



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

5. Juli 2021

Nationale VersorgungsLeitlinie

Chronische Herzinsuffizienz

Amendment SGLT2-Inhibitoren

3. Auflage, 2019

Version 3 (2021) – Konsultationsfassung

AWMF-Register-Nr.: nvl-006

So geben Sie Ihren Kommentar ab:

Interessierte und Expert*innen können die Konsultationsfassung der Leitlinie kostenfrei herunterladen und bis zum 5. Juli 2021 kommentieren sowie Änderungen und Ergänzungen vorschlagen (per E-Mail an: nvl@azq.de).

Bitte nutzen Sie für Ihre Rückmeldung ausschließlich den Kommentierungsbogen.

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite www.leitlinien.de/herzinsuffizienz zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter www.leitlinien.de enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

ÄNDERUNGSPROTOKOLL

- Version 2, Mai 2020: Einfügung eines Abschnitts zu SGLT2-Inhibitoren
- Version 3, **XX** 2021: Ergänzung des Abschnitts zu SGLT2-Inhibitoren

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage (das vorliegende Dokument);
- Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen;
- Leitlinienreport;
- Patientenleitlinie;
- weitere Materialien wie Patientenblätter und Kurzinformationen.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms www.leitlinien.de/herzinsuffizienz.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Amendment, 3. Auflage. Version 3 – Konsultationsfassung. 2021 [cited: YYYY-MM-DD].
www.leitlinien.de/herzinsuffizienz.

Internet: www.leitlinien.de, www.awmf.org

Besonderer Hinweis:

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Informationen zum Amendment


Amendment zur 3. Auflage; Juni 2021

Dieses Amendment wird in die bestehende Leitlinie NVL Chronische Herzinsuffizienz, 3. Auflage eingefügt: im Kapitel 6.2 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF); nach 6.2.1. Empfohlene Basismedikation, vor 6.2.3 Empfohlene Medikamente für ausgewählte Patientengruppen. Die bisherige Empfehlung 6-16 zu Sacubitril/Valsartan entfällt.

Die anderen Bestandteile der NVL Chronische Herzinsuffizienz, Auflage 3, Version 2 wurden nicht verändert; daher ist lediglich das Amendment Gegenstand der aktuellen öffentlichen Konsultation.

Die vollständige Leitlinie ist abrufbar unter www.leitlinien.de/herzinsuffizienz.

6.2.2 Therapieintensivierung bei fortbestehender Symptomatik unter Basistherapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-16</p> <p>Patient*innen mit HF_{rEF}, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder Angiotensinrezeptorblocker), einem Betarezeptorenblocker und einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, soll im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit einem SGLT2-Inhibitor (unabhängig vom Diabetes-Status) oder • mit Sacubitril/Valsartan (im Austausch mit dem ACE-Hemmer/Angiotensinrezeptorblocker) <p>empfohlen werden.</p> <p>Über die Intensivierung der Therapie und die Wahl des Medikaments soll nach klinischen Gesichtspunkten (Komorbiditäten, Nebenwirkungsprofil, Erfahrung der Behandelnden) entschieden werden.</p>	

Evidenzbasis

Für Sacubitril/Valsartan wurde für die 2. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz eine systematische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitraum 2016). Für das Amendment zur 3. Auflage wurde nicht erneut systematisch recherchiert, da die in der 2. Auflage identifizierte Evidenz als weiterhin ausreichend für die Empfehlungsbegründung angesehen wird und seitdem vor allem klinische Erfahrungen hinzugekommen sind.

Für die SGLT2-Inhibitoren wurde im Studienregister clinicaltrials.gov strukturiert nach abgeschlossenen und laufenden Studien gesucht. Zwei Studien, die patientenrelevante Endpunkte erhoben, wurden extrahiert und bewertet. Zudem wurden die Ergebnisse der systematischen Recherche zu SGLT2-Inhibitoren der NVL Typ-2-Diabetes einbezogen.

Evidenzbeschreibung

Effektivität SGLT2-Inhibitoren

In Studien bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes und komorbider kardiovaskulärer Erkrankung wurden unter SGLT2-Inhibitoren positive Effekte auf kardiale und renale Endpunkte beobachtet (u. a. Reduktion der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität, weniger Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, verringerte Dialysepflicht) [1–5]. Daher werden SGLT2-Inhibitoren in der NVL Typ-2-Diabetes für Patient*innen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung empfohlen und für Patient*innen mit erhöhtem kardialen bzw. renalen Risiko diskutiert [6].

Für Patient*innen mit Herzinsuffizienz *ohne* komorbiden Typ-2-Diabetes liegen zu klinisch bedeutsamen Endpunkten bisher Daten aus zwei randomisierten Studien mit niedrigem Verzerrungsrisiko (Risk of Bias-Bewertung siehe Evidenztabellen im Leitlinienreport) vor:

In der DAPA-HF-Studie wurden 4 744 Patient*innen mit LVEF \leq 40% und NYHA II-IV zu 10 mg Dapagliflozin oder Placebo randomisiert. 2 607 (55%) hatten keinen Typ-2-Diabetes (HbA1C $<$ 6,5); bei 37% (n = 1 750) lag der HbA1C \geq 5,7% und bei 18% (n = 857) im Normalbereich ($<$ 5,7%). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 18 Monaten wurde der primäre kombinierte Endpunkt – kardiovaskuläre Todesfälle, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Notaufnahme-Besuch wegen Herzinsuffizienz – in der Gesamtpopulation mit 16,3% vs. 21,2% erreicht (HR 0,74 (95% KI 0,65; 0,85); ARR: 4,9%). In der Subgruppe der Patient*innen ohne Typ-2-Diabetes war der Effekt mit 13,2% vs. 17,7% (HR 0,73 (95% KI 0,60; 0,88); ARR 4,5%) konsistent [7]. Die Gesamtmortalität wurde bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes (13,3% vs. 16,7%; HR 0,73 (95% KI 0,63; 0,97)), nicht jedoch bei Patient*innen ohne Typ-2-Diabetes signifikant reduziert (10,2% vs. 11,6%, HR 0,88 (95% KI 0,70; 1,12)) [8].

In der EMPEROR-reduced-Studie wurden insgesamt 3 730 Patient*innen mit LVEF \leq 40% und NYHA II-IV zu 10 mg Empagliflozin oder Placebo randomisiert. 1 856 (49,8%) hatten keinen Typ-2-Diabetes (HbA1C $<$ 6,5); bei 34% (n = 1 268) lag der HbA1C \geq 5,7% und bei 16% (n = 606) im Normalbereich ($<$ 5,7%). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 16 Monaten wurde der primäre kombinierte Endpunkt – Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – in der Gesamtpopulation mit 19,4% vs. 24,7% erreicht (HR 0,75 (95% KI 0,65; 0,86); ARR 5,3%). In der Subgruppe der Patient*innen ohne Typ-2-Diabetes war der Effekt mit 17,2% vs. 21,0% (HR 0,78 (95% KI 0,64; 0,97); ARR 3,8%) konsistent. Die Gesamtmortalität wurde nicht signifikant reduziert (13,4% vs. 14,2%; HR 0,92 (95% KI 0,77; 1,10)) [9].

Die Ergebnisse der beiden Studien waren bezüglich patientenrelevanter Endpunkte konsistent, so dass die Leitliniengruppe von einem Klasseneffekt ausgeht. In einer Metaanalyse beider Studien erreichten die Einzelkomponenten des Komposit-Endpunktes (kardiovaskuläre Mortalität, Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen) sowie die Gesamtmortalität in der Gesamtgruppe statistische Signifikanz [10].

In Europa, der größten Subgruppe, zeigten sich keine signifikanten Vorteile für Empagliflozin bezüglich des primären Endpunktes. Die anderen Länder, in denen die Studie durchgeführt wurde, scheinen aber nach Einschätzung der Leitliniengruppe mit den europäischen Gesundheitssystemen vergleichbar.

Effektivität ARNI

In der Zulassungsstudie PARADIGM-HF wurde der Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI) mit dem ACE-Hemmer Enalapril verglichen. Die Studie schloss über 8 000 Patient*innen mit LVEF < 40% (später geändert auf < 35%) und vorwiegend NYHA-Klasse II ein, die trotz mindestens vierwöchiger leitliniengerechter Vorbehandlung u. a. mit ACE-Hemmern oder ARB symptomatisch waren. Der primäre Komposit-Endpunkt – Tod durch kardiovaskuläre Ursachen oder herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung – wurde nach median 27 Monaten Nachbeobachtungszeit mit 21,8% unter Sacubitril/Valsartan gegenüber 26,5% unter Enalapril signifikant verbessert (HR 0,80 (95% KI 0,73; 0,87); $p < 0,001$, ARR 4,7%, NNT 22), zudem ergaben sich signifikante Vorteile bezüglich Gesamtmortalität (ARR 2,8%, NNT 36), kardiovaskulärer Mortalität und herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen [11].

Das Verzerrungsrisiko der Studie wird überwiegend als niedrig eingeschätzt (siehe Evidenztabelle im Leitlinienreport). Limitierend sind die strengen Ausschlusskriterien (z. B. verringerte GFR, erhöhte Serumkaliumspiegel, Nicht-Toleranz von ACE-Hemmern oder ARB). Zum anderen wurden während einer Run-in-Phase, bei der alle Teilnehmer nacheinander erst Enalapril und dann Sacubitril/Valsartan erhielten, Patient*innen mit relevanten Nebenwirkungen (12%) ausgeschlossen. Das Studiendesign führt daher zu einer möglichen Unterschätzung von Nebenwirkungen in beiden Armen und begünstigt zum anderen vermutlich bessere Ergebnisse als bei Patient*innen in der täglichen Praxis.

ARNI als Initialtherapie nach akuter Dekompensation von Patient*innen mit HFrEF ($n = 881$) führten im Vergleich zu Enalapril zu einer signifikant stärkeren Absenkung von NT-proBNP innerhalb der ersten 8 Wochen (-46,7% vs. -25,3%, $p < 0,001$). Klinische Outcomes wurden nur exploratorisch erhoben; aufgrund der mangelnden statistischen Power (geringe Eventanzahl) kann keine diesbezügliche Aussage abgeleitet werden. Die Leitliniengruppe schätzt die Evidenz daher als nicht überzeugend genug ein, um eine Empfehlung zur Initialtherapie auszusprechen [12].

Sicherheit

Sicherheit SGLT2-Inhibitoren

In beiden Studien traten in der Gesamtgruppe schwere unerwünschte Effekte nicht signifikant häufiger unter SGLT2-Inhibitoren auf als unter Placebo. Wenige Fälle von diabetischer Ketoazidose und schwerer Hypoglykämie betrafen ausschließlich Patient*innen mit Typ-2-Diabetes [7,13]. Die Inzidenz von Volumenmangel, unerwünschten renalen Ereignissen, Frakturen und Amputationen der unteren Extremitäten war in beiden Studien zwischen SGLT2-Inhibitor- und Placebogruppe statistisch ausgeglichen; numerisch häufiger kam es bei Patient*innen ohne Typ-2-Diabetes zu Volumenmangel (Dapagliflozin 6,1% vs. 7,3%; Empagliflozin 11,1% vs. 9,1%) und Frakturen (Dapagliflozin 1,9% vs. 2,1%; Empagliflozin n.b.). Eine verschlechterte Nierenfunktion (renalere Komposit-Endpunkt) war unter SGLT2-Inhibitoren seltener (Dapagliflozin 1,2% vs. 1,6%; Empagliflozin 1,6% vs. 3,1% [7,14,15]). Genitale Infektionen kommen unter SGLT2-Inhibitoren häufiger vor als unter Placebo: In der Emperor-reduced-Studie betrug die Rate 1,7% vs. 0,6% [7]; zu Dapagliflozin liegen aus der DAPA-HF-Studie keine Daten vor; in der DECLARE-TIMI-98-Studie traten bei 0,9% vs. 0,1% der Teilnehmenden Genitalinfektionen auf (HR 8,36 (95% KI 4,19; 16,68)) [3].

Daten zur Langzeitsicherheit von SGLT2-Inhibitoren bei Patient*innen ohne Typ-2-Diabetes liegen bislang nicht vor. Zur Verträglichkeit von SGLT2-Inhibitoren bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz ohne Typ-2-Diabetes über längere Frist und in einer Alltagspopulation lassen sich auf Grundlage der vorliegenden Daten keine Aussagen treffen. Die Leitliniengruppe äußert vor allem Bedenken bezüglich einer möglichen Verstärkung von Inkontinenz, urogenitalen und in deren Folge aufsteigenden Infektionen, Dehydratation, Volumenmangel, Hypotonie, normoglykämischen Ketoazidosen und daraus resultierenden Stürzen und Frakturen, insbesondere bei älteren bzw. multimorbiden Patient*innen. Sie sieht daher die Notwendigkeit eines individuellen Medikamenten-Monitorings. Da es sich um eine Add-on-Therapie handelt und die meisten Patient*innen zusätzlich zur Herzinsuffizienz-Medikation noch Medikamente aufgrund von Komorbidität erhalten, besteht zudem eine erhöhte Gefahr von Wechselwirkungen.

Sicherheit ARNI

Unter Enalapril kam es in der PARADIGM-HF-Studie häufiger zu Hyperkaliämien (Serumkaliumspiegel > 6,0 mmol/l), erhöhten Serumkreatininspiegeln ($\geq 2,5$ mg/dl) und Husten (jeweils $p < 0,05$, NNH 76, 83 bzw. 33) [11]. Das Hypotonierisiko war insgesamt signifikant erhöht unter Sacubitril/Valsartan (24,43% vs. 18,59%, RR 1,31 (95% KI 1,21; 1,43); $p < 0,001$, NNH 17) [16]. Milde und moderate Hypotonien kamen unter Sacubitril/Valsartan häufiger vor, wohingegen schwere Hypotonien eher unter Enalapril auftraten, jedoch jeweils ohne statistische Signifikanz [17]. Statistisch signifikante Nachteile von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril zeigten sich bezüglich der insgesamt aber seltenen (< 2%) Nebenwirkungen Orthostasesyndrom, orthostatischer Schwindel und Stürze [16]. In der Versorgungspraxis stellt nach Erfahrung der Leitliniengruppe das Auftreten symptomatischer Hypotonien ein Problem dar, vor allem in der Einstellungsphase.

Angioödem traten in der Zulassungsstudie häufiger auf als unter Enalapril (RR adjudiziert 1,88, n.s.) [16]. Kontraindiziert ist Sacubitril/Valsartan bei Patient*innen mit anamnestisch bekanntem Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB. Aufgrund des erhöhten Angioödem-Risikos darf eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden [18].

Zur Langzeitverträglichkeit von Sacubitril/Valsartan lassen sich auf Grundlage der vorliegenden Daten keine Aussagen treffen. So bestehen Bedenken zum Einfluss von Neprilysin-Inhibitoren auf den Abbau von Beta-Amyloid-Peptid in der Retina und im Gehirn, auch wenn eine kleine Studie eher für die zerebrale Sicherheit von Sacubitril/Valsartan spricht [19]. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat daher dem Hersteller auferlegt, die Wirkung von Sacubitril/Valsartan auf kognitive Funktionen bei Patient*innen mit HFpEF zu untersuchen [20].

Auch bei ARNI handelt es sich nicht um den bloßen Austausch eines Medikaments (ACE-Hemmer durch Valsartan), sondern um eine Add-on-Therapie (+ Nephrylysin-Inhibitor). Daher besteht ebenfalls eine erhöhte Gefahr von Wechselwirkungen.

Aufgrund der Wirkungsweise von ARNI wird unter Therapie mit Sacubitril/Valsartan der Abbau von BNP gehemmt. Daher verlieren die BNP-Plasmaspiegel ihre diagnostische und prognostische Aussagekraft (nicht aber die Plasmaspiegel von NT-proBNP).

Limitationen

Eine wesentliche Limitation der Evidenz betrifft die externe Validität (Direktheit). Die Mehrzahl der ambulant versorgten Patient*innen ist älter, multimorbide und umfasst viele Frauen – Populationsmerkmale, die in den der Empfehlung zugrundeliegenden Studien zu Sacubitril/Valsartan und SGLT2-Inhibitoren ausgeschlossen bzw. unterrepräsentiert waren. Die Population aller drei Studien ist somit – wie bei den meisten Herzinsuffizienz-Studien – nicht repräsentativ für Patient*innen in der Praxis. Daher sind Aussagen zur Effektivität und Sicherheit bei diesen Patient*innen nur eingeschränkt möglich, wenn auch für Sacubitril/Valsartan nunmehr einige Jahre Erfahrungen aus der Versorgungspraxis vorliegen für SGLT2-Inhibitoren zusätzlich Studiendaten sowie klinische Erfahrungen bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes existieren.

Die PARADIGM-HF-Studie wird zudem aufgrund ihres Designs kritisiert: Nach einer Run-in-Phase, während der alle Teilnehmenden nacheinander erst Enalapril und dann Sacubitril/Valsartan erhielten, wurden Patient*innen mit relevanten Nebenwirkungen (12%) ausgeschlossen. Dies führt zu einer möglichen Unterschätzung von Nebenwirkungen in beiden Armen und begünstigt zum anderen vermutlich bessere Ergebnisse als bei Patient*innen in der täglichen Praxis.

Erwägungen zur Wahl des Wirkstoffs

Da die beiden Wirkstoffgruppen als Mittel der Therapieintensivierung bei fortbestehender Symptomatik und Basistherapie bislang nicht miteinander verglichen wurden, stehen bei der Wahl des Wirkstoffs klinische Erwägungen im Vordergrund: Bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und komorbidem Typ-2-Diabetes sowie bei chronischer Nierenerkrankung liegen zwei Indikationen für SGLT2-Inhibitoren vor; in diesen Fällen ist ein SGLT-2-Inhibitor aus Sicht der Leitliniengruppe die erste Wahl (vgl. auch NVL Typ-2-Diabetes [6]). Ein weiteres Kriterium stellt das Nebenwirkungsprofil dar und damit verbunden auch die Erfahrung der Behandelnden mit der jeweiligen Substanz.

Sowohl in der DAPA-HF-Studie, als auch in der EMPEROR-reduced-Studie hatte die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren positive Effekte auf die Diuretika-Therapie: Bei mehr Patient*innen konnte die Diuretikadosis im Verlauf reduziert werden, und bei weniger Patient*innen wurde sie erhöht [21,22].

Prinzipiell handelt es sich bei der Therapieeskalation um eine Situation, in der eine enge Abstimmung zwischen Hausarzt*ärztin und Kardiologe*in erfolgen soll (siehe Kapitel [Versorgungskoordination](#)). Bezüglich einer Kombination von SGLT2-Inhibitoren und ARNI siehe Empfehlung 6-17.


Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Evidenzqualität für den prognostischen Nutzen einer Add-on-Therapie bei persistierender Symptomatik wegen der eingeschränkten Direktheit insgesamt als moderat ein. Insbesondere, wenn trotz leitliniengerechter Basistherapie die Symptomatik fortbesteht, sieht die Leitliniengruppe Handlungsbedarf. Dieser begründet in Verbindung mit der Evidenzqualität und dem Effekt auf „harte“ Endpunkte wie Mortalität die Empfehlungsstärke. Da die zur Verfügung stehenden Wirkstoffe bislang nicht miteinander verglichen wurden, lässt sich nicht abschätzen, ob alle Optionen gleichwertig sind und welche Patient*innen von welchem Medikament am ehesten profitieren. Deshalb spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für das Prinzip der Therapieeskalation aus und verweist darauf, dass die individuell geeignete Wirkstoffwahl von der persönlichen Situation der Patient*innen und der klinischen Beurteilung abhängt.

Die Mitglieder der Leitliniengruppe bewerteten die Belastbarkeit der Evidenz und die daraus resultierende Empfehlungsstärke unterschiedlich. Mehrheitlich wurde eine starke Empfehlung als angemessen betrachtet; dies begründet sich insbesondere aus der Konsistenz der Ergebnisse, der Relevanz der Effekte wie auch der verbesserten Endpunkte sowie der konservativen Einordnung in die Therapiekaskade bei Herzinsuffizienz, nämlich erst *nach* Ausschöpfung der leitliniengerechten Basistherapie und fortbestehender Symptomatik. Einige Mitglieder der Leitliniengruppe sehen die Aussagekraft der Evidenz aber eingeschränkt durch die fehlende Direktheit und Unsicherheit bezüglich der Effekte auf einige untersuchte Subgruppen. Dies betrifft beispielsweise Frauen, multimorbide Menschen sowie den besonderen Stellenwert von Genitalinfektionen oder Volumendepletion (Sturzneigung) bei älteren Patient*innen. Sie halten daher einen abgeschwächten Empfehlungsgrad („sollte“) für angebracht, akzeptieren aber die mehrheitliche Entscheidung einer starken Empfehlung.

Ausdrücklich weist die Leitliniengruppe darauf hin, dass insbesondere durch Multimorbidität stark eingeschränkte Patient*innen vermutlich keinen prognostisch relevanten Nutzen zu erwarten haben. In diesem Zusammenhang siehe auch die Empfehlungen zu [Komorbidität](#) und [Multimorbidität](#) sowie die [S3-Leitlinie Multimedikation](#).

Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Amendments ist Empagliflozin in dieser Indikation nicht zugelassen (Stand: Mai 2021, [Off-Label-Hinweis](#)).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-17 Wenn Patient*innen trotz Therapieintensivierung mit Sacubitril/Valsartan oder SGLT2-Inhibitoren symptomatisch bleiben, kann additiv auch der andere Wirkstoff/die andere Wirkstoffkombination angeboten werden.</p>	

Versorgungsproblem

Seit Einführung von Sacubitril/Valsartan erhalten zunehmend mehr Patient*innen in der Versorgungspraxis diese Wirkstoffkombination, insbesondere wenn sie aufgrund von Dekompensationen stationär behandelt werden mussten. Damit ist die Frage einer weiteren Therapieintensivierung mit SGLT2-Inhibitoren von praktischer Relevanz. Aber auch der umgekehrte Fall einer weiteren Therapieintensivierung mit Sacubitril/Valsartan bei bereits bestehenden Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren ist in der Praxis ein realistisches Szenario, insbesondere bei Patient*innen mit Diabetes mellitus.

Evidenzbasis

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar, da für Sacubitril/Valsartan als Add-on keine Daten und für SGLT2-Inhibitoren als Add-on nur wenige Daten vorliegen. Bei der zitierten Literatur handelt es sich um Subanalysen zu den in der strukturierten Suche im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten Studien.

Evidenzbeschreibung

Die Patient*innen in beiden Studien zu SGLT2-Inhibitoren erhielten größtenteils eine leitliniengerechte Basistherapie (RAAS-Hemmer, Betarezeptorenblocker, MRA) sowie meist auch Diuretika. Der Anteil der mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patient*innen lag in DAPA-HF bei 11%; in EMPEROR-reduced bei ca. 20%. In einer Subanalyse der EMPEROR-reduced-Studie zeigte sich kein Unterschied der Effektivität bezüglich des primären Komposit-Endpunktes bei Patient*innen mit und ohne Vorbehandlung mit Sacubitril/Valsartan, wobei die Aussagekraft aufgrund der ungleich großen und auch bezüglich der Baseline-Charakteristika nicht ausgewogenen Vergleichsgruppen eingeschränkt ist [14].

Für den umgekehrten Fall – zusätzliche Behandlung mit Sacubitril/Valsartan bei bereits bestehender Therapie mit SGLT2-Inhibitoren – wurden keine Studiendaten identifiziert. In der PARADIGM-HF-Studie hatten zwar 45% der Teilnehmenden einen komorbiden Diabetes mellitus; keiner von ihnen wurde jedoch mit einem zu dieser Zeit noch nicht zugelassenen SGLT2-Inhibitor behandelt [23].

Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Qualität der vorliegenden Evidenz als sehr schwach ein. Dennoch sieht sie erste Hinweise aus DAPA-HF und EMPEROR-reduced, dass SGLT2-Inhibitoren und ARNI auch additiv vertragen werden. Eine nicht ausreichend gepowerte Subgruppenanalyse liefert auch erste Hinweise auf prognostische Vorteile. Eine Indikation zur additiven Gabe sieht sie aufgrund der bislang unzureichenden Daten insbesondere dann, wenn trotz leitliniengerechter Basistherapie sowie entweder einem SGLT2-Inhibitor oder einem ARNI weiterhin relevante Symptomatik und damit weiterer Handlungsbedarf besteht.

Bei der Entscheidung für oder gegen eine weitere Therapieeskalation gilt es die allgemeinen Empfehlungen für ko- oder multimorbide Patient*innen zu bedenken (siehe Kapitel [Komorbidität](#) und Kapitel [Multimorbidität](#)). Zudem „sollten“ in dieser Situation auch kardiochirurgische Maßnahmen (mechanische Kreislaufunterstützung, Herztransplantation) „in Betracht gezogen werden“, „bevor irreversible Endorganschädigungen aufgetreten sind“ (vgl. Empfehlungen 7-20 und 7-21 sowie [Tabelle 22](#), Kapitel [Invasive Therapie](#)).

Patient*innen mit chronischer Nierenfunktionsstörung

Dapagliflozin ist – analog zu den entsprechenden Einschlusskriterien in der DAPA-HF-Studie – bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zugelassen; bei Patient*innen mit Diabetes mellitus ohne Herzinsuffizienz ist die Zulassung zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Amendments abweichend auf eine $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eingeschränkt [24].

Empagliflozin ist bei Patient*innen mit Diabetes mellitus und einer $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zugelassen [25]. In die EMPEROR-reduced-Studie waren Patient*innen mit Herzinsuffizienz mit einer $eGFR \geq 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eingeschlossen; für die Indikation Herzinsuffizienz ist Empagliflozin bisher nicht zugelassen.

Eine Erweiterung der Zulassung auf Patient*innen mit einer mittel- bis hochgradig eingeschränkten $eGFR$ wird für beide Wirkstoffe erwartet. Bis dahin erscheint aus Sicht der Leitliniengruppe bei chronischer Nierenfunktionsstörung die Anwendung der SGLT2-Inhibitoren gemäß den genannten $eGFR$ -Einschlusskriterien gerechtfertigt, da der renale und kardiale Benefit auch für diese Patient*innen konsistent war (CAVE: [Off-Label-Use](#)) [15,26].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-18 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung mit $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sollte Sacubitril/Valsartan nicht empfohlen werden.	↓↓

Patienten mit $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ waren aus der Zulassungsstudie ausgeschlossen; dennoch ist Sacubitril/Valsartan formell auch für diese Patienten zugelassen. Die systemische Exposition von Sacubitrilat, dem aktiven Metaboliten von Sacubitril, ist bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz erhöht [18,27]. Wenn Patienten mit einer $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ behandelt werden, soll dies laut Fachinformation „mit Vorsicht“ erfolgen. Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen wird von einer Anwendung abgeraten [18]. Sacubitril/Valsartan kann die Nierenfunktion (weiter) vermindern; laut Fachinformation soll bei klinisch bedeutsamer Abnahme eine schrittweise Dosisreduktion in Betracht gezogen werden [18].

Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung hatten in der Zulassungsstudie ein erhöhtes Hypotonie-Risiko. [18]

Chronische Nierenerkrankungen führen zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel natriuretischer Peptide, die durch die Akkumulation von Sacubitril/Valsartan bzw. Sacubitrilat weiter gesteigert wird. Die klinische Bedeutung dieses Umstandes ist unklar.

Es existieren bislang nur wenig klinische Erfahrung mit der Therapie mit Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen. Die Leitliniengruppe plädiert daher aus Sicherheitsgründen mehrheitlich für eine abgeschwächte Negativ-Empfehlung bei dieser Gruppe. In Ausnahmefällen, insbesondere bei einer $eGFR$ nahe $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ist eine vorsichtige Anwendung in Absprache mit dem behandelnden Nephrologen zu diskutieren (siehe auch Kapitel 8.1 Nierenerkrankungen).

Der ausgegraute Abschnitt ist unverändert zur Auflage 3, Version 1 und 2. Er wird hier lediglich wegen des inhaltlichen Zusammenhangs mit aufgeführt, ist aber nicht Gegenstand der Konsultation.

Literatur

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378978>.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7):644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28605608>.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 380(4):347–357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415602>.
4. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24):2295–306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30990260>.
5. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393(10166):31–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30424892>.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes - Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021 [cited: 2021-03-25]. DOI: 10.6101/AZQ/000475. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000475>.
7. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31535829>.
8. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA* 2020; 323(14):1353–1368. DOI: 10.1001/jama.2020.1906. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32219386>.
9. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1413–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32865377>.
10. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396(10254):819–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32877652>.
11. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176015>.
12. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019; 380(6):539–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415601>.
13. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143(4):337–49. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33175585>.
14. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: The EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021; 42(6):671–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa968. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33459776>.
15. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143(4):310–21. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33095032>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sacubitril/Valsartan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A15-60. Version: 1.0. 2016 (IQWiG-Berichte; 379) [cited: 2019-10-01]. http://www.iqwig.de/download/A15-60_Sacubitril-Valsartan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sacubitril/Valsartan (Entresto®) Modul 4 A. Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. 2015 [cited: 2019-10-01]. http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1312/2015-12-21_Modul4A_Sacubitril-Valsartan.pdf.
18. Novartis Pharma, Rote Liste/Fachinfo-Service. Entresto® Filmtabletten. Fachinformation. 2016 [cited: 2017-02-22]. <http://www.fachinfo.de>.
19. Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST. Valsartan/Sacubitril for Heart Failure: Reconciling Disparities Between Preclinical and Clinical Investigations. *JAMA* 2016; 315(1):25–6. DOI: 10.1001/jama.2015.17632. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26641736>.
20. Food and Drug Administration (FDA). Entresto Label and Approval History. 2015 [cited: 2019-10-01]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2015/207620Orig1s000ltr.pdf.
21. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation* 2020; 142(11):1040–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047077. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32673497>.
22. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143(4):326–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33081531>.
23. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: A post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(5):333–40. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30087-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28330649>.
24. European Medicines Agency (EMA). Forxiga. dapagliflozin. product information. 17/03/2021 Forxiga - EMEA/H/C/002322 - IG/1335/G. 2021 [cited: 2021-03-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_de.pdf.

25. European Medicines Agency (EMA). Jardiance. empagliflozin. product information. 22/04/2020 Jardiance - EMEA/H/C/002677 - IB/0050/G. 2020 [cited: 2020-06-03]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf.
26. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation* 2021; 143(4):298–309. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33040613>.
27. Food and Drug Administration (FDA). Entresto. Clinical Pharmacology Review. 2014 [cited: 2018-09-06]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207620Orig1s000ClinPharmR.pdf.