsätzliche Entität des ACS (STE-ACS [ST-Elevations-Akutes-Koronarsyndrom] oder NSTEMI-ACS) beinhalten. (7,10)

Patient*innen die sich initial mit ACS-typischen Brustschmerzen und ST-Hebungen im EKG aufweisen, sollen primär gleich einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt werden. Dabei ist laut ESC-Leitlinien der zeitliche Cut-Off von 120 Minuten bis zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung wichtig. Darüber soll eher eine fibrinolytische Therapie angestrebt werden. (7,10)

Bei NSTEMI-Patient*innen soll unterschieden werden ob hier Risikofaktoren vorliegen, bei der eine dringliche Versorgung forciert werden soll.

So soll bei Vorliegen von

- hämodynamischer Instabilität
- Wiederkehrende oder anhaltende Brustschmerzen, die auf eine medizinische Behandlung nicht ansprechen

- Akute Herzinsuffizienz, die vermutlich auf eine anhaltende Myokardischämie zurückzuführen ist
- Lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Herzstillstand nach der Vorstellung
- Mechanischen Komplikationen wie akute Klappenitien
- Wiederkehrende dynamische EKG-Veränderungen, die auf eine Ischämie hindeuten

eine sofortige Versorgung im Herzkatheterlabor erfolgen. (7)

Bei fehlen obiger Kriterien kann ein eher abwartendes Verhalten vorgezogen und später im Verlauf entschieden werden, ob eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt werden soll. Abhängig vom Vorhandensein folgenden Kriterien soll hier die PCI dringlicher (<24h) durchgeführt werden:

- Bestätigte NSTEMI-Diagnose auf der Grundlage der ESC-Algorithmen
- GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) -Risiko-Score >140
- Vorübergehende ST-Strecken-Hebung
- Dynamische ST-Segment- oder T-Wellen-Veränderungen

Begleitend zur Herzkatheteruntersuchung soll bereits eine antithrombotische Therapie eingeleitet werden. Hier muss vor allem das Risiko einer akuten Blutung mit berücksichtigt werden und so der Nutzen vs. Risiko abgewogen werden. (7)

Hier ist einerseits die duale Thrombozytenhemmung im Fokus, als auch eine Antikoagulation. (7)

Sollen sich STE-ACS Patient*innen einer akuten PCI unterziehen, so wird empfohlen davor eine Initialdosis als first-line-Antikoagulans von unfraktioniertem Heparin (UFH) von 70-100E/kgKG zu verabreichen. Niedermolekulare Heparine wie Enoxaparin oder direkte Thrombininhibitoren wie Bivalirudin sind ebenfalls mögliche einsetzbare Substanzen. (7,12)

UFH wird ebenfalls bei NSTEMI-ACS empfohlen, sofern diese in <24h eine Herzkatheteruntersuchung erhalten. Ansonsten kann Fondaparinux als indirekter Faktor-Xa-Hemmer verabreicht werden. (7)

Durch die Gabe von UFH bindet dieses an Antithrombin III und verstärkt dadurch dessen Wirkung. AT III bindet wiederum die Faktoren IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa und hemmt dadurch deren gerinnungsfördernden Effekte. (12)

Des Weiteren soll eine duale Plättchenhemmung erfolgen. Hier wird empfohlen einerseits Aspirin oral in einer Loading-Dose von 150-300 mg (Milligramm) oder 75-250 mg intravenös zu verabreichen. Ebenfalls sind Prasugrel in einer oralen Loading-Dosis von 60mg oder Ticagrelor in einer oralen Loading-Dosis von 180mg als P2Y₁₂-Hemmer (P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor [Thrombozytenhemmer]) zusätzlich zu verabreichen. Sollten diese beiden Präparate nicht vorhanden sein, kann hier auch auf Clopidogrel ausgewichen werden. (7)

Da ASS als Cyclooxygenase-1-Hemmer (COX-1)-Hemmer fungiert, kommt es in weiterer Folge zur verminderten Produktion von Thromboxan A₂ (TXA₂). Dieses wiederum fördert die Thrombozytenaggregation. (8,12)

Das Loading mit dualer Plättchenhemmung und unfraktioniertem Heparin soll bei STE-ACS Patient*innen so bald wie möglich nach gesicherter Diagnose (Klinik und EKG gestützt) verabreicht werden, da diese Patient*innen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt werden. (7)

Exkurs Herzkatheteruntersuchung:

Hierbei wird über eine arterielle Schleuse in der rechten Arteria radialis oder Arteria femoralis mit einem dünnen Draht unter ständiger radiologischer Durchleuchtung in das Gefäßsystem eingegangen. Dabei wird der Katheter zuerst in die linke (LAD und RCX) und anschließend in die rechte Koronararterie (RCA) vorgeschoben und dort diese zuerst diagnostisch mit Kontrastmittel dargestellt. Wenn eine Engstelle durch stagnieren des Kontrastmittels gefunden, wird über den Katheter ein Ballon geschoben, der an der Engstelle (hochgradige Stenose oder Thrombus) aufgeblasen wird. Dadurch erweitert sich die Engstelle und es kann ein besserer Blutfluss gewährleistet werden. Oftmals wird diese Technik mit dem Setzen eines Stent kombiniert, der ab dann permanent im Gefäßlumen liegen bleibt, dort einwächst und das Gefäßlumen dadurch ständig erweitert und stabilisiert. Neuere Stents sind bereits mit speziellen antithrombotischen Medikamenten beschichtet (sog. Drug eluting stents - DES), die kleine Mengen bestimmter Arzneistoffe freisetzen, die im Gegensatz zu um zusätzlichen Schutz gegen Restenosen bietet. Zwei

Wirkstoffe haben sich bei der Behandlung mit medikamentenfreisetzenden Stents durchgesetzt haben sind das Immunsuppressivum Sirolimus, das zur Hemmung der Cytokin-vermittelten Signaltransduktion durch eine Komplexbildung mit mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin) in T-Lymphozyten führt und das Zytostatikum Paclitaxel, das als Spindelgift auf sich schnell teilende Zellen wirkt. (7,13)

Neuere Techniken in der perkutanen koronaren Intervention (PCI) beinhalten z.B. resorbierbare Stents, die sich mit der Zeit selbst auflösen, oder Lithotrypsien, bei der man die verkalkten Gefäßwände aufbricht und darüber Stents setzt oder auch das Zerkleinern mittels Abschleifen durch Rotation und Absaugen von Thromben. (7,13)

Langzeitversorgung

Die Langzeitversorgung von ACS-Patienten gliedert sich hauptsächlich in 3 Säulen:

1. Rehabilitation
2. Life-Style
3. Antithrombotische Therapie (7)

Ad 1)

Bei der Rehabilitation steht vor allem die multidisziplinäre Betreuung von Patienten nach akutem Herzinfarkt, mit Berücksichtigung von Ko-Morbiditäten, Alter und individuelle Risikostratifizierung im Vordergrund. Akut geht es hier um diätologische Ansätze, Unterstützung bei der Raucherentwöhnung und Bewegungstherapie. (7)

Hierbei ist es vor allem auch wichtig die Patienten auch auf die Therapie-Adhärenz hinzuweisen und bei der Einhaltung dieser zu unterstützen um ein bestmögliches Outcome zu gewährleisten, da viele Patienten nach der stationären Rehabilitation zuhause wieder in die alten Gewohnheiten verfallen und die Empfehlungen und Therapien eher vernachlässigen). (7)

Digitale Medien können in der jetzigen Zeit ein wichtige Ergänzung und Unterstützung sein, da hier Events einerseits aufgezeichnet werden können, andererseits teilweise eine Fernüberwachung möglich ist und Patienten evtl. sogar telefonisch supervidiert werden können. (7)

Ad 2)

Ein ganz wichtiger und zentraler Teil der Rehabilitation ist das langfristige Management der kardialen Risikofaktoren. Hier sind vor allem der Tabakrauch, Ernährung und der Genuss von Alkohol zentrale Themen. (7)

Die Astinenz von Tabakrauch ist mit einer Reduktion des Reinfarkttrisikos von (30-40%) und Reduktion von assoziierten Todesfällen (35-45%) nach ACS vergesellschaftet. Die Maßnahmen sollen schon in der Rehabilitationsphase begonnen werden. Hier wird vor allem auf psychotherapeutische und Gruppentherapieansätze in Kombination mit medikamentöser (Nikotinersatztherapie) Unterstützung gesetzt. (7)

Der Verzicht von Alkohol ist ebenfalls eine sehr wichtige Maßnahme, da Alkohol den Blutdruck und den Body-Mass-Index erhöht und mit einem erhöhten Risiko von kardiovaskulär bedingtem Todesereignissen vergesellschaftet sind. Ähnlich besteht bei einer westlichen Diät das Risiko der Erhöhung des BMI (Body-Mass-Index) und der Cholesterin- und Lipidwerte im Blut, was wiederum kardiovaskuläre Events begünstigt. Deswegen wird hier eine eher mediterrane Ernährung empfohlen. (7)

Als weiterer Punkt, der auch mit den vorherigen Hand in Hand geht, ist die körperliche Ertüchtigung ein wesentlicher Punkt. Mehrere Studien konnten zeigen dass Bewegung generell die Lebenserwartung und Gesundheit erhöht und speziell in der Gruppe der Patienten nach ACS einen großen Benefit bringt. Hier reicht schon die tägliche leichte Bewegung wie Spazieren oder Aerobic um gute Ergebnisse zu bringen.

Kardiorespiratorische Fitness ist bei diesem Patientengut ein ganz wesentlicher Teil der Rehabilitation und Prävention.(7)

Ad 3)

Bei der Antithrombotischen Langzeittherapie wird eine DAPT (dual antiplatelet therapy, duale Plättchenhemmung) eingesetzt. Diese wird für ein Minimum von 12 Monaten nach thrombotischem Ereignis verabreicht um die Rezidivraten in diesem Patientenkollektiv zu minimieren. (7)

Diese duale Plättchenhemmung kann bei bestimmten Patientengruppen verlängert oder auch verkürzt werden z.B. bei erhöhtem Blutungsrisiko. Hier wird meist früher auf eine Monotherapie umgestellt. Die DAPT besteht zum einen aus Aspisol zur Hemmung der

COX und in weiterer Folge Hemmung der Produktion von Thromboxan A₂ und einem P₂Y₁₂ Hemmer wie Prasugrel, Ticagrelor. (7,12)

Nach 12 Monaten dualer Plättchenhemmung wird bei allen Patienten ohne erhöhtes kardiovaskuläres oder Blutungsrisiko auf eine lebenslange Monotherapie mit Aspirin (oder einem P₂Y₁₂-Hemmer (meist Ticagrelor oder Prasugrel) umgestellt. (7)

9.3 Herzinsuffizienz

Um zu verstehen wie die Therapie mit SGLT-2-Hemmern funktioniert, und welche Benefits sie eventuell nach Herzinfarkt bringen könnte, muss man sich noch kurz ein paar Dinge zur Herzinsuffizienz überlegen. Hier ist die Therapie mit SGLT-2-Hemmern bereits schon länger in den Guidelines etabliert und es konnten Outcome-Verbesserungen in mehreren Studien gezeigt werden.

9.3.1 Definition

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie, das durch eine verminderte kardiale Auswurfleistung gekennzeichnet ist. Dadurch kommt es zu einem Mismatch zwischen dem systemischen Sauerstoff-Bedarf und dem Sauerstoff-Angebot. (6)

9.3.2 Ursachen

Die Ursachen der Herzinsuffizienz sind mannigfaltig und reichen von strukturellen Erkrankungen des Herzens wie Klappenitien oder Kardiomyopathien über Hypertonie, Myokarditiden bis hin zu Rhythmusstörungen. (6,8)

Eine große Gruppe der herzinsuffizienten Patient*innen beinhaltet Patient*innen mit einem ACS oder Myokardinfarkten, wo es sowohl zur neu auftretenden Insuffizienz durch eine akute Minderversorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff, so wie dies beim akuten Myokardinfarkt der Fall ist. Ebenfalls kann es aber auch zu einer Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz z.B. bei bereits vorbestehender KHK kommen. (14)

Bei der Herzinsuffizienz wird weiters zwischen einer systolischen und einer diastolischen Herzinsuffizienz unterschieden, die wiederum durch verschiedene Mechanismen entstehen können. (6,14)

Bei der systolischen Herzinsuffizienz steht vor allem die Pumpschwäche des Ventrikelmyokards im Vordergrund (die Fähigkeit sich zusammen zu ziehen), die hauptsächlich bei ischämischen Prozessen wie z.B. bei Myokardinfarkten entstehen. Dadurch wird der Ventrikel nicht ausreichend entleert, was zu einem Anstieg des enddiastolischen Volumens (EDV) und einem Rückgang des Schlagvolumens (SV) führt. Infolgedessen sinkt die Ejektionsfraktion ($EF = SV/EDV$). Ebenfalls kann es zum Abfall des Blutdrucks kommen, weiters aber auch zum Rückstau z.B. in die Lunge und so zu einem Lungenödem. (8)

9.3.3 Einteilung der Herzinsuffizienz

Die Einteilung in die verschiedenen Stadien der Herzinsuffizienz erfolgt traditionell noch immer nach der linksventrikulären Ejektionsfraktur des Herzens (LVEF), da viele Studien auch heute noch Patienten über die EF klassifizieren. Dabei können 3 verschiedene Stadien unterschieden werden:

- HF-rEF (heart failure with reduced left ventricular ejection fraction < 40%): Folge einer Kontraktionsstörung des Myokards.
- HF-pEF (heart failure with preserved left ventricular ejection fraction $\geq 50\%$): Folge einer diastolischen Funktionsstörung des Ventrikels bei erhaltener systolischer Pumpfunktion und normaler Ventrikelgröße
- HF-mrEF (heart failure with mildly reduced ventricular ejection fraction 41 - 49%): Zwischen- oder Übergangsstadium. (14)

Klinisch kann man die Herzinsuffizienz ebenfalls mittels der NYHA-Klassifikation einteilen, was die Einschränkungen der Patient*innen im täglichen Leben anhand von Symptomen und evtl. besser beschreibt:

- NYHA I: keine Symptome und keine Einschränkungen bei Aktivität
- NYHA II: Leichte Einschränkung bei Aktivität (Symptome wie Atembeschwerden, Palpitationen oder Schwäche), aber keine Symptomatik in Ruhe
- NYHA III: Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität, in Ruhe beschwerdefrei, aber bereits unterhalb der normalen körperlichen Belastung treten Atemnot, Müdigkeit oder Herzklopfen auf

- NYHA IV: Keine körperliche Aktivität ohne Beschwerden mehr möglich, Symptome können bereits in Ruhe auftreten, bei jeder körperlichen Anstrengung nehmen die Beschwerden zu. (6,14)

Ebenfalls kann die Herzinsuffizienz nach dem zeitlichen Verlauf eingeteilt werden:

- Akute Herzinsuffizienz:
Sie ist durch ein plötzliches Auftreten oder eine rasche Verschlechterung der Herzfunktion gekennzeichnet und stellt häufig eine lebensbedrohliche Situation dar. In den meisten Fällen handelt es sich um eine akute Verschlechterung einer bereits bestehenden chronischen Herzinsuffizienz (akut auf chronische Dekompensation). Deutlich seltener tritt sie als erstmalige Manifestation einer Herzinsuffizienz (de novo, z.B. ausgelöst durch einen Myokardinfarkt) auf. (6,14)
- Chronische Herzinsuffizienz:
Mit Ausnahme einiger Sonderfälle wie Myokarditis oder bestimmter Kardiomyopathien (z. B. peripartale oder Tako-Tsubo-Kardiomyopathie) beruhen die meisten Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz auf einem nicht rückbildungsfähigen Schaden des Herzens. Die Erkrankung verläuft daher langfristig progredient. Akute Dekompensationen stellen Phasen eines plötzlichen Krankheitsfortschritts dar und gehen mit einer erheblich verschlechterten Langzeitprognose einher: Das mediane Überleben liegt nach der ersten stationären Dekompensation bei etwa 2,5 Jahren, nach einer zweiten bei nur noch rund 1,5 Jahren. (6,14)

9.3.4 Therapie

Das Management der chronischen Herzinsuffizienz setzt sich einerseits aus einer Lifestyle-änderung, wie auch einer medikamentösen und, sofern nötig, Device-Therapie zusammen, das von multidisziplinären Teams betreut werden soll. (14)

Es soll ebenfalls versucht werden, den Patient*innen so gut wie möglich die Erkrankung selbst zu erklären und zu vermitteln wie sie damit umgehen können und sollen. Es wird darauf gesetzt, dass die Patient*innen selbst in der Lage sind, Ihre Erkrankung zu managen und bei Problemen jederzeit niederschwellig Hilfe zu erlangen. (14)

Bei jeglicher Erkrankung des Herzkreislaufsystems spielen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Arteriosklerose, Hypertonie, Diabetes Mellitus, Dyslipoproteinämien

eine entscheidende Rolle um den Verlauf zu beeinflussen. Bei der Herzinsuffizienz steht hier vor allem, neben körperlicher Ertüchtigung auch die tägliche Flüssigkeits- (max. 1,5-2L/Tag) und Kochsalzaufnahme im Vordergrund. Weitere wichtige Themen sind der Tabak-, Drogen- und Alkoholkonsum, den es zu vermeiden gilt, eine gesunde mediterrane Diät um eine Gewichtsreduktion zu erreichen. (14)

Die medikamentöse (Langzeit-)Therapie gliedert sich hauptsächlich in:

- ACE-Inhibitoren (Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren): ACE-Inhibitoren greifen in das RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) ein und blockieren das Angiotensin-Converting-Enzym was wiederum die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II hemmt und so sowohl die Vor- als auch die Nachlast des Herzens senkt. Durch einen verminderten linksventrikulären Füllungsdruck und somit zu weniger Widerstand, Linksherzhypertrophien und Stauungssymptomatik wie Ödemen führt und so das Herz entlastet. (12,14)
- ARB (Angiotensin-II-Rezeptorblocker): ARBs greifen ebenfalls im RAAS ein. Durch kompetitive Hemmung der Rezeptoren kann dort Angiotensin II nicht mehr seine Wirkung entfalten und eine Vasokonstriktion auslösen. Dies führt wiederum zur Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens. Sie werden dann zum Einsatz gebracht wenn ACE-Inhibitoren aufgrund einer Allergie oder Unverträglichkeit nicht eingenommen werden können. (12,14)
- ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor): Sie sind eine Weiterentwicklung der ACE-Inhibitoren und beinhalten zusätzlich einen Nepriylisin-Inhibitor, der das Enzym Nepriylisin hemmt und dadurch den Abbau von ANP (Atriales Natriuretisches Peptid) und BNP (brain natriuretic Peptide) (und weiterer) verhindert. So wird unter anderem die Diurese, Natriurese und myokardiale Relaxation gesteigert. (12,14)
- MRI: Mineralkortikoide wie Spironolacton oder Eplerenon indem sie Aldosteron blockieren und so die Ausscheidung von Natrium und Wasser in der Niere steigern. Dadurch kann ebenfalls (vor allem bei HFref Patient*innen) die Gesamtmortalität und Rate an Hospitalisationen bei HerzinsuffizienzPatient*innen gesenkt werden. (12,14)
- Beta-Blocker: Betablocker blockieren Beta-Adrenozeptoren am Herzen und entfalten dadurch mehrere unter anderem auch dosisabhängige Wirkungen. Der Einsatz von Betablockern in der Therapie der Herzinsuffizienztherapie zielt darauf

ab, die Schlagfrequenz des Herzens und dadurch den Sauerstoffverbrauch zu erniedrigen, dadurch die Rate an Nekrosen der Herzmuskulatur zu senken und Arrhythmien vorzubeugen. (12,14)

- SGLT2-Inhibitoren: Ursprünglich aus der Therapie des Diabetes Mellitus II kommend, sind SGLT2-Inhibitoren wie Dapagliflozin oder Empagliflozin seit 2020 auf für die Therapie der Herzinsuffizienz zugelassen, und haben in mehreren Studien wie DAPA-HF und EMPEROR-Reduced bewiesen, dass sie einen signifikant positiven Einfluss auf das Langzeit-Outcome, den Verlauf der Erkrankung und Hospitalisierungen haben. (12,14)

Die oben genannten Medikamente werden hauptsächlich in Kombination eingesetzt, um so die einzelnen Dosierungen möglichst gering zu halten, die verschiedenen Wirkungen in Kombination zu nutzen und so Symptomaten zu lindern und Hospitalisationen und die generelle Mortalität der Herzinsuffizienz zu senken. (12,14)

Weitere medikamentöse Therapiemöglichkeiten sind, je nach Ursache und Ausprägung der Herzinsuffizienz, Diuretika wie Furosemid, Antiarrhythmika wie Digoxin oder Ivabradin, antikoagulatorische Medikamente um Thrombenbildung zu vermeiden (z.B. bei VHFA [Vorhofflimmerarhythmie, Vorhofflatterarhythmie]). (12,14)

Als eine erweiterte Therapie-Maßnahme im Management der chronischen Herzinsuffizienz ist die Device-Therapie. Hier kommen vor allem bei eventuellen arrhythmogenen Ereignissen ICD (Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)- oder auch CRT (cardiale Resynchronisationstherapie)-Systeme zum Einsatz, die durch gezielte Strom-Therapie tödliche Arrhythmien terminieren können und so ebenfalls die Mortalität senken. (14)

Als letzter Ausweg kann dann für ausgewählte Patienten noch eine Herztransplantation vorgesehen werden. (14)

9.4 SGLT-2-Hemmer

9.4.1 Physiologie von SGLT1+SGLT2

Der SGLT 1+2 oder auch „Sodium Glucose Transporter 2“ (Natrium-Glucose-Transporter) sind Symports, die D-Glucose natriumabhängig im proximalen Tubulus der Niere von luminal nach intrazellulär transportieren können. Als Symports transportieren sie einen Stoff (in diesem Fall Natrium) entlang seines elektrochemischen Gradienten und nutzen die dabei frei werdende Energie zum Transport eines anderen Stoffes (in diesem Fall Glucose) gegen sein Konzentrationsgefälle oder seinen elektrochemischen Gradienten.

SGLT 2 schafft dies in einem Natrium:Glucose-Verhältnis von 1:1, während SGLT 1 hier sogar eine höhere Affinität zu Glucose hat und im Verhältnis 1:2 transportieren kann. (3,12)

Der Natriumkonzentrationsgradient wird hierbei von der an der basalen Seite der Tubuluszelle befindlichen Na^+/K^+ -ATPase (Natrium-Kalium-Adenosintriphosphatase) aufrecht erhalten, die 3 Natriumionen aus der Zelle und 2 Kaliumionen in die Zelle unter Verbrauch von ATP (Adenosintriphosphat) pumpt. (3,12)

Der Übertritt von der basalen Seite ins Blut geschieht wiederum über einen Glucose-Transporter, den GLUT 2 (Glukosetransporter 2). Dieser pumpt die Glucosemoleküle weiters passiv von intrazellulär nach intravasal in die Blutbahn. (3,12)

SGLT 1 wird zusätzlich im Dünndarmepithel exprimiert, wo er der Resorption von Glucose und Galaktose aus dem Darm dient. (3)

9.4.2 Pharmakodynamik und -kinetik

SGLT-2-Inhibitoren blockieren selektiv und reversibel den Natrium-Glucose-Symport im proximalen Tubulus der Niere. Dies geschieht durch Bindung an das Protein selber, sodass der Transport von Natrium und Glucose verhindert wird, was weiters zu einer Ausscheidung von Natrium und Glucose führt. Diese Therapie kommt ursprünglich aus der Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2, wo man sich durch diesen Mechanismus die Senkung des Blutzuckerspiegels zunutze macht. Sie hat sich mittlerweile wegen des guten diuretischen Effekts durch Osmose in der Therapie der Herzinsuffizienz (auch ohne vorbekannten Diabetes) ebenfalls etabliert. (12)

Aufgrund der Ausscheidung von Glucose und Wasser kommt es bei den Patient*innen zu Gewichtsabnahmen und mäßigen Abnahmen der HbA_{1c} (Hämoglobin A1c [glykiertes Hämoglobin]) -Werte. (12)

Die Resorption von SGLT 2 Hemmern geschieht relativ schnell enteral und ist weitgehend von Nahrungsaufnahme unbeeinflusst. Die Bioverfügbarkeit ist mit bis zu 80% sehr gut. Nach einer Halbwertszeit von ca. 12 Stunden werden die Substanzen wieder renal durch Glucuronidierung ausgeschieden. Dies ermöglicht eine einmal tägliche Gabe der Medikamente. (12)

9.4.3 Nebenwirkungen

Zu den Häufigsten Nebenwirkungen von SGLT-2-Hemmern zählen unter anderem Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen (z.B. Pilzinfektionen), vermehrtes Wasserlassen und seltener Hypotonien. (12)

Entgegen aller Erwartungen bieten SGLT-2-Hemmer nur ein sehr geringes bis gar kein Risiko für Hypoglykämien, dies kann aber in Kombination mit anderen Antidiabetikern erhöht sein. (12)

Ein weitere Nebenwirkung sind Ketoazidosen, die aber auch normoglykäm auftreten können. Dies geschieht aufgrund von vermehrter Ketonkörper-Produktion und - Rückresorption in der Niere bei generellem Kohlenhydratdefizit wie es bei katabolen Stoffwechsel-Situationen wie Entzündungen oder Dehydrierungen vorkommen kann. (12)

Aufgrund der chronischen Glucosurie kann es gehäuft zu Harnwegsinfekten, vor allem bedingt durch Genitalmykosen kommen, da die Kombination aus feuchtwarmem Klima und Glucose den perfekten Nährboden für Infekte der ableitenden Harnwege vor allem bei Frauen bietet. Dies kann sich ausweiten bis zur nekrotisierenden Fasziiitis des Perineums (sog. Fournier-Gangrän). (12)

Neben Empagliflozin (Jardiance®) sind weiters noch die Präparate Canagliflozin (Invokana®) und Dapagliflozin (Forxiga®) im Handel erhältlich.

9.4.4 Aktuelle Studienlage zu SGLT-2-Hemmern in der Herzinsuffizienztherapie

SGLT-2-Hemmer haben sich in den letzten Jahren als sehr universell einsetzbare Medikamente herauskristallisiert und sind bereits nicht mehr nur in der Therapie des Diabetes Mellitus im Einsatz. Die Studien zu Ihnen erforschen auf den verschiedensten Gebieten die evtl. Vorteile bei diversen Erkrankungen, da diese Medikamente, wie es scheint, eine sehr breite Anwendbarkeit versprechen. Vor allem in der Herzinsuffizienztherapie hat sich die Medikamentengruppe bereits etabliert.

Kardiale Wirkung

SGLT2-Hemmer könnten das Herz potenziell schützen, wobei mehrere Mechanismen beteiligt zu sein scheinen. Neben ihren entzündungshemmenden (15) und metabolischen Wirkungen (16) beeinflussen sie auch zelluläre Signalwege im Myokard, etwa durch die Hemmung des Na⁺/H⁺-Austauschers (17). Interessanterweise ist der SGLT2-Rezeptor selbst im Herzmuskel nicht nachweisbar, sodass die positiven Effekte vor allem indirekt entstehen, beispielsweise durch eine gesteigerte Aufnahme von Ketonkörpern im Myokard. Dies trägt zur verbesserten Energieversorgung der Herzmuskelzellen bei, stärkt deren Energiespeicher und kann so Funktionsstörungen und Zellschäden reduzieren (18). Bemerkenswert ist, dass diese Effekte unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus beobachtet werden (19-22). Der genaue Wirkmechanismus ist zwar noch nicht vollständig geklärt, doch wird diskutiert, dass SGLT2-Hemmer die Autophagie im Herzmuskel fördern, was zu den kardioprotektiven Effekten beitragen könnte (23).

Die EMPA-REG OUTCOME-Studie zeigte erstmals, dass Empagliflozin bei Patientinnen mit Diabetes das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse deutlich reduziert (24). Bei Patientinnen mit HFrEF (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion) konnte das Risiko für kardiovaskulären Tod sowie für Krankenhausaufenthalte aufgrund einer Herzinsuffizienz gesenkt werden - unabhängig vom Diabetesstatus (19). Bei Patient*innen mit HFmrEF- und HFpEF (mittlere bzw. erhaltene Ejektionsfraktion) beschränkten sich die Vorteile vor allem auf die Endpunkte kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung (21). Vergleichbare Ergebnisse wurden auch für Dapagliflozin in HFrEF (21), HFmrEF und HFpEF beobachtet (22), ebenfalls unabhängig vom Vorliegen von Diabetes.

Zudem konnten Studien positive Effekte von Empagliflozin bei akuter dekompensierter Herzinsuffizienz nachweisen, wenn die Therapie innerhalb von 90 Tagen nach dem Ereignis begonnen wurde. Bei Patient*innen nach einem akuten Myokardinfarkt zeigte die EMBODY-Studie erstmals eine signifikante Senkung von NT-proBNP (N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide)/BNP unter Empagliflozin (25). Die EMMY-Studie bestätigte diese Ergebnisse und ergänzte sie um Verbesserungen der kardialen Struktur und Funktion (26).

Die kürzlich publizierte DAPA-MI-Studie berichtet darüber hinaus über kardiometabolische Vorteile, wie eine reduzierte Inzidenz von Typ-2-Diabetes und Gewichtsreduktion. Allerdings zeigte diese Studie keine signifikanten Effekte auf Sterblichkeit oder Krankenhausaufenthalte infolge von Herzinsuffizienz (27). Ähnliche Resultate lieferte die EMPACT-MI-Studie, in der kein Unterschied bei der Gesamtmortalität oder bei Klinikeinweisungen zwischen Empagliflozin und Placebo festgestellt wurde (28).

Antiarrhythmische Effekte

Prospektive Untersuchungen zur Anwendung von SGLT2-Inhibitoren zur Prävention oder Behandlung von Herzrhythmusstörungen sind bislang sehr begrenzt, und bisher wurde dies in keiner klinischen Studie als primärer Endpunkt evaluiert. Nur wenige frühere SGLT2-Studien berichteten über sehr niedrige Raten ventrikulärer Arrhythmien.

In einer umfangreichen Metaanalyse von Fernandez et al., die 49.963 Patientinnen über insgesamt 161.737 Patientenjahre umfasste, betrug die mittlere Inzidenz ventrikulärer Ereignisse 1,4 pro 1.000 Patientenjahre (29). Die DAPA-HF-Studie war die erste große Endpunktstudie, die zeigte, dass Patientinnen mit HFrEF, die Dapagliflozin erhielten, eine signifikant niedrigere Rate ventrikulärer Arrhythmien, Herzstillstand oder plötzlichen Herztods aufwiesen als Patient*innen unter Placebo (OR [Odds Ratio] 0,82; 95%-KI [Konfidenzintervall] 0,57-1,17) (30).

Subanalysen weiterer großer Outcome-Studien wie EMPA-REG OUTCOME (OR 0,42), CREDENCE (OR 0,67), CANVAS (OR 0,55) und DECLARE-TIMI 58 (OR 1,73) zeigten dagegen keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo. Eine post-hoc-Analyse der DECLARE-TIMI 58-Studie deutete jedoch darauf hin, dass Dapagliflozin bei

Hochrisiko-Diabetiker*innen mit einer niedrigeren Inzidenz von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern verbunden war (31).

Li et al. führten eine umfassende Metaanalyse mit 52.115 Patient*innen durch und fanden, dass die SGLT2-Hemmung mit einem verringerten Risiko für ventrikuläre Tachykardien (RR [Relatives Risiko] 0,73, 95%-KI 0,53-0,99) sowie für Vorhofflimmern/-flattern einhergeht (32). Eine retrospektive Analyse basierend auf dem TriNetX-Netzwerk berichtete über eine signifikant geringere Inzidenz von Herzstillstand (HR [Hazard Ratio] 0,7, 95%-KI 0,63-0,78), Vorhofflimmern (HR 0,81, 95%-KI 0,76-0,84) und des kombinierten Endpunkts ventrikuläre Tachykardie (VT), ventrikuläre Fibrillation (VF) und Herzstillstand (HR 0,76, 95%-KI 0,71-0,81). Für das Auftreten von VT/VF zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied (HR 0,94, 95%-KI 0,88-1,00) (33).

Eine gezielte SGLT2-Hemmung zeigte vorteilhafte Effekte bei der Reduktion des plötzlichen Herztods und wurde damit als einer von fünf protektiven Faktoren neben ICDs, MRAs, ACE-Inhibitoren und Betablockern identifiziert, wie eine umfassende Metaanalyse darlegte (34). Auch andere antidiabetische Substanzen, wie GLP-1 (Glucagon-like Peptide 1)-Agonisten, zeigten kardioprotektive Wirkungen (35,36), insbesondere in der Prävention von Herzstillstand (37).

Angesichts der Bedeutung arrhythmischer Belastungen bei ICD-Patient*innen, insbesondere bei Herzinsuffizienz, bleibt der potenzielle Einfluss antidiabetischer Medikamente auf Herzrhythmusstörungen unklar. Weitere Forschung auf diesem Gebiet ist daher dringend notwendig.

Nephroprotektive Wirkung

Bezüglich einer möglichen nephroprotektiven Wirkung konnte eine Auswertung der EMPEROR-reduced-Studie zeigen, dass Empagliflozin positive Effekte auf die Nierenfunktion ausübt: Die Therapie verlangsamte den Rückgang der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und reduzierte das Risiko für das Auftreten schwerer Nierenkomplikationen im Vergleich zu Placebo (HR 0,50; 95%-KI 0,32-0,77) (19).

Auf dieser Basis bestätigten zwei große klinische Endpunktstudien die günstigen Wirkungen der SGLT2-Hemmer Dapagliflozin und Empagliflozin. Beide Substanzen verringerten signifikant das Auftreten kombinierter Nierenendpunkte, wie beispielsweise

einen fortschreitenden eGFR-Abfall von mindestens 50%, terminale Niereninsuffizienz oder Tod infolge renaler beziehungsweise kardiovaskulärer Ursachen.

Diese Befunde führten dazu, dass SGLT2-Inhibitoren mittlerweile auch in die Behandlung von Patientinnen mit chronischer Nierenerkrankung aufgenommen werden, selbst wenn die eGFR nur noch bei 20 ml/min/1,73 m² liegt. Vergleichbare positive Effekte wurden für Canagliflozin in der CREDENCE-Studie beobachtet, in der diabetische Patientinnen mit Nephropathie sowohl von einer deutlich niedrigeren Rate kardiovaskulärer Ereignisse als auch von einem verringerten Risiko für Nierenversagen profitierten (38).

Die renalen Schutzmechanismen der SGLT2-Hemmer beruhen vor allem auf einer gesteigerten Natriumausscheidung, die die Macula densa stimuliert und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert. Dies löst eine tubuloglomeruläre Rückkopplung aus, die zu einer Verengung der Vas afferens, einer Senkung des intraglomerulären Drucks und letztlich zu einer Reduktion der Proteinurie führt (39).

Für Dialysepatient*innen liegen bislang nur wenige Daten zur Anwendung von SGLT2-Hemmern vor, jedoch werden die Ergebnisse laufender großer klinischer Studien in naher Zukunft erwartet.

Anti-Inflammatorische Effekte

Entzündungsbiomarker spielen eine zentrale Rolle im Entzündungsprozess der Atherosklerose (40), ebenso wie bei der Progression und Destabilisierung atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen (41). Nach dem erstmaligen Auftreten eines akuten Myokardinfarkts (AMI) zeigen diese Biomarker einen deutlichen Anstieg (42,43).

Studien haben gezeigt, dass SGLT2-Hemmer im Vergleich zu anderen blutzuckersenkenden Medikamenten positive Effekte auf entzündliche Biomarker haben und eine niedriggradige Entzündung abschwächen können (44).

Die bisher einzigen verfügbaren Daten zu SGLT2-Hemmern und entzündlichen Biomarkern bei akutem Myokardinfarkt stammen aus dem internationalen Register „SGLT2-I AMI Protect“. Dieses untersucht den möglichen Einfluss einer chronischen SGLT2-I-Therapie auf entzündliche Biomarker bei Diabetikern, die einen AMI erleiden. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten unter SGLT2-Hemmern bei Aufnahme und 24

Stunden nach dem Infarkt deutlich niedrigere Ausgangswerte von Leukozyten, Neutrophilen und hsCRP (high sensitive C-reaktives Protein) aufwiesen als Patienten, die andere orale Antihyperglykämika erhielten. Dies deutet auf eine reduzierte Entzündungsreaktion hin (OR 0,457, 95% CI [Confidence Interval, Konfidenzintervall] 0,275-0,758, p=0,002). Zudem wies die SGLT2-I-Gruppe bei Aufnahme eine geringere Infarktgröße auf als Patienten ohne SGLT2-I-Therapie (45).

10 Forschungsfrage

Die Forschungsfrage der Arbeit bestand darin, EKG-Auffälligkeiten bei Baseline-EKG's nach Myokardinfarkt mit Herzkatheteruntersuchung zu finden, die mit einem besseren Outcome in Kombination mit Empagliflozin einhergehen. Interessant dabei ist, die Patienten raus zu filtern, die aufgrund ihres Grund-EKG-Rhythmus nach Behandlung mehr von der Therapie mit Empagliflozin profitieren. Dabei ist die Forschungsfrage für Männer und Frauen gleichermaßen von Bedeutung, da beide Gruppen von Myokardinfarkten betroffen sind, Männer etwas häufiger.

Die folgenden Kapitel basieren auf der Publikation „Impact of baseline ECG characteristics on changes in cardiac biomarkers and echocardiographic metrics after acute myocardial infarction treated with Empagliflozin, 2024, Martin Benedikt et al.“, an der ich als Koautor beteiligt war. Ich möchte nun die Ergebnisse präsentieren und darauf aufbauend meine Diplomarbeit.

11 Methoden

11.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer Post-hoc-Analyse (der im Jahr 2022 veröffentlichten EMMY-Studie. Diese multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte und 1:1-randomisierte klinische Untersuchung prüfte die Effekte des SGLT2-Inhibitors Empagliflozin auf kardiale Struktur- und Funktionsparameter bei Patient*innen nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI). Ziel war es, zu beurteilen, ob eine frühzeitige Gabe von Empagliflozin in der Postinfarkt-Phase positive Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Remodellierung sowie auf kardiale Biomarker haben kann. (46)

Im Rahmen der EMMY-Studie erhielten die Teilnehmenden entweder täglich 10 mg Empagliflozin oder ein entsprechendes Placebo. Erfasst wurden sowohl strukturelle Parameter des linken Ventrikels - insbesondere der enddiastolische (LVEDD - Left Ventricular End-Diastolic Diameter) und endsystolische Durchmesser (LVESD - Left Ventricular End-Systolic Diameter) - als auch funktionelle Größen wie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und das Verhältnis von transmitralem Blutfluss zu Gewebedoppler (E/E'), das Rückschlüsse auf die diastolische Funktion erlaubt. (46)

Ergänzend wurden kardiale Biomarker wie hochsensitives Troponin T und NT-proBNP bestimmt, um myokardiale Schädigung und Druckbelastung abzubilden. (46)

Im Fokus dieser Subanalyse standen elektrokardiographische Messungen, die bei einem Teil der Studienteilnehmenden an der Medizinischen Universität Graz einen Tag nach dem Myokardinfarkt durchgeführt wurden (26,47). Die EKG-Daten dienten als Ausgangspunkt, um mögliche prädiktive Zusammenhänge zwischen elektrophysiologischen Parametern und der weiteren Entwicklung struktureller und funktioneller Herzveränderungen unter Empagliflozin-Behandlung zu untersuchen. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob Veränderungen in kardialen Biomarkern in Beziehung zu den EKG-Befunden stehen. (46)

Ziel dieser Subanalyse war es somit, ein tieferes Verständnis dafür zu erlangen, ob frühe elektrokardiographische Merkmale nach AMI als prognostische Indikatoren für die Wirkung von Empagliflozin auf kardiale Umbauprozesse und Biomarkerverläufe dienen können. (46)

11.2 Ethische Aspekte

Die EMMY-Studie ist unter der Registrierungsnummer NCT03087773 auf ClinicalTrials.gov eingetragen. Die Durchführung erfolgte nach Genehmigung sämtlicher zuständiger Regulierungsbehörden sowie der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz, Österreich (Ethikvotum: EK 29-179 ex 16/17; EudraCT-Nummer: 2016-004591-22). (46)

Die Studie wurde unter strenger Einhaltung ethischer und regulatorischer Vorgaben durchgeführt. Grundlage bildete die Deklaration von Helsinki in der Fassung von 1964 einschließlich ihrer späteren Revisionen. Darüber hinaus orientierte sich die Umsetzung an den international anerkannten Richtlinien der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), insbesondere an den Good Clinical Practice (GCP) Guidelines (ICH GCP E6). Diese Rahmenbedingungen stellen sicher, dass die erhobenen Daten zuverlässig sind und gleichzeitig die Rechte, die Sicherheit sowie das Wohlbefinden der teilnehmenden Patient*innen gewahrt bleiben. (46)

11.3 Studienvariablen

In dieser Post-hoc-Analyse wurden verschiedene explorative elektrokardiographische Parameter untersucht, die aus standardisierten 12-Kanal-EKG-Ableitungen gewonnen wurden. Die EKGs wurden bei den Studienteilnehmer:innen einen Tag nach dem akuten Myokardinfarkt erhoben. Dabei analysiert wurden unter anderem Dauer und Amplitude der P-Welle, Breite und Amplitude des QRS-Komplexes, QTc (Korrigiertes QT-Intervall)- und PR-Intervalle, die elektrische Herzachse sowie der Sokolow-Lyon-Index als Indikator für linksventrikuläre Hypertrophie. Zusätzlich wurden ST-Strecken-Hebungen und -Senkungen, T-Wellen-Inversionen, Herzfrequenz sowie Dauer und Amplitude der Q-Welle erfasst. Alle Parameter wurden als Mittelwerte angegeben, wobei die Zeit in Millisekunden (ms) und die Spannungen in Millivolt (mV) dokumentiert wurden. (46)

Zur Ergänzung der elektrokardiographischen Daten wurden bei allen Patient*innen Blutproben zu drei definierten Zeitpunkten entnommen: zu Studienbeginn (Baseline), nach 6 Wochen und nach 26 Wochen. Die Analyse erfolgte zentral am Klinischen Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik (CIMCL) der Medizinischen Universität Graz, was eine standardisierte und qualitativ hochwertige Auswertung sicherstellte. (46)

Als Ergebnisvariablen dieser Analyse wurden sowohl biochemische als auch echokardiographische Marker berücksichtigt. Dazu zählen die Konzentrationen von NT-proBNP und hochsensitivem Troponin T als kardiale Biomarker, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), das E/E'-Verhältnis als Maß für die diastolische Funktion sowie strukturelle Größen des linken Ventrikels, einschließlich endsystolischem und enddiastolischem Durchmesser (LVESD, LVEDD) sowie endsystolischem und enddiastolischem Volumen (LVESV - Left Ventricular End-Systolic Volume, LVEDV). (46)

11.4 Statistische Analyse

11.4.1 Baseline-Merkmale

Für die vorliegende Analyse wurde eine vollständige Fallauswertung (Complete Case Analysis) der Patient*innen der EMMY-Studie durchgeführt, die an der Medizinischen Universität Graz eingeschlossen waren und bei denen zu Studienbeginn vollständige elektrokardiographische Ausgangsdaten vorlagen. Diese Subkohorte ermöglichte eine differenzierte Untersuchung der Zusammenhänge zwischen EKG-Parametern und klinischen sowie echokardiographischen Verlaufsdaten. (46)

Die klinischen Basismerkmale und elektrokardiographischen Ausgangswerte wurden je nach Variablentyp unterschiedlich zusammengefasst: Kontinuierliche Variablen wurden durch den Median und den Interquartilsabstand (IQR) beschrieben, um zentrale Tendenzen und Streuung robust abzubilden. Kategoriale Variablen wurden als absolute Häufigkeiten und prozentuale Anteile angegeben. (46)

Zum Vergleich der Ausgangswerte zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Empagliflozin vs. Placebo) kamen jeweils geeignete statistische Testverfahren zum Einsatz. Für kategoriale Variablen wurde entweder der Chi-Quadrat-Test oder bei geringen Fallzahlen der exakte Test nach Fisher verwendet. Unterschiede in kontinuierlichen Variablen wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummentest (Mann-Whitney-U-Test) auf Signifikanz geprüft. Ein p-Wert von $<0,05$ galt dabei durchgängig als Schwelle für statistische Signifikanz. (46)

11.4.2 Assoziationsanalyse

Zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen elektrokardiographischen Parametern und den im Verlauf der EMMY-Studie erhobenen primären sowie sekundären Endpunkten wurde ein lineares gemischtes Effektmodell (Linear Mixed-Effects Model, LMEM) verwendet. Dieses Modell ermöglicht die gleichzeitige Berücksichtigung fester Effekte - etwa der Behandlung oder spezifischer EKG-Parameter - sowie zufälliger Effekte, die individuelle Unterschiede zwischen den Studienteilnehmer:innen abbilden. Ziel war es, die Assoziation jedes einzelnen EKG-Parameters mit der prozentualen Veränderung der jeweiligen Endpunkte über den Beobachtungszeitraum zu analysieren. (46)

Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf der Interaktion zwischen den EKG-Parametern und der Zuordnung zu Empagliflozin- bzw. Placebogruppe. Für jeden Endpunkt wurde geprüft, ob und in welchem Ausmaß die Behandlungseffekte durch bestimmte EKG-Muster moduliert wurden. (46)

Zur Erkennung potenzieller Schwellen- oder Nicht-Linearitätseffekte wurden die kontinuierlichen EKG-Parameter in Tertile eingeteilt. Dadurch konnte die Veränderung der Endpunkte differenziert nach Ausprägung der jeweiligen EKG-Messwerte untersucht werden. In der Hauptdarstellung der Analyse wurden die Ergebnisse der kontinuierlichen EKG-Variablen ausschließlich in tertierter Form präsentiert, um Vergleichbarkeit und Interpretierbarkeit zu verbessern. (46)

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit der Software Stata, Version 18.0 (<https://www.stata.com>). Als Schwelle für statistische Signifikanz wurde ein p-Wert $<0,05$ definiert. (46)

12 Ergebnisse:

12.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 181 Patient*innen, die am Studienzentrum der Medizinischen Universität Graz in die EMMY-Studie eingeschlossen wurden, in die vorliegende Post-hoc-Analyse einbezogen (Tabelle 1 im Anhang). Die Ausgangscharakteristika dieser Subkohorte waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Empagliflozin vs. Placebo) gleichmäßig verteilt und spiegelten im Wesentlichen die demografischen und klinischen Merkmale der Gesamtpopulation der EMMY-Studie wider. (46)

Das mittlere Alter der Patient*innen betrug 58 ± 14 Jahre, 80,7% waren männlich, und der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) lag bei $27,7 \pm 5,1$ kg/m². Die Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren war ausgewogen: 13,3% hatten einen bekannten Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), 69,6% waren aktive oder ehemalige Raucher, 9,4% litten an Dyslipidämie und 34,4% an einer bekannten arteriellen Hypertonie. Der durchschnittliche systolische Blutdruck betrug 125 ± 11 mmHg (Millimeter Quecksilbersäule), der diastolische 77 ± 8 mmHg. (46)

Weitere kardiovaskuläre Begleiterkrankungen waren selten: Eine koronare Herzkrankheit (KHK) war bei 6% dokumentiert, eine vorangegangene koronare Bypassoperation (CABG) bei 2,2% und ein ischämischer Schlaganfall bei 1,7% der Patient*innen. Maligne Erkrankungen lagen bei 3,9% vor, depressive Störungen bei 4,4%. (46)

Die Koronarmorphologie zum Zeitpunkt des akuten Myokardinfarkts zeigte bei 42,5% eine Ein-Gefäß-Erkrankung, bei 35,9% eine Zwei-Gefäß-Erkrankung und bei 21,5% eine Drei-Gefäß-Erkrankung. (46)

Bei den biochemischen Parametern zum Ausgangszeitpunkt lag der Median (IQR) für NT-proBNP bei 1421 (860-2246) pg/ml, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bei 92 (78-100) ml/min, die Kreatinkinase bei 1623 (1156-2289) U/l (Einheiten pro Liter) und das Troponin T bei 3185 (2099-5117) µg/l. (46)

Die kardiale Funktion zeigte zu Beginn eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von median 47% (IQR 43-52) sowie ein E/E'-Verhältnis von 9 (7-11). Bei den strukturellen echokardiographischen Parametern ergaben sich folgende Medianwerte: LVEDD 50 (46-53) mm, LVESD 37 (33-41) mm, LVESV 66 (52-78) ml und LVEDV 125 (104-141) ml (Tabelle 1 im Anhang). (46)

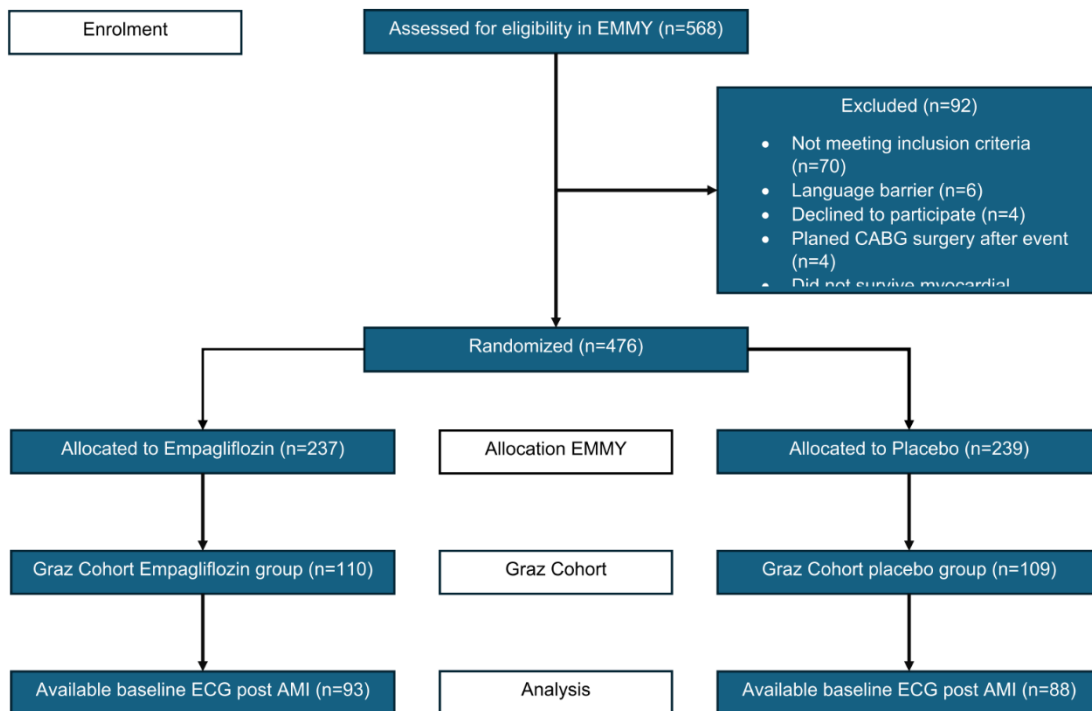


Abbildung 1. Konsort-Flussdiagramm der EMMY-Studie und der EKG-Subanalyse

12.2 Baseline EKG Parameter zum Ausgangspunkt

Die elektrokardiographischen Basisparameter wurden am ersten Tag nach dem akuten Myokardinfarkt erhoben und als Medianwerte mit Interquartilsabstand (IQR) ausgewertet (Tabelle 2 im Anhang). Das PQ-Intervall betrug median 156ms (IQR 144-174), die QRS-Dauer 92ms (84-98), und die mittlere QRS-Amplitude lag bei 1,50mV (1,20-1,90). Das nach Bazett korrigierte QTc-Intervall wies einen Medianwert von 453ms (428-470) auf. Die P-Welle hatte eine mediane Dauer von 100ms (80-100) bei einer konstanten Amplitude von 0,10mV (0,10-0,10). Der Sokolow-Lyon-Index, ein etablierter Marker für linksventrikuläre Hypertrophie, lag bei 1,40mV (1,10-1,90). (46)

Die Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Messung betrug median 71 Schläge pro Minute (64-85). Hinsichtlich der elektrischen Herzachse wiesen 58,6% der Patient*innen eine Linksachsenabweichung auf, 38,7% hatten eine normale Achse, 2,2% eine Rechtsachsenabweichung und 0,55% eine extreme Achsenabweichung. (46)

Bezüglich EKG-Zeichen eines Myokardinfarkts zeigten 49,2% pathologische Q-Wellen, von denen die Mehrheit (85,6%) eine Dauer von ≥ 40 ms aufwies. Die mediane Q-Wellen-Dauer betrug 45ms (40-65) und die mittlere Amplitude 0,40mV (0,30-0,70). (46)

Ein ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) wurde bei 87,6% der Patientinnen diagnostiziert. Auch einen Tag nach dem Infarkt zeigte sich bei 64,1% weiterhin eine ST-Streckenhebung, mit einem Medianwert von 0,10mV (0,10-0,20). Eine ST-Strecken-Senkung wurde bei 27,1% der Patient*innen dokumentiert. T-Wellen-Inversionen, Hinweis auf myokardiale Ischämie oder Nekrose, traten bei 76,8% der Fälle auf. (46)

12.3 Assoziation von EKG-Metriken mit kardiovaskulären

Outcomes

In der untersuchten Subkohorte konnte keine signifikante Wechselwirkung zwischen den elektrokardiographischen Ausgangsparametern, der Zuordnung zu Empagliflozin oder Placebo und den kardiovaskulären Endpunkten der EMMY-Studie festgestellt werden (Tabelle 3 im Anhang). Anders ausgedrückt: Die Einflüsse der EKG-Baselinewerte auf die klinischen und strukturellen Outcomes traten unabhängig von der SGLT2-Inhibitor-Therapie auf. (46)

Aufgrund des Fehlens einer solchen Interaktion wurden die beiden Behandlungsgruppen für die nachfolgenden Analysen zusammengeführt. Dies ermöglichte die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den elektrokardiographischen Ausgangswerten und den Veränderungen kardiovaskulärer Endpunkte im Studienverlauf, ohne dass die medikamentöse Behandlung die Ergebnisse beeinflusste. (46)

12.3.1 Labormarker

Die Auswertung ergab, dass die NT-proBNP-Werte keinen signifikanten Zusammenhang mit den untersuchten elektrokardiographischen Parametern aufwiesen. So bestand insbesondere keine signifikante Korrelation mit der ST-Streckenveränderung ($P = 0,897$), dem Infarkttyp (STEMI vs. NSTEMI, $P = 0,183$), dem Vorhandensein pathologischer Q-Wellen ($P = 0,252$) sowie deren Dauer ($P = 0,44$) oder Amplitude ($P = 0,959$). Auch das PQ-Intervall ($P = 0,878$), die QRS-Komplex-Breite ($P = 0,32$), das QTc-Intervall ($P = 0,704$) und der Sokolow-Lyon-Index zur Beurteilung einer linksventrikulären Hypertrophie ($P = 0,055$) zeigten keine statistisch signifikante Assoziation mit NT-proBNP (Abbildung 2, Tabelle 4 im Anhang). (46)

Darüber hinaus konnten auch bei den weiteren kardialen Biomarkern, einschließlich Troponin T, sowie bei den linksventrikulären Volumina - end-systolisches (LVESV) und

end-diastolisches Volumen (LVEDV) - keine relevanten Zusammenhänge mit den EKG-Parametern festgestellt werden. (46)

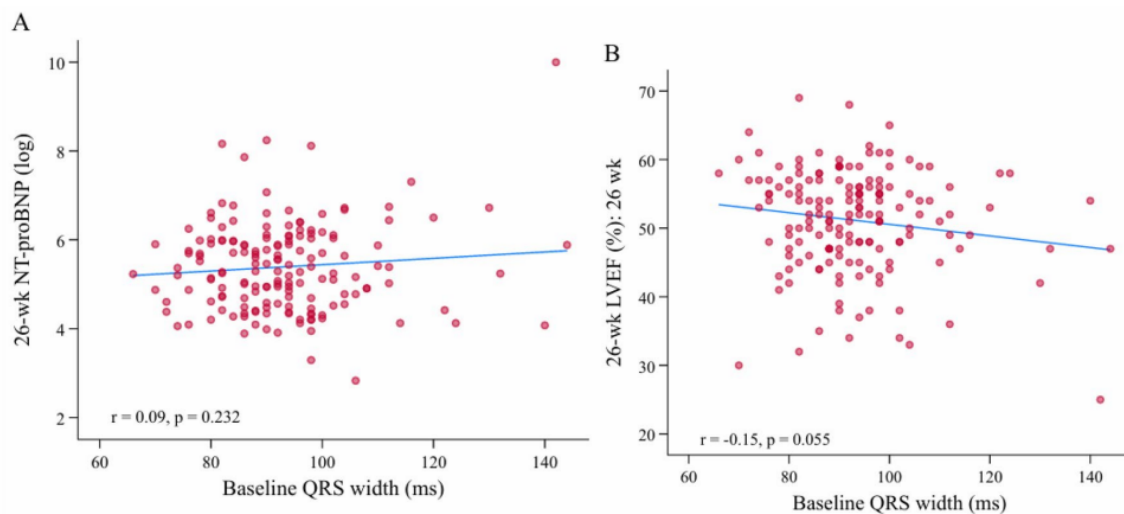


Abbildung 2. Korrelationsdiagramme der QRS-Dauer (in ms) mit NT-proBNP und LVEF in Woche 26

12.3.2 Funktionelle kardiovaskuläre Parameter

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), ein zentraler Indikator der systolischen Herzfunktion, zeigte keine statistisch signifikanten Zusammenhänge mit den untersuchten elektrokardiographischen Parametern. So bestanden keine Korrelationen mit der ST-Streckung ($P = 0,277$), dem Typ des akuten Myokardinfarkts ($P = 0,379$), dem Vorhandensein pathologischer Q-Wellen ($P = 0,666$) sowie deren Dauer ($P = 0,797$) und Amplitude ($P = 0,513$). Auch das PQ-Intervall ($P = 0,094$), die QRS-Breite ($P = 0,498$), das QTc-Intervall ($P = 0,60$) und der Sokolow-Lyon-Index zur Abschätzung einer linksventrikulären Hypertrophie ($P = 0,769$) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die LVEF. (46)

Ähnlich verhielt es sich beim E/e'-Verhältnis, einem Parameter zur Beurteilung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels. Hier bestanden keine signifikanten Zusammenhänge mit der ST-Streckung ($P = 0,095$), dem Vorhandensein pathologischer Q-Wellen ($P = 0,258$), deren Dauer ($P = 0,643$) und Amplitude ($P = 0,312$), dem PQ-Intervall ($P = 0,158$), dem QTc-Intervall ($P = 0,19$) oder dem Sokolow-Lyon-Index ($P = 0,232$). Eine Ausnahme bildete jedoch die QRS-Breite, die eine signifikant positive Korrelation mit dem E/e'-Verhältnis aufwies ($P = 0,005$) (Tabelle 4 im Anhang). (46)

Dies deutet darauf hin, dass eine schmalere QRS-Breite mit einer günstigeren diastolischen Funktion einhergeht und somit auf eine vorteilhaftere kardiale Anpassung nach einem Myokardinfarkt hinweisen könnte. (46)

12.3.3 Strukturelle kardiovaskuläre Parameter

Bei den strukturellen kardialen Parametern zeigte der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) überwiegend keine signifikanten Zusammenhänge mit den untersuchten elektrokardiographischen Merkmalen. So bestanden keine Korrelationen mit der ST-Streckung ($P = 0,079$), dem Typ des akuten Myokardinfarkts ($P = 0,232$), dem Vorhandensein pathologischer Q-Wellen ($P = 0,603$), deren Amplitude ($P = 0,053$), dem PQ-Intervall ($P = 0,699$), der QRS-Breite ($P = 0,569$) oder dem QTc-Intervall ($P = 0,211$). Signifikante Assoziationen zeigten sich jedoch für den Sokolow-Lyon-Index, einen Parameter zur Abschätzung einer linksventrikulären Hypertrophie ($P = 0,009$), sowie für die Dauer der Q-Wellen ($P = 0,037$) (Tabelle 4 im Anhang). (46)

Für den linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LVESD) ergaben sich ähnliche Ergebnisse. Keine signifikanten Zusammenhänge bestanden mit dem Infarkttyp ($P = 0,953$), dem Vorhandensein von Q-Wellen ($P = 0,687$), deren Dauer ($P = 0,533$) oder Amplitude ($P = 0,958$), dem PQ-Intervall ($P = 0,948$), der QRS-Breite ($P = 0,244$), dem QTc-Intervall ($P = 0,10$) oder dem Sokolow-Lyon-Index ($P = 0,769$). Lediglich die ST-Streckung wies eine signifikante Korrelation mit dem LVESD auf ($P = 0,0244$). (46)

Darüber hinaus zeigte die Herzfrequenz deutliche Assoziationen mit kardialen Biomarkern und funktionellen Parametern. Höhere Herzfrequenzen korrelierten mit einer geringeren Reduktion der NT-proBNP-Spiegel ($P = 0,005$), einer niedrigeren linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF, $P = 0,001$) sowie erhöhten E/e'-Werten ($P = 0,021$). Diese Befunde deuten darauf hin, dass eine erhöhte Herzfrequenz nach einem Myokardinfarkt mit einer schlechteren funktionellen Erholung des Herzens und einer geringeren Abnahme von NT-proBNP verbunden ist (46) und demnach Betablocker einen hohen Stellenwert in der Herzinsuffizienz-Therapie innehalten.

13 Diskussion

Die frühzeitige Gabe von 10mg Empagliflozin nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI) und zeitnah zur perkutanen Koronarintervention (PCI) zeigte deutliche positive kardiovaskuläre Effekte. Dazu zählten insbesondere eine signifikante Senkung der NT-proBNP-Spiegel sowie Verbesserungen struktureller Parameter (LVESV, LVEDV) und funktioneller kardialer Kennwerte (LVEF, E/e') im Vergleich zu Placebo. (26) Gleichzeitig ergab sich kein Hinweis auf sicherheitsrelevante Nachteile einer sehr frühen Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren, wodurch deren Effektivität für die Modulation funktioneller und struktureller kardiovaskulärer Marker und Senkung von NTproBNP unterstützt wird. (48)

Ein frühzeitiges Elektrokardiogramm (EKG) bleibt sowohl für Diagnostik als auch Monitoring nach AMI unerlässlich. (7) Verlängerungen bestimmter EKG-Parameter, wie der QRS-Breite oder des QTc-Intervalls, treten häufig post-AMI auf und sind mit einem ungünstigen klinischen Verlauf assoziiert. (49) Bei Patient*innen mit Diabetes zeigten SGLT2-Inhibitoren eine gute Verträglichkeit hinsichtlich elektrokardiographischer Veränderungen: Es wurden keine signifikanten Unterschiede in PR-Intervall, QT-Intervall, QRS-Breite oder ST-T-Segmenten im Vergleich zu unbehandelten Patient*innen festgestellt. (50) Daten zu potenziell positiven Effekten der SGLT2-Inhibition auf EKG-Veränderungen nach Myokardinfarkt sind bislang jedoch begrenzt. (46)

Eine verbreiterte QRS-Breite tritt häufig bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz auf (49) und korreliert mit einem erhöhten Risiko für Verschlechterungen der Herzinsuffizienz, plötzlichen Herztod und kardiovaskuläre Mortalität nach AMI (51). Patient*innen mit diesen EKG-Befunden könnten daher besonders von einer Therapie mit SGLT2-Inhibitoren profitieren. Auch eine QTc-Verlängerung wurde bei chronischer Herzinsuffizienz als unabhängiger Prädiktor für Mortalität und plötzlichen Tod identifiziert (52). Darüber hinaus zeigten sich bei symptomatischer ischämischer Kardiomyopathie und systolischer Dysfunktion des linken Ventrikels tödliche Verläufe nach einem Q-Wellen-Infarkt (53). (46)

In dieser Subanalyse wurden am ersten Tag nach Myokardinfarkt eine Verlängerung des QTc-Intervalls sowie der Q-Wellen-Dauer festgestellt, während die mediane QRS-Breite im Normbereich lag (Tabelle 2 im Anhang). Signifikante Zusammenhänge dieser Parameter mit der LVEF nach 6 und 26 Wochen konnten jedoch nicht nachgewiesen werden. Somit bestätigen die Ergebnisse der EMMY-Studie - in der Empagliflozin eine

signifikante Verbesserung der LVEF bewirkte -, dass Baseline-EKG-Parameter keine prädiktiven Marker für eine gesteigerte LVEF-Antwort auf Empagliflozin darstellen. (46)

Zudem wurden positive Korrelationen zwischen diastolischen kardialen Funktionsparametern (LAV [Left Atrial Volume], LAVI [Left Atrial Volume Index], E/A [Echokardiografisches Verhältnis von früher (E-Welle) zu später (A-Welle) diastolischer Mitralflussgeschwindigkeit]) und dem QTc-Intervall beschrieben, wobei moderate QTc-Verlängerungen mit schützenden Effekten auf die diastolische Funktion einhergehen (54). Unter Empagliflozin konnte eine signifikante Verkürzung der P-Wellen-Dauer beobachtet werden, was auf eine Verbesserung des linken Vorhofvolumens oder der Vorhofleitung hinweist (55). Die QRS-Breite korrelierte signifikant mit E/e', was eine bessere diastolische Funktion bei schmalerer QRS-Breite nahelegt - ein möglicher Hinweis auf anti-remodellierende Effekte einer frühzeitigen neurohumoralen Therapie nach Myokardinfarkt. Weitere signifikante Zusammenhänge zwischen Baseline-EKG-Parametern und E/e' wurden nicht gefunden, was den begrenzten prädiktiven Wert der initialen EKG-Befunde unterstreicht. (46)

NT-proBNP-Spiegel gelten als starker Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und zeigen in Kombination mit einem verlängerten QTc-Intervall bei STEMI-Patient*innen eine erhöhte prognostische Aussagekraft (56). Nach einem akuten Myokardinfarkt liefern sowohl NT-proBNP als auch Troponin Informationen über die Infarktgröße (57) und sind mit einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz assoziiert (58). Troponin korreliert zudem signifikant mit der QRS-Dauer (59). Dies verdeutlicht, dass größere Infarkte, erkennbar an erhöhten Troponin- und NT-proBNP-Spiegeln, häufiger mit ausgeprägter linksventrikulärer Dysfunktion, ventrikulären Leitungsstörungen und QRS-Verlängerungen einhergehen, was auf ein ungünstigeres kardiovaskuläres Outcome hinweist. Dennoch konnten in dieser Analyse keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Baseline-EKG-Befunden und NT-proBNP- oder Troponin-Spiegeln nachgewiesen werden, was darauf schließen lässt, dass initiale EKG-Merkmale keine prädiktive Aussagekraft für deren zeitliche Veränderung besitzen. (46)

Sowohl SGLT2-Inhibitoren als auch GLP-1-Rezeptoragonisten besitzen blutdrucksenkende Eigenschaften; jedoch führen nur GLP-1-Agonisten zu einer Erhöhung der Herzfrequenz (60). Frühere Studien zeigten, dass Empagliflozin die Herzfrequenz nicht signifikant beeinflusst (49). Große Outcome-Studien haben höhere Herzfrequenzen mit einer

Verschlechterung der chronischen Herzinsuffizienz (61-63) und erhöhten Troponin-Spiegeln nach AMI in Verbindung gebracht (64). Gestützt auf Befunde, die eine deutliche Verbesserung sowohl der systolischen als auch der diastolischen Herzfunktion unter Empagliflozin zeigen (47), und im Einklang mit den bisherigen Beobachtungen, dass SGLT2-Inhibitoren die Herzfrequenz nicht wesentlich beeinflussen (49), zeigte sich in unserer Auswertung ein positiver Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Parametern wie LVEF, E/e' sowie NT-proBNP. Eine höhere Herzfrequenz war dabei mit einer ungünstigeren Entwicklung dieser Messgrößen assoziiert, was auf maladaptive Umbauprozesse des Myokards hindeutet. Diese Beobachtung unterstreicht die Relevanz einer frühzeitigen neurohumoralen Modulation - beispielsweise durch Betablocker - in der frühen Phase nach Myokardinfarkt. (46)

Eine groß angelegte Metaanalyse konnte zeigen, dass die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren zu signifikanten Verbesserungen von LVEF, E/e', LVESD, LVEDD, LVM (Left Ventricular Mass) und LAVI führt - unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus (65) - und somit die Resultate der EMMY-Studie stützt (26). Darüber hinaus zeigte sich, dass größere linksventrikuläre Volumina tendenziell mit einer Zunahme der QRS-Breite und dem Auftreten von Q-Wellen nach einem anterioren Infarkt einhergehen, was negativ mit der LVEF korrelierte (66). Bei Patient*innen mit HFrEF konnte unter einer ARNI-Therapie und kürzerem QRS-Komplex eine stärkere Erholung der linksventrikulären Funktion beobachtet werden (67); in unserer Analyse hingegen ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen QRS-Breite und den Ausgangswerten der LV-Dimensionen. Lediglich der LVEDD zeigte eine positive Korrelation mit der Dauer der Q-Wellen, was auf den Einfluss größerer Infarktareale und Narbenbildung auf das kardiale Remodeling hinweist. Unabhängig davon belegte die EMMY-Studie, dass eine frühzeitige postinfarktöse Behandlung mit Empagliflozin die LV-Größe signifikant reduziert (26) und günstige Effekte auf strukturelle Umbauprozesse hat - unabhängig von den elektrokardiographischen Ausgangsparametern. (46)

Insgesamt demonstrierte die EMMY-Studie deutliche Verbesserungen kardiovaskulärer Biomarker und eine positive Entwicklung struktureller wie funktioneller Herzparameter, war jedoch nicht auf harte klinische Endpunkte ausgelegt. Erste Daten zur Anwendung von SGLT2-Inhibitoren unmittelbar nach Myokardinfarkt stammen aus der DAPA-MI-Studie, die zwar günstige Effekte auf kardiometabolische Marker, jedoch keinen signifikanten Einfluss auf kardiovaskuläre Mortalität oder Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz im

Vergleich zu Placebo zeigte (27). Auch die EMPACT-MI-Studie konnte zuletzt keinen signifikanten Rückgang des kombinierten Endpunkts aus Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung und Gesamtmortalität unter Empagliflozin nachweisen (28). (46)

Zusammenfassend deuten die verfügbaren Daten - insbesondere aus der EMMY-Studie und großen Outcome-Untersuchungen - darauf hin, dass SGLT2-Inhibitoren nach einem akuten Myokardinfarkt unabhängig vom Diabetesstatus positive Auswirkungen auf kardiale Struktur und Funktion haben. Um den tatsächlichen Nutzen hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte abschließend zu bewerten, sind jedoch weitere groß angelegte Studien erforderlich. (46)

14 Konklusion

Die EMMY-Studie zeigt, dass eine Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren nach einem akuten Myokardinfarkt positive kardiovaskuläre Effekte erzielt. Insbesondere kommt es zu einer signifikanten Senkung der NT-proBNP-Spiegel sowie zu deutlichen Verbesserungen sowohl struktureller als auch funktioneller Herzparameter. Im Gegensatz dazu konnten die DAPA-MI- und EMPACT-MI-Studien keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen oder der Gesamtsterblichkeit feststellen, was auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen in diesem Bereich hinweist. (46)

Die vorliegende Post-hoc-Analyse ergab keine Unterschiede zwischen der Empagliflozin- und der Placebo-Gruppe hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen basalen EKG-Parametern und den primären sowie sekundären Endpunkten. Auch bei einer kombinierten Auswertung beider Gruppen ließ sich kein klares oder klinisch relevantes Muster der Ausgangs-EKG-Metriken in Bezug auf funktionelle oder strukturelle Veränderungen bis 26 Wochen nach einem AMI erkennen. (46)

Insgesamt deutet dies darauf hin, dass die Anwendung von Empagliflozin nach einem Myokardinfarkt hinsichtlich basaler EKG-Befunde sicher ist. Patient*innen könnten demnach unabhängig von ihren elektrokardiographischen Ausgangswerten von einer frühzeitigen SGLT2-Inhibitor-Therapie profitieren. (46)

15 Stärken und Limitationen

Für diese Post-hoc-Auswertung standen ausschließlich die Ausgangs-EKG-Daten von 181 Patient*innen aus der Grazer Studienkohorte zur Verfügung. Damit umfasste die Analyse lediglich rund 38% der Gesamtpopulation der EMMY-Studie, was die statistische Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Aufgrund der Vielzahl der geprüften Parameter ist nicht auszuschließen, dass einzelne signifikante Befunde zufällig zustande kamen, zumal keine Anpassung für multiple Testungen vorgenommen wurde. Entsprechend sollten die berichteten signifikanten Resultate mit Zurückhaltung interpretiert werden. (46)

Die Untersuchung basiert ausschließlich auf EKG-Aufzeichnungen, die am ersten Tag nach dem Myokardinfarkt durchgeführt wurden. Da zu späteren Zeitpunkten keine weiteren elektrokardiographischen Messungen vorlagen, konnten mögliche zeitliche Veränderungen im Verlauf nicht berücksichtigt werden. Zwar war die Bestimmung der P-Wellen-Dauer bei allen Teilnehmenden möglich, doch nur fünf Patient*innen zeigten verlängerte Werte, wodurch eine belastbare statistische Analyse in Bezug auf klinische Endpunkte nicht realisierbar war. (46)

Trotz der begrenzten Fallzahl und des Fehlens von Verlaufsdaten bis zur 26. Woche liefert diese Subanalyse erste Hinweise darauf, dass Veränderungen kardialer Biomarker sowie struktureller und funktioneller Parameter unabhängig von den EKG-Ausgangswerten auftreten können - sowohl bei Personen, die mit SGLT2-Inhibitoren behandelt wurden, als auch bei jenen ohne entsprechende Therapie nach einem akuten Myokardinfarkt. Unterschiede zwischen der Empagliflozin- und der Placebogruppe konnten dabei nicht festgestellt werden. (46)

16 Literaturverzeichnis

1. Sobotta J, Paulsen F, Waschke J, Herausgeber. Sobotta - Atlas der Anatomie. Band 2: Innere Organe / Friedrich Paulsen, Jens Waschke (Hrsg.). In: 25. Auflage. München: Elsevier; 2022.
2. Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer: Anatomie des Menschen ; Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19. Aufl. s.l.: Walter de Gruyter GmbH Co.KG; 2012. 210308 S. (De Gruyter Studium).
3. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Herausgeber. Physiologie. 10., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2023. 1 S.
4. Trappe, Hans-Joachim 1954- (VerfasserIn), Schuster, Hans-Peter 1937- (VerfasserIn). EKG-Kurs für Isabel. 9., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2024.
5. Lüscher TF, Landmesser U, Herausgeber. Herz-Kreislauf. 3. Aufl. 2024. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2024. 1 S. (Springer-Lehrbuch).
6. Herold G. Innere Medizin 2024: eine vorlesungsorientierte Darstellung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Berlin Boston: De Gruyter; 2024. 1 S.
7. Robert A. Byrne *†, , (Chairperson) (Ireland), Xavier Rossello ‡, , (Task Force Co-ordinator) (Spain), J.J. Coughlan ‡, , (Task Force Co-ordinator) (Ireland), Emanuele Barbato (Italy), Colin Berry, u. a. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 25. August 2023;44(38):3720-826.
8. Silbernagl S, Lang F, Gay R, Rothenburger A. Taschenatlas Pathophysiologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2020. 1 S. (Thieme eRef).
9. Lancellotti P. The EACVI Echo Handbook. Oxford: Oxford University Press USA - OSO; 2016. 1 S. (The European Society of Cardiology Ser).
10. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djäv T, u. a. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. Resuscitation. 1. April 2021;161:115-51.
11. Lott C, Truhlář A, Alfonzo A, Barelli A, González-Salvado V, Hinkelbein J, u. a. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation. 1. April 2021;161:152-219.
12. Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hofmann F, Studio G& T. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 13. Auflage. Philadelphia: Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG; 2022. 1 S.
13. Lapp H, Krakau I. Das Herzkatheterbuch: diagnostische und interventionelle Kathetertechniken. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2014. 429 S.

14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, u. a. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 21. September 2021;42(36):3599-726.
15. García-Ropero Á, Santos-Gallego CG, Badimon JJ. The anti-inflammatory effects of SGLT inhibitors. *Aging*. 25. August 2019;11(16):5866-7.
16. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors. *JACC Basic Transl Sci*. Juni 2020;5(6):632-44.
17. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, u. a. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. März 2017;60(3):568-73.
18. Von Lewinski D, Benedikt M, Tripolt N, Wallner M, Sourij H, Kolesnik E. Can sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors be beneficial in patients with acute myocardial infarction? *Kardiol Pol*. 20. April 2021;VM/OJS/J/82910.
19. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, u. a. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 8. Oktober 2020;383(15):1413-24.
20. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, u. a. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 21. November 2019;381(21):1995-2008.
21. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, u. a. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 14. Oktober 2021;385(16):1451-61.
22. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, u. a. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 22. September 2022;387(12):1089-98.
23. Yaribeygi H, Maleki M, Atkin SL, Jamialahmadi T, Sahebkar A. SGLT2 inhibitors and autophagy in diabetes. *Cell Biochem Funct*. Juni 2023;41(4):392-8.
24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, u. a. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 26. November 2015;373(22):2117-28.
25. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, u. a. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. März 2022;28(3):568-74.
26. Lewinski D. Empagliflozin in acute myocardial infarction: The EMMY trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2022;43. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac494>
27. James S, Erlinge D, Storey RF, McGuire DK, De Belder M, Eriksson N, u. a. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evid*

- [Internet]. 23. Januar 2024 [zitiert 18. September 2025];3(2). Verfügbar unter: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2300286>
28. Butler J. Empagliflozin after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 2024;390. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314051>
 29. Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, Penalver J, Knijnik L, Mitrani RD, u. a. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Heart Rhythm*. Juli 2021;18(7):1098-105.
 30. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L, u. a. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J*. 21. September 2021;42(36):3727-38.
 31. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA, u. a. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 14. April 2020;141(15):1227-34.
 32. Li HL, Lip GYH, Feng Q, Fei Y, Tse YK, Wu M zhen, u. a. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. Dezember 2021;20(1):100.
 33. Fawzy AM, Rivera-Caravaca JM, Underhill P, Fauchier L, Lip GYH. Incident heart failure, arrhythmias and cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor use in patients with diabetes: Insights from a global federated electronic medical record database. *Diabetes Obes Metab*. Februar 2023;25(2):602-10.
 34. Tsartsalis D, Korela D, Karlsson LO, Foukarakis E, Svensson A, Anastasakis A, u. a. Risk and Protective Factors for Sudden Cardiac Death: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Front Cardiovasc Med*. 16. Juni 2022;9:848021.
 35. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, u. a. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 21. September 2023;389(12):1069-84.
 36. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, u. a. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 14. Dezember 2023;389(24):2221-32.
 37. Júlíusdóttir YK, Halili A, Coronel R, Folke F, Torp-Pedersen C, Gislason GH, u. a. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors compared with glucagon-like-peptide-1 receptor agonists and out-of-hospital cardiac arrest in type 2 diabetes: a nationwide nested case-control study. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother*. 29. Juli 2023;9(5):437-43.
 38. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, u. a. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 13. Juni 2019;380(24):2295-306.

39. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* Juli 2018;94(1):26-39.
40. Haidegger M, Kneihsl M, Niederkorn K, Deutschmann H, Mangge H, Vetta C, u. a. Blood biomarkers of progressive atherosclerosis and restenosis after stenting of symptomatic intracranial artery stenosis. *Sci Rep.* 2. August 2021;11(1):15599.
41. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Lüscher TF, Bonow RO, Verma S, u. a. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J.* 1. Januar 2021;42(1):113-31.
42. Mani P, Puri R, Schwartz GG, Nissen SE, Shao M, Kastelein JJP, u. a. Association of Initial and Serial C-Reactive Protein Levels With Adverse Cardiovascular Events and Death After Acute Coronary Syndrome: A Secondary Analysis of the VISTA-16 Trial. *JAMA Cardiol.* 1. April 2019;4(4):314.
43. Groot HE, Al Ali L, Van Der Horst ICC, Schurer RAJ, Van Der Werf HW, Lipsic E, u. a. Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* Juni 2019;108(6):612-21.
44. La Grotta R, de Candia P, Olivieri F, Matakchione G, Giuliani A, Rippon MR, u. a. Anti-inflammatory effect of SGLT-2 inhibitors via uric acid and insulin. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 3. Mai 2022;79(5):273.
45. Paolisso P, Bergamaschi L, Santulli G, Gallinoro E, Cesaro A, Gragnano F, u. a. Infarct size, inflammatory burden, and admission hyperglycemia in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with SGLT2-inhibitors: a multicenter international registry. *Cardiovasc Diabetol.* Dezember 2022;21(1):77.
46. Benedikt M, Aziz F, Fröschl T, Strohhofer C, Kolesnik E, Tripolt N, u. a. Impact of baseline ECG characteristics on changes in cardiac biomarkers and echocardiographic metrics after acute myocardial infarction treated with Empagliflozin. *Sci Rep.* 2. Juli 2024;14(1):15083.
47. Tripolt NJ. Impact of EMPagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute myocardial infarction—The EMMY trial. *Am Heart J* [Internet]. 2020;221. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.12.004>
48. Von Lewinski D, Kolesnik E, Aziz F, Benedikt M, Tripolt NJ, Wallner M, u. a. Timing of SGLT2i initiation after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol.* 30. September 2023;22(1):269.
49. Antwi-Amoabeng D. Association between empagliflozin use and electrocardiographic changes. *Clin Pr* [Internet]. 2022;12. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3390/clinpract12040059>
50. Wu VCC, Chiu KP, Wang CL, Hsu CY, Tu HT, Huang YT, u. a. Electrocardiographic changes associated with SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors: A multi-center retrospective study. *Front Cardiovasc Med.* 6. September 2022;9:934193.

51. Yerra L. Association of QRS duration and outcomes after myocardial infarction: The VALIANT trial. *Heart Rhythm* [Internet]. 2006;3. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.11.024>
52. Brooksby P, Batin PD, Nolan J, Lindsay SJ, Andrews R, Mullen M, u. a. The relationship between QT intervals and mortality in ambulant patients with chronic heart failure. The United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-HEART). *Eur Heart J*. 1. September 1999;20(18):1335-41.
53. Zaliūnas R, Babarskiene MR, Kavoliūniene A, Slapikiene B, Luksiene D, Slapikas R, u. a. Lethal outcomes in patients with symptomatic heart failure developed after Q-wave myocardial infarction. *Med Kaunas Lith*. 2004;40(2):141-8.
54. Li ZD, Bai XJ, Han LL, Han W, Sun XF, Chen XM. Association between ventricular repolarization variables and cardiac diastolic function: A cross-sectional study of a healthy Chinese population. *World J Clin Cases*. 26. April 2019;7(8):940-50.
55. Aslan B. The effect of empagliflozin on P wave peak time and other P wave parameters in patients with diabetes mellitus. *Pacing Clin Electrophysiol* [Internet]. 2022;45. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/pace.14463>
56. Lin JF, Hsu SY, Wu S, Teng MS, Chou HH, Cheng ST, u. a. QT interval Independently Predicts Mortality and Heart Failure in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Int J Med Sci*. 2015;12(12):968-73.
57. Hassan AKM. Usefulness of peak troponin-T to predict infarct size and long-term outcome in patients with first acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* [Internet]. 2009;103. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.11.031>
58. Januzzi JL. Prognostic implications of N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity cardiac troponin T in EMPEROR-preserved. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2022;10. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.05.004>
59. Sugiura T, Dohi Y, Takase H, Fujii S, Ohte N. Findings relevant to the QRS wave in the resting electrocardiogram are associated with circulating concentrations of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. 2018;12. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jash.2018.05.003>
60. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *The Lancet*. Juli 2021;398(10296):262-76.
61. Vazir A. Prognostic importance of temporal changes in resting heart rate in heart failure and preserved ejection fraction: From the TOPCAT study. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2017;5. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.018>
62. Yılmaz MB. Heart rate in heart failure with mid-range ejection fraction. *Anatol J Cardiol*. 2019;21.
63. Böhm M. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): The association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial.

Lancet [Internet]. 2010;376. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61259-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61259-7)

64. Chughtai HL, Mengnjo A, Modi J, Zaha O, Butt S, Chua M, u. a. Effect of Initial Heart Rate on Cardiac Troponin and Ejection Fraction in Patients with Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Med Sci*. September 2012;344(3):171-4.
65. Shi F. H. Beneficial effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on left ventricular function. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022;107. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab834>
66. Kurisu S, Sumimoto Y, Ikenaga H, Ishibashi K, Fukuda Y, Kihara Y. Association of QRS duration with left ventricular volume and ejection fraction after anterior myocardial infarction assessed by gated single photon emission computed tomography. *Acta Cardiol*. 4. Juli 2018;73(4):371-6.
67. Kim BJ. Changes in QRS duration are associated with a therapeutic response to sacubitril-valsartan in heart failure with reduced ejection fraction. *J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2020;28. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4250/jcvi.2020.0025>

17 Anhang

Tabelle 1 Ausgangsmerkmale der Studienteilnehmer mit verfügbaren EKG-Daten (N=181).

| Variablen | Gesamt N = 181 | Empagliflozin N = 93 | Placebo N = 88 | P-Wert |
|---|----------------------|-------------------------|----------------------|--------|
| Alter (Jahre), Median (IQR) | 58 (52–66) | 57 (52–65) | 58 (52–68) | 0.621 |
| Geschlecht, n (%) | | | | |
| Männlich | 146 (80.66) | 79 (84.95) | 67 (76.14) | 0.134 |
| Weiblich | 35 (19.34) | 14 (15.05) | 21 (23.86) | |
| Body-Mass-Index (kg/m ²), Median (IQR) | 28 (25–30) | 28 (25–31) | 28 (25–30) | 0.956 |
| Systolischer Blutdruck (mmHg), Median (IQR) | 125 (118–129) | 126 (117–129) | 125 (118–130) | 0.771 |
| Diastolischer Blutdruck (mmHg), Median (IQR) | 77 (73–81) | 76 (73–80) | 77 (73–81) | 0.453 |
| Rauchen (aktiv oder ehemalig), n (%) | 126 (69.61) | 65 (69.89) | 61 (69.32) | 0.933 |
| Typ-2-Diabetes, n (%) | 24 (13.26) | 11 (11.83) | 13 (14.77) | 0.559 |
| Bluthochdruck, n (%) | 62 (34.25) | 30 (32.26) | 32 (36.36) | 0.561 |
| Hyperlipidämie, n (%) | 17 (9.39) | 9 (9.68) | 8 (9.09) | 0.892 |
| Koronare Herzkrankheit, n (%) | 12 (6.63) | 8 (8.60) | 4 (4.55) | 0.273 |
| Geschichte von CABG, n (%) | 2 (1.10) | 1 (1.08) | 1 (1.14) | 0.969 |
| Schlaganfallgeschichte, n (%) | 3 (1.66) | 2 (2.15) | 1 (1.14) | 0.593 |
| Depression, n (%) | 7 (3.87) | 1 (1.08) | 6 (6.82) | 0.045 |
| Karzinomgeschichte, n (%) | 8 (4.42) | 5 (5.38) | 3 (3.41) | 0.520 |
| Gefäßstatus der Koronararterienangiographie, n (%) | | | | |
| 1-Gefäß-Erkrankung | 77 (42.54) | 31 (33.33) | 46 (52.27) | 0.028 |
| 2-Gefäß-Erkrankung | 65 (35.91) | 37 (39.78) | 28 (31.82) | |
| 3-Gefäß-Erkrankung | 39 (21.55) | 25 (26.88) | 14 (15.91) | |
| Behandlung | | | | |
| ACE-I/ARB, n (%) | 179 (100.00) | 92 (100.00) | 87 (100.00) | – |
| ARNI, n (%) | 4 (2.21) | 1 (1.08) | 3 (3.41) | 0.286 |
| Beta-blocker, n (%) | 177 (97.79) | 91 (97.85) | 86 (97.73) | 0.955 |
| MRA, n (%) | 101 (55.80) | 52 (55.91) | 49 (55.68) | 0.975 |
| Schleifendiuretikum, n (%) | 16 (8.84) | 11 (11.83) | 5 (5.68) | 0.145 |
| Statin, n (%) | 181 (100.0) | 93 (100.0) | 88 (100.0) | – |
| Ezetimibe, n (%) | 3 (1.66) | 3 (3.23) | 0 (0.00) | 0.145 |
| Kalziumkanalblocker, n (%) | 8 (4.42) | 2 (2.15) | 6 (6.82) | 0.127 |
| Thrombozytenaggregationsinhibitor, n (%) | 181 (100) | 93 (100) | 88 (100.00) | – |
| Antikoagulationsmedikamente, n (%) | 15 (8.29) | 7 (7.53) | 8 (9.09) | 0.703 |
| Metformin, n (%) | 14 (7.73) | 6 (6.45) | 8 (9.09) | 0.506 |
| DPP-4-Inhibitor, n (%) | 8 (4.42) | 4 (4.30) | 4 (4.55) | 0.936 |
| Sulfonylharnstoff, n (%) | 1 (0.55) | 1 (1.08) | 0 (0.00) | 0.329 |
| GLP1-RA, n (%) | 2 (1.10) | 1 (1.08) | 1 (1.14) | 0.969 |
| Insulin, n (%) | 6 (3.31) | 2 (2.15) | 4 (4.55) | 0.368 |
| Laborparameter | | | | |
| HbA1c (%), Median (IQR) | 5.60 (5.40–6.00) | 5.60 (5.40–6.00) | 5.70 (5.40–6.00) | 0.523 |
| eGFR (ml/min), Median (IQR) | 92.68 (78.97–100.16) | 92.79 (78.88–99.13) | 91.87 (79.31–102.24) | 0.758 |
| Hämoglobin (g/dL), Median (IQR) | 14.00 (13.10–15.00) | 14.00 (13.10–14.80) | 14.10 (13.10–15.10) | 0.461 |
| Kreatin-Kinase (U/L), Median (IQR) | 1623 (1156–2289) | 1491 (1099–2209) | 1715 (1219–2347) | 0.313 |
| Troponin T (µg/L), Median (IQR) | 3185 (2099–5117) | 3460 (2253–5285) | 3070 (2099–5099) | 0.479 |
| Gesamtcholesterin (mg/dL), Median (IQR) | 184 (157–223) | 182 (157–223) | 187 (158–223) | 0.467 |
| LDL-Cholesterin (mg/dL), Median (IQR) | 117 (89–145) | 110 (90–144) | 121 (87–150) | 0.484 |
| HDL-Cholesterin (mg/dL), Median (IQR) | 42 (36–53) | 43 (36–52) | 42 (36–55) | 0.795 |
| Aspartat-Aminotransferase (U/L), Median (IQR) | 239 (171–332) | 223 (175–332) | 255 (142–332) | 0.729 |
| Alanin-Aminotransferase (U/L), Median (IQR) | 48 (36–74) | 49 (34–75) | 48 (36–72) | 0.640 |
| Gamma-Glutamyltransferase (U/L), Median (IQR) | 32 (20–53) | 33 (21–57) | 31 (19–51) | 0.263 |
| Ergebnisse | | | | |
| NT-proBNP (pg/m), Median (IQR) | 1421 (860–2246) | 1143 (850–2070) | 1650 (950–2539) | 0.058 |
| LVEF (%), Median (IQR) | 47 (43–52) | 48 (44–52) | 47 (42–52) | 0.708 |
| LVEDD (mm), Median (IQR) | 50 (46–53) | 50 (47–53) | 49 (46–53) | 0.665 |
| LVESD (mm), Median (IQR) | 37 (33–41) | 37 (33–41) | 37 (33–41) | 0.767 |
| LVEDV (mL), median (IQR) | 125 (104–141) | 127 (107–143) | 123 (102–141) | 0.542 |
| LVESV (mL), Median (IQR) | 66 (52–78) | 66 (52–78) | 66 (51–78) | 0.935 |
| E/e' | 8.85 (7.47–10.58) | 8.84 (7.39–10.56) | 8.85 (7.54–11.01) | 0.401 |

Median (IQR); p-Wert aus Wilcoxon-Rangsummentest, Häufigkeit (%); p-Wert aus Chi-Quadrat-Test. Abkürzungen: CABG Koronararterien-Bypass, ACE-I Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, ARNI Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor, ARB Angiotensin-Rezeptorblocker, MRA Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist, DPP-4 Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor, GLP1-RA Glucagon-like Peptid-1-Rezeptor-Agonist, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, LDL/HDL Lipoproteine, NT-proBNP N-terminales Prohormon des BNP, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDD/LVESD enddiastolischer/-systolischer Durchmesser, LVEDV/LVESV enddiastolisches/-systolisches Volumen, SD Standardabweichung, IQR Interquartilsabstand.

Tabelle 2 EKG-Parameter, insgesamt und nach Therapiegruppe.

| | Gesamt | Empagliflozin | Placebo | P-Wert |
|----------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| N | 181 (100.0%) | 93 (51.4%) | 88 (48.6%) | |
| PQ-Intervall (ms) | 156.00 (144.00–174.00) | 156.00 (144.00–174.00) | 156.00 (144.00–172.00) | 0.554 |
| QRS-Amplitude (mV) | 1.50 (1.20–1.90) | 1.50 (1.20–1.80) | 1.60 (1.20–1.95) | 0.108 |
| QRS-Breite (ms) | 92.00 (84.00–98.00) | 90.00 (86.00–100.00) | 94.00 (83.00–98.00) | 0.506 |
| Sokolow–Lyon-Index (mV) | 1.40 (1.10–1.90) | 1.40 (1.10–1.80) | 1.50 (1.15–2.00) | 0.107 |
| QTc-Intervall (ms) | 453.00 (428.00–478.00) | 452.00 (426.00–474.00) | 454.00 (429.50–482.00) | 0.570 |
| P-Wellen-Dauer (ms) | 100.00 (80.00–100.00) | 100.00 (80.00–100.00) | 90.00 (80.00–100.00) | 0.089 |
| P-Wellenamplitude (mV) | 0.10 (0.10–0.10) | 0.10 (0.10–0.10) | 0.10 (0.10–0.10) | 0.149 |
| Herzachse | | | | |
| Normalachse | 70 (38.67%) | 35 (37.63%) | 35 (39.77%) | 0.752 |
| Extreme Achsenabweichung | 1 (0.55%) | 0 (0.00%) | 1 (1.14%) | |
| Linksachsenabweichung | 106 (58.56%) | 56 (60.22%) | 50 (56.82%) | |
| Rechtsachsenabweichung | 4 (2.21%) | 2 (2.15%) | 2 (2.27%) | |
| ST-Elevation (mV) | 0.10 (0.10–0.20) | 0.10 (0.10–0.20) | 0.10 (0.10–0.20) | 0.571 |
| ST-Elevation (mV) | | | | |
| Nein | 65 (35.91%) | 37 (39.78%) | 28 (31.82%) | 0.264 |
| Ja | 116 (64.09%) | 56 (60.22%) | 60 (68.18%) | |
| ST-Depression | | | | |
| Nein | 132 (72.93%) | 69 (74.19%) | 63 (71.59%) | 0.694 |
| Ja | 49 (27.07%) | 24 (25.81%) | 25 (28.41%) | |
| T-Inversion | | | | |
| Nein | 42 (23.20%) | 21 (22.58%) | 21 (23.86%) | 0.838 |
| Ja | 139 (76.80%) | 72 (77.42%) | 67 (76.14%) | |
| Ischämische Veränderungen | | | | |
| Nein | 171 (94.48%) | 87 (93.55%) | 84 (95.45%) | 0.575 |
| Ja | 10 (5.52%) | 6 (6.45%) | 4 (4.55%) | |
| MI-Typ | | | | |
| NSTEMI | 22 (12.36%) | 12 (13.33%) | 10 (11.36%) | 0.690 |
| STEMI | 156 (87.64%) | 78 (86.67%) | 78 (88.64%) | |
| Herzfrequenz (bpm) | 71.00 (64.00–85.00) | 69.00 (62.00–85.00) | 71.50 (64.50–84.00) | 0.877 |
| Q-Welle | | | | |
| Nein | 91 (50.84%) | 46 (50.00%) | 45 (51.72%) | 0.818 |
| Ja | 88 (49.16%) | 46 (50.00%) | 42 (48.28%) | |
| Q-Wellen-Dauer (ms) | 45.00 (40.00–60.00) | 40.00 (40.00–60.00) | 60.00 (40.00–60.00) | 0.280 |
| Q-Wellen-Dauer | | | | |
| < 40 ms | 13 (14.44%) | 8 (17.02%) | 5 (11.63%) | 0.467 |
| ≥ 40 ms | 77 (85.56%) | 39 (82.98%) | 38 (88.37%) | |
| Q-Wellenamplitude (mV) | 0.40 (0.30–0.70) | 0.40 (0.30–0.70) | 0.50 (0.30–0.80) | 0.285 |

ms Millisekunden, mV Millivolt, STEMI ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt, NSTEMI Non-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt, bpm Schläge pro Minute.

Table 3 Interaktionsanalyse von EKG-Parametern und Therapiegruppen in Bezug auf EMMY-Ergebnisse.

| | Interaction | 95% CI | | P-interaction |
|--|-------------|---------|-------|---------------|
| NT-proBNP | | | | |
| Herzachse × Behandlung | | | | |
| Linksachsenabweichung | 0.17 | − 0.32 | 0.66 | 0.497 |
| Rechtsachsenabweichung | − 0.82 | − 2.44 | 0.81 | 0.323 |
| ST-Elevation × Behandlung | | | | |
| ST-Depression × Behandlung | 0.23 | − 0.27 | 0.73 | 0.374 |
| T-Inversion × Behandlung | | | | |
| T-Inversion × Behandlung | 0.05 | − 0.49 | 0.59 | 0.851 |
| Ischämische Veränderungen × Behandlung | | | | |
| Ischämische Veränderungen × Behandlung | 0.08 | − 0.48 | 0.65 | 0.778 |
| MI-Typ × Behandlung | | | | |
| MI-Typ × Behandlung | − 0.40 | − 1.48 | 0.67 | 0.465 |
| Q-Welle × Behandlung | | | | |
| Q-Welle × Behandlung | 0.47 | − 0.26 | | Jän.21 0.207 |
| Q-Wellen-Dauer × Behandlung | | | | |
| Q-Wellen-Dauer × Behandlung | 0.26 | − 0.22 | 0.75 | 0.288 |
| PQ-Intervall × Behandlung | | | | |
| PQ-Intervall × Behandlung | 0.90 | − 0.019 | 0.001 | 0.051 |
| QRS-Amplitude × Behandlung | | | | |
| QRS-Amplitude × Behandlung | − 0.008 | − 0.02 | 0.00 | 0.086 |
| QRS-Breite × Behandlung | | | | |
| QRS-Breite × Behandlung | − 0.19 | − 0.63 | 0.26 | 0.403 |
| Sokolow Lyon-Index × Behandlung | | | | |
| Sokolow Lyon-Index × Behandlung | 0.009 | − 0.01 | 0.03 | 0.343 |
| QTc-Intervall × Behandlung | | | | |
| QTc-Intervall × Behandlung | − 0.15 | − 0.53 | 0.24 | 0.453 |
| P-Wellen-Amplitude × Behandlung | | | | |
| 0.1 | − 0.004 | − 0.01 | 0.00 | 0.231 |
| 0.1 | 0.22 | − 0.63 | | 01.Aug 0.607 |
| 0.15 | 0.28 | − 0.79 | | Jän.35 0.608 |
| 0.2 | 0.06 | − 1.15 | | Jän.26 0.925 |
| Herzfrequenz × Behandlung | | | | |
| Herzfrequenz × Behandlung | − 0.01 | − 0.02 | 0.01 | 0.392 |
| LVEF | | | | |
| Herzachse × Behandlung | | | | |
| Linksachsenabweichung | − 0.02 | − 0.10 | 0.07 | 0.664 |
| Rechtsachsenabweichung | − 0.05 | − 0.32 | 0.23 | 0.743 |
| ST-Elevation × Behandlung | | | | |
| ST-Depression × Behandlung | 0.02 | − 0.07 | 0.10 | 0.700 |
| T-Inversion × Behandlung | | | | |
| T-Inversion × Behandlung | − 0.06 | − 0.15 | 0.03 | 0.165 |
| Ischämische Veränderungen × Behandlung | | | | |
| Ischämische Veränderungen × Behandlung | − 0.02 | − 0.12 | 0.07 | 0.640 |
| MI-Typ × Behandlung | | | | |
| MI-Typ × Behandlung | − 0.12 | − 0.30 | 0.06 | 0.185 |
| Q-Welle × Behandlung | | | | |
| Q-Welle × Behandlung | − 0.05 | − 0.18 | 0.07 | 0.424 |
| Q-Wellen-Dauer × Behandlung | | | | |
| Q-Wellen-Dauer × Behandlung | − 0.03 | − 0.12 | 0.05 | 0.406 |
| PQ-Intervall × Behandlung | | | | |
| PQ-Intervall × Behandlung | − 0.05 | − 0.21 | 0.11 | 0.545 |
| QRS-Amplitude × Behandlung | | | | |
| QRS-Amplitude × Behandlung | 0.00 | − 0.00 | 0.00 | 0.286 |
| QRS-Breite × Behandlung | | | | |
| QRS-Breite × Behandlung | 0.04 | − 0.04 | 0.11 | 0.306 |
| Sokolow Lyon-Index × Behandlung | | | | |
| Sokolow Lyon-Index × Behandlung | − 0.00 | − 0.00 | 0.00 | 0.349 |
| QTc-Intervall × Behandlung | | | | |
| QTc-Intervall × Behandlung | 0.06 | − 0.00 | 0.12 | 0.071 |
| P-Wellen-Amplitude × Behandlung | | | | |
| 0.1 | 0.00 | − 0.00 | 0.00 | 0.840 |
| 0.1 | − 0.01 | − 0.16 | 0.13 | 0.875 |
| 0.15 | 0.09 | − 0.09 | 0.28 | 0.305 |
| 0.2 | − 0.01 | − 0.21 | 0.20 | 0.940 |
| Herzfrequenz × Behandlung | | | | |
| Herzfrequenz × Behandlung | 0.001 | − 0.007 | 0.003 | 0.378 |
| LVESD | | | | |
| Herzachse × Behandlung | | | | |
| Linksachsenabweichung | 0.05 | − 0.04 | 0.13 | 0.279 |
| Rechtsachsenabweichung | 0.04 | − 0.24 | 0.31 | 0.803 |
| ST-Elevation × Behandlung | | | | |
| ST-Depression × Behandlung | 0.02 | − 0.06 | 0.11 | 0.614 |
| T-Inversion × Behandlung | | | | |
| T-Inversion × Behandlung | 0.04 | − 0.05 | 0.13 | 0.382 |
| Ischämische Veränderungen × Behandlung | | | | |
| Ischämische Veränderungen × Behandlung | 0.04 | − 0.06 | 0.13 | 0.466 |
| MI-Typ × Behandlung | | | | |
| MI-Typ × Behandlung | − 0.01 | − 0.20 | 0.17 | 0.897 |
| Q-Welle × Behandlung | | | | |
| Q-Welle × Behandlung | 0.02 | − 0.11 | 0.14 | 0.785 |
| Q-Wellen-Dauer × Behandlung | | | | |
| Q-Wellen-Dauer × Behandlung | − 0.001 | − 0.08 | 0.08 | 0.994 |
| PQ-Intervall × Behandlung | | | | |
| PQ-Intervall × Behandlung | 0.10 | − 0.07 | 0.27 | 0.263 |
| QRS-Amplitude × Behandlung | | | | |
| QRS-Amplitude × Behandlung | − 0.001 | − 0.001 | 0.001 | 0.164 |
| QRS-Breite × Behandlung | | | | |
| QRS-Breite × Behandlung | − 0.03 | − 0.11 | 0.05 | 0.442 |
| Sokolow Lyon-Index × Behandlung | | | | |
| Sokolow Lyon-Index × Behandlung | − 0.00 | − 0.00 | 0.00 | 0.751 |

| | | | | |
|--|----------|---------|---------|-------|
| Sokolow Lyon-Index × Behandlung | - 0.01 | - 0.08 | 0.05 | 0.658 |
| QTc-Intervall × Behandlung | - 0.00 | - 0.00 | 0.00 | 0.536 |
| P-Wellen-Amplitude × Behandlung | | | | |
| 0.1 | 0.04 | - 0.11 | 0.18 | 0.622 |
| 0.15 | - 0.06 | - 0.25 | 0.12 | 0.492 |
| 0.2 | 0.14 | - 0.06 | 0.34 | 0.179 |
| Herzfrequenz × Behandlung | - 0.001 | - 0.003 | 0.004 | 0.236 |
| LVESV | | | | |
| Herzachse × Behandlung | | | | |
| Linksachsenabweichung | 0.14 | - 0.04 | 0.32 | 0.135 |
| Rechtsachsenabweichung | 0.18 | - 0.41 | 0.78 | 0.546 |
| ST-Elevation × Behandlung | - 0.07 | - 0.25 | 0.12 | 0.470 |
| ST-Depression × Behandlung | 0.05 | - 0.15 | 0.24 | 0.651 |
| T-Inversion × Behandlung | 0.04 | - 0.16 | 0.25 | 0.676 |
| Ischämische Veränderungen × Behandlung | 0.27 | - 0.11 | 0.66 | 0.167 |
| MI-Typ × Behandlung | 0.11 | - 0.17 | 0.38 | 0.438 |
| Q-Welle × Behandlung | - 0.001 | - 0.18 | 0.17 | 0.982 |
| Q-Wellen-Dauer × Behandlung | 0.16 | - 0.18 | 0.50 | 0.370 |
| PQ-Intervall × Behandlung | - 0.001 | - 0.01 | 0.00 | 0.493 |
| QRS-Amplitude × Behandlung | - 0.10 | - 0.26 | 0.06 | 0.226 |
| QRS-Breite × Behandlung | - 0.001 | - 0.01 | 0.00 | 0.572 |
| Sokolow Lyon-Index × Behandlung | - 0.08 | - 0.22 | 0.05 | 0.231 |
| QTc-Intervall × Behandlung | - 0.00 | - 0.00 | 0.00 | 0.801 |
| P-Wellen-Amplitude × Behandlung | | | | |
| 0.1 | 0.08 | - 0.24 | 0.40 | 0.619 |
| 0.15 | - 0.001 | - 0.40 | 0.39 | 0.985 |
| 0.2 | 0.22 | - 0.23 | 0.67 | 0.333 |
| Herzfrequenz × Behandlung | - 0.006 | - 0.01 | - 0.001 | 0.043 |
| LVEDD | | | | |
| Herzachse × Behandlung | | | | |
| Linksachsenabweichung | 0.03 | - 0.03 | 0.08 | 0.307 |
| Rechtsachsenabweichung | 0.01 | - 0.17 | 0.18 | 0.944 |
| ST-Elevation × Behandlung | 0.03 | - 0.02 | 0.08 | 0.285 |
| ST-Depression × Behandlung | 0.001 | - 0.06 | 0.06 | 0.943 |
| T-Inversion × Behandlung | 0.02 | - 0.04 | 0.08 | 0.572 |
| Ischämische Veränderungen × Behandlung | 0.03 | - 0.08 | 0.15 | 0.580 |
| MI-Typ × Behandlung | 0.01 | - 0.07 | 0.09 | 0.776 |
| Q-Welle × Behandlung | - 0.001 | - 0.05 | 0.05 | 0.919 |
| Q-Wellen-Dauer × Behandlung | 0.08 | - 0.03 | 0.18 | 0.169 |
| PQ-Intervall × Behandlung | - 0.001 | - 0.00 | 0.00 | 0.619 |
| QRS-Amplitude × Behandlung | - 0.03 | - 0.08 | 0.02 | 0.181 |
| QRS-Breite × Behandlung | - 0.001 | - 0.00 | 0.00 | 0.927 |
| Sokolow Lyon-Index × Behandlung | - 0.01 | - 0.05 | 0.03 | 0.740 |
| QTc-Intervall × Behandlung | - 0.001 | - 0.001 | 0.0004 | 0.432 |
| P-Wellen-Amplitude × Behandlung | | | | |
| 0.1 | 0.02 | - 0.07 | 0.11 | 0.635 |
| 0.15 | - 0.04 | - 0.15 | 0.08 | 0.534 |
| 0.2 | 0.12 | - 0.01 | 0.25 | 0.070 |
| Herzfrequenz × Behandlung | - 0.0003 | - 0.002 | 0.002 | 0.784 |
| LVEDV | | | | |
| Herzachse × Behandlung | | | | |
| Linksachsenabweichung | 0.13 | - 0.01 | 0.28 | 0.067 |
| Rechtsachsenabweichung | 0.15 | - 0.32 | 0.62 | 0.529 |
| ST-Elevation × Behandlung | - 0.05 | - 0.20 | 0.10 | 0.498 |
| ST-Depression × Behandlung | 0.01 | - 0.14 | 0.17 | 0.882 |
| T-Inversion × Behandlung | 0.04 | - 0.12 | 0.20 | 0.634 |
| Ischämische Veränderungen × Behandlung | 0.13 | - 0.18 | 0.44 | 0.408 |

| | | | | |
|---------------------------------|---------|--------|----------|-------|
| MI-Typ × Behandlung | 0.08 | - 0.14 | 0.30 | 0.467 |
| Q-Welle × Behandlung | - 0.03 | - 0.16 | 0.11 | 0.697 |
| Q-Wellen-Dauer × Behandlung | 0.12 | - 0.15 | 0.39 | 0.387 |
| PQ-Intervall × Behandlung | - 0.001 | - 0.00 | 0.00 | 0.702 |
| QRS-Amplitude × Behandlung | - 0.06 | - 0.19 | 0.06 | 0.320 |
| QRS-Breite × Behandlung | - 0.001 | - 0.01 | 0.00 | 0.349 |
| Sokolow Lyon-Index × Behandlung | - 0.04 | - 0.15 | 0.07 | 0.470 |
| QTc-Intervall × Behandlung | - 0.001 | - 0.00 | 0.00 | 0.973 |
| P-Wellen-Amplitude × Behandlung | | | | |
| 0.1 | 0.08 | - 0.17 | 0.32 | 0.546 |
| 0.15 | 0.06 | - 0.25 | 0.37 | 0.722 |
| 0.2 | 0.20 | - 0.15 | 0.55 | 0.259 |
| Herzfrequenz × Behandlung | - 0.005 | - 0.01 | - 0.0001 | 0.043 |

E/e'

| | | | | |
|--|----------|---------|--------|-------|
| Herzachse × Behandlung | | | | |
| Linksachsenabweichung | 0.06 | - 0.08 | 0.20 | 0.402 |
| Rechtsachsenabweichung | 0.16 | - 0.31 | 0.63 | 0.505 |
| ST-Elevation × Behandlung | - 0.01 | - 0.16 | 0.14 | 0.890 |
| ST-Depression × Behandlung | 0.05 | - 0.11 | 0.21 | 0.547 |
| T-Inversion × Behandlung | 0.02 | - 0.14 | 0.19 | 0.808 |
| Ischämische Veränderungen × Behandlung | - 0.03 | - 0.35 | 0.29 | 0.855 |
| MI-Typ × Behandlung | 0.14 | - 0.07 | 0.36 | 0.197 |
| Q-Welle × Behandlung | 0.03 | - 0.11 | 0.17 | 0.653 |
| Q-Wellen-Dauer × Behandlung | 0.24 | - 0.04 | 0.52 | 0.096 |
| PQ-Intervall × Behandlung | - 0.00 | - 0.00 | 0.00 | 0.221 |
| QRS-Amplitude × Behandlung | - 0.08 | - 0.21 | 0.05 | 0.255 |
| QRS-Breite × Behandlung | 0.006 | 0.0004 | 0.002 | 0.034 |
| Sokolow Lyon-Index × Behandlung | - 0.14 | - 0.25 | - 0.03 | 0.014 |
| QTc-Intervall × Behandlung | 0.0001 | - 0.002 | 0.002 | 0.939 |
| P-Wellen-Amplitude × Behandlung | | | | |
| 0.1 | 0.04 | - 0.20 | 0.28 | 0.751 |
| 0.15 | 0.08 | - 0.22 | 0.38 | 0.610 |
| 0.2 | - 0.23 | - 0.58 | 0.11 | 0.179 |
| Herzfrequenz × Behandlung | - 0.0004 | - 0.005 | 0.005 | 0.874 |

Troponin T

| | | | | |
|--|---------|---------|-------|---------------|
| Herzachse × Behandlung | | | | |
| Linksachsenabweichung | 0.33 | 0.02 | 0.63 | 0.037 |
| Rechtsachsenabweichung | 0.17 | - 0.85 | | Jän. 18 0.746 |
| ST-Elevation × Behandlung | 0.09 | - 0.22 | 0.40 | 0.574 |
| ST-Depression × Behandlung | 0.12 | - 0.22 | 0.46 | 0.495 |
| T-Inversion × Behandlung | 0.14 | - 0.21 | 0.49 | 0.440 |
| Ischämische Veränderungen × Behandlung | - 0.10 | - 0.78 | 0.58 | 0.781 |
| MI-Typ × Behandlung | 0.49 | 0.03 | 0.95 | 0.036 |
| Q-Welle × Behandlung | - 0.07 | - 0.37 | 0.24 | 0.668 |
| Q-Wellen-Dauer × Behandlung | 0.42 | - 0.14 | 0.99 | 0.142 |
| PQ-Intervall × Behandlung | - 0.004 | - 0.011 | 0.002 | 0.173 |
| QRS-Amplitude × Behandlung | - 0.03 | - 0.31 | 0.25 | 0.821 |
| QRS-Breite × Behandlung | 0.013 | 0.002 | 0.024 | 0.021 |
| Sokolow Lyon-Index × Behandlung | 0.01 | - 0.14 | 0.15 | 0.943 |
| QTc-Intervall × Behandlung | 0.001 | - 0.00 | 0.01 | 0.249 |
| P-Wellen-Amplitude × Behandlung | | | | |
| 0.1 | 0.36 | - 0.18 | 0.90 | 0.190 |
| 0.15 | 0.47 | - 0.21 | | Jän. 14 0.178 |
| 0.2 | 0.39 | - 0.37 | | Jän. 15 0.313 |
| Herzfrequenz × Behandlung | 0.002 | - 0.01 | 0.01 | 0.685 |

CI = Konfidenzintervall; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen.

Tabelle 4 Veränderungen der kardialen Marker über die Besuchstermine in Bezug auf die Ausgangs-EKG-Parameter (N=181).

| ECG Parameter | NTproBNP | | | LVEF | | | E/e' | | | LVEDD | | | LVESD | | |
|--------------------------------|-------------------|-------|------------------|-------------------|-------|------------------|-------------------|-------|------------------|-------------|-------|------------------|-------------|--------|------------------|
| | %-Änderung | P | P _{int} | %-Änderung | P | P _{int} | %-Änderung | P | P _{int} | %-Änderung | P | P _{int} | %-Änderung | P | P _{int} |
| Herzachsenabweichung | | | | | | | | | | | | | | | |
| Extrem | -79 (-19, -70) | 0.022 | 0.419 | -20 (-20, -20) | 0.435 | 0.883 | -5 (-5, -5) | 0.147 | 0.612 | 15 (15, 15) | 0.093 | 0.582 | 7 (7, 7) | 0.330 | 0.555 |
| Links | -84 (-90, -75) | | | 10 (0, 20) | | | -16 (-24, 4) | | | 4 (-3, 10) | | | 3 (-3, 11) | | |
| Normal | -86 (-92, -70) | | | 12 (0, 21) | | | -5 (-20, 11) | | | 4 (-2, 9) | | | 3 (-7, 11) | | |
| Right | -61 (-01, -40) | | | 4 (2, 15) | | | -17 (-28, 23) | | | 11 (9, 15) | | | 13 (9, 21) | | |
| ST-Elevation | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nein | -84 (-91, -74) | 0.897 | 0.372 | 6 (0, 16) | 0.277 | 0.702 | -17 (-24, 2) | 0.095 | 0.883 | 2 (-4, 9) | 0.079 | 0.287 | 0 (-9, 11) | 0.0244 | 0.614 |
| Ja | -84 (-90, -75) | | | 12 (0, 21) | | | -10 (-22, 8) | | | 4 (-2, 11) | | | 5 (-3, 13) | | |
| ST-Depression | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nein | -84 (-91, -75) | 0.635 | 0.854 | 11 (1, 21) | 0.184 | 0.164 | -11 (-24, 6) | 0.911 | 0.544 | 4 (-2, 10) | 0.788 | 0.936 | 3 (-5, 11) | 0.219 | 0.379 |
| Ja | -84 (-90, -74) | | | 7 (-2, 17) | | | -12 (-23, 7) | | | 4 (-2, 10) | | | 5 (-3, 14) | | |
| T-Inversion | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nein | -80 (-89, -70) | 0.052 | 0.779 | 9 (0, 15) | 0.229 | 0.636 | -16 (-25, 1) | 0.232 | 0.810 | 5 (-2, 10) | 0.577 | 0.568 | 4 (-7, 14) | 0.956 | 0.463 |
| Ja | -85 (-91, -75) | | | 11 (0, 21) | | | -11 (-22, 7) | | | 4 (-2, 10) | | | 3 (-4, 11) | | |
| Ischämische Veränderung | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nein | -85 (-91, -75) | 0.134 | 0.458 | 10 (0, 20) | 0.581 | 0.186 | -10 (-22, 7) | 0.003 | 0.859 | 4 (-2, 10) | 0.229 | 0.575 | 3 (-4, 12) | 0.461 | 0.899 |
| Ja | -78 (-81, -71) | | | 4 (0, 15) | | | -23 (-28, -21) | | | -2 (-8, 8) | | | 0 (-9, 11) | | |
| MI-Typ | | | | | | | | | | | | | | | |
| NSTEMI | -79 (-89, -71) | 0.183 | 0.205 | 3 (-2, 19) | 0.379 | 0.425 | -22 (-28, -14) | 0.018 | 0.196 | 9 (-2, 13) | 0.232 | 0.777 | 5 (-7, 14) | 0.953 | 0.786 |
| STEMI | -85 (-91, -76) | | | 11 (0, 20) | | | -10 (-22, 6) | | | 4 (-2, 9) | | | 3 (-4, 11) | | |
| Q-Welle | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nein | -83 (-90, -76) | 0.252 | 0.291 | 12 (0, 17) | 0.666 | 0.406 | -14 (-24, 6) | 0.258 | 0.653 | 4 (-2, 10) | 0.603 | 0.915 | 3 (-3, 13) | 0.687 | 0.992 |
| Ja | -86 (-92, -74) | | | 9 (0, 22) | | | -10 (-21, 6) | | | 4 (-2, 10) | | | 4 (-6, 11) | | |
| Q-Wellen-Dauer | | | | | | | | | | | | | | | |
| < 40 ms | -90 (-93, -77) | 0.440 | 0.051 | 9 (-2, 23) | 0.797 | 0.547 | -14 (-21, 10) | 0.643 | 0.096 | 0 (-7, 4) | 0.037 | 0.165 | 3 (-11, 11) | 0.533 | 0.260 |
| ≥ 40 ms | -84 (-91, -74) | | | 10 (0, 21) | | | -10 (-22, 5) | | | 4 (-1, 10) | | | 4 (-4, 11) | | |
| P-Wellenamplitude | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.05 | -80 (-93, -62) | 0.333 | 0.939 | 8 (0, 14) | 0.125 | 0.456 | -0 (-13, 6) | 0.421 | 0.221 | 4 (-2, 9) | 0.814 | 0.091 | 7 (-7, 21) | 0.064 | 0.205 |
| 0.10 | -84 (-90, -75) | | | 9 (0, 20) | | | -12 (-23, 6) | | | 4 (-2, 11) | | | 3 (-3, 11) | | |
| 0.15 | -90 (-93, -81) | | | 15 (4, 26) | | | -22 (-26, 4) | | | 4 (-4, 9) | | | 0 (-12, 10) | | |
| ≥ 0.20 | -88 (-90, -76) | | | 5 (1, 16) | | | -13 (-20, -1) | | | 8 (-4, 11) | | | 12 (2, 21) | | |
| Q-Wellenamplitude (mV) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. Tertil | -87 (-91, -72) | 0.959 | 0.042 | 10 (2, 17) | 0.513 | 0.927 | -12 (-21, 10) | 0.312 | 0.413 | 3 (-2, 6) | 0.053 | 0.656 | 8 (-11, 14) | 0.958 | 0.986 |
| 2. Tertil | -84 (-91, -75) | | | 6 (0, 21) | | | -7 (-14, 5) | | | 2 (-2, 10) | | | 3 (-6, 11) | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|----------------------|----------|------------------------|-------------------|----------|------------------------|-------------------|----------|------------------------|-------------------|----------|------------------------|-------------------|----------|------------------------|
| 3. Tertil | - 86 (- 92, - 70) | | | 13 (1, 23) | | | - 15 (- 25, 3) | | | 7 (3, 12) | | | 2 (- 3, 9) | | |
| PQ-Intervall | | | | | | | | | | | | | | | |
| EKG | NTproBNP | | | LVEF | | | E/e' | | | LVEDD | | | LVESD | | |
| Parameter | %-Änderung | P | P_{int} | %-Änderung | P | P_{int} | %-Änderung | P | P_{int} | %-Änderung | P | P_{int} | %-Änderung | P | P_{int} |
| 1. Tertil | - 85 (- 90, - 74) | | | 6 (0, 17) | | | - 15 (- 24, 0) | | | 4 (- 2, 10) | | | 3 (- 3, 12) | | |
| 2. Tertil | - 86 (- 91, - 75) | 0.878 | 0.477 | 13 (4, 21) | 0.094 | 0.808 | - 8 (- 19, 3) | 0.158 | 0.897 | 4 (- 1, 9) | 0.699 | 0.075 | 3 (- 4, 11) | 0.948 | 0.568 |
| 3. Tertil | - 84 (- 91, - 70) | | | 9 (- 2, 20) | | | - 13 (- 25, 10) | | | 4 (- 2, 11) | | | 5 (- 5, 14) | | |
| QRS-Amplitude | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. Tertil | - 84 (- 90, - 75) | | | 11 (0, 21) | | | - 12 (- 22, 7) | | | 5 (- 2, 13) | | | 5 (- 3, 14) | | |
| 2. Tertil | - 82 (- 92, - 71) | 0.857 | 0.229 | 9 (- 2, 16) | 0.528 | 0.512 | - 14 (- 24, 10) | 0.979 | 0.663 | 4 (- 2, 9) | 0.153 | 0.594 | 3 (- 4, 12) | 0.406 | 0.674 |
| 3. Tertil | - 86 (- 90, - 80) | | | 11 (2, 17) | | | - 7 (- 21, 5) | | | 2 (- 2, 6) | | | 3 (- 9, 10) | | |
| QRS-Breite | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. Tertil | - 83 (- 91, - 76) | | | 12 (2, 21) | | | - 13 (- 23, 5) | | | 4 (- 2, 11) | | | 5 (- 5, 13) | | |
| 2. Tertil | - 86 (- 91, - 70) | 0.320 | 0.254 | 11 (0, 16) | 0.489 | 0.435 | - 19 (- 24, - 5) | 0.005 | 0.739 | 4 (- 2, 8) | 0.569 | 0.123 | 0 (- 3, 8) | 0.244 | 0.132 |
| 3. Tertil | - 83 (- 90, - 71) | | | 6 (- 2, 20) | | | 1 (- 16, 12) | | | 4 (- 2, 9) | | | 5 (- 3, 15) | | |
| QTc-Intervall | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. Tertil | - 85 (- 90, - 74) | | | 7 (0, 16) | | | - 12 (- 27, 5) | | | 4 (0, 10) | | | 7 (- 3, 17) | | |
| 2. Tertil | - 83 (- 89, - 76) | 0.704 | 0.329 | 13 (2, 20) | 0.600 | 0.916 | - 5 (- 18, 7) | 0.190 | 0.803 | 4 (- 2, 11) | 0.211 | 0.333 | 2 (- 7, 11) | 0.100 | 0.633 |
| 3. Tertil | - 87 (- 92, - 72) | | | 10 (0, 22) | | | - 15 (- 23, 4) | | | 2 (- 6, 10) | | | 1 (- 4, 10) | | |
| Sokolow-Lyon-Index | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. Tertil | - 80 (- 88, - 71) | | | 10 (0, 20) | | | - 13 (- 24, 1) | | | 6 (- 1, 13) | | | 6 (- 3, 14) | | |
| 2. Tertil | - 86 (- 92, - 72) | 0.055 | 0.323 | 10 (0, 17) | 0.769 | 0.102 | - 9 (- 22, 12) | 0.232 | 0.245 | 4 (- 2, 9) | 0.009 | 0.822 | 3 (- 3, 14) | 0.093 | 0.756 |
| 3. Tertil | - 86 (- 91, - 80) | | | 10 (2, 22) | | | - 11 (- 22, 4) | | | 2 (- 4, 4) | | | 0 (- 7, 8) | | |
| Herzfrequenz (bpm) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. Tertil | - 86 (- 91, - 81) | | | 4 (- 2, 13) | | | - 12 (- 22, 2) | | | 4 (- 4, 6) | | | 4 (- 5, 15) | | |
| 2. Tertil | - 86 (- 91, - 70) | 0.005 | 0.628 | 14 (6, 22) | 0.001 | 0.571 | - 17 (- 27, 2) | 0.021 | 0.219 | 3 (- 2, 9) | 0.061 | 0.035 | 3 (- 7, 9) | 0.363 | 0.422 |
| 3. Tertil | - 79 (- 88, - 70) | | | 12 (- 2, 20) | | | - 5 (- 20, 12) | | | 8 (- 1, 12) | | | 3 (- 2, 14) | | |

% Veränderung von Ausgang bis Woche 26 als Median (IQR). P: Unterschied vs. EKG-Parameter, P_{int}: Interaktion EKG × Therapie. Abk.: NT-proBNP B-Typ natriuretisches Peptid, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDD/LVESD enddiastolischer/-systolischer Durchmesser, ms Millisekunden, mV Millivolt, STEMI ST-Hebungs-Myokardinfarkt, NSTEMI Non-ST-Hebungs-Myokardinfarkt. Volumen. LVEDV linksventrikuläres enddiastolisches Volumen.