



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-150
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Der Einfluss von Empagliflozin auf Energiemetabolismus, Struktur und Funktion des Herzens bei Patienten mit Herzinsuffizienz: Die randomisiert kontrollierte EMPA-VISION Studie

Dr. Moritz Hundertmark und Prof. Dr. Stefan Neubauer, Oxford, UK

Hintergrund

Störungen des myokardialen Energiestoffwechsels sind bei allen HF-Phänotypen, unabhängig der zugrundeliegenden Ursache für die Herzschwäche, nachweisbar. Das Herz hat, bezogen auf das Organgewicht, den höchsten Energiebedarf aller Organe und benötigt für die kontinuierliche Blutauswurf ca. 6Kg Adenosintriphosphat (ATP) pro Tag. Da Kardiomyozyten wenig Speichermöglichkeiten für Energie haben, besteht nahezu ein Drittel der Zellen aus Mitochondrien in denen kontinuierlich Energie, unter Verbrauch von Sauerstoff, produziert wird. Da das intrazelluläre ATP nach etwa 6-8 Herzschlägen aufgebraucht ist, muss das Herz ein Puffersystem in Form von Phosphokreatin (PCr) nutzen welches kontinuierlich hoch-energetische Phosphatgruppen via des Kreatinkinasystems, an die kontraktile Elemente der Kardiomyozyten liefert. PCr und ATP lassen sich mittels Magnetresonanzspektroskopie (MRS) in-vivo in Herzen der Patient*Innen bestimmen.

Natrium-Glukose-Co-Transporter-2-Inhibitoren (SGLT2i) haben sich zu einer wegweisenden Behandlungsmethode für Patienten mit Herzinsuffizienz (HF) entwickelt, unabhängig von der zugrundeliegenden reduzierten (HFrEF) oder erhaltenen Auswurfraction (HFpEF). Wie die Medikation Ihre positiven Effekte bei Patient*Innen mit HF ausüben, ist jedoch weiterhin nicht bekannt.

Auf Basis unterschiedlicher Tiermodelle wurde vermutet, dass SGLT2i die Energieproduktion und die Nutzung von Stoffwechsel Metaboliten im Herzen verbessern könnten. Dies obliegt der Beobachtung, dass sich bei Patient*Innen welche mit SGLT2i behandelt werden, eine geringe Hyperketonämie im Blutstrom nachweisen lässt und Ketonkörper eine gehaltvolle Energiequelle für schwache Herzen bieten deren Verwertung einen geringeren Bedarf an Sauerstoff verursacht.

Ziel

In der randomisiert-kontrollierten Studie (EMPA-VISION, Clinicaltrials Registrierung NCT03332212) wollten wir daher untersuchen ob die Behandlung mit Empagliflozin zu Veränderungen des myokardialen Energiestoffwechsels, Metaboliten im Serum und/oder der kardio-respiratorischen Fitness führt, da alle diese Outcomes von kontinuierlicher Versorgung mit Energie abhängen.

Methoden

EMPA-VISION war eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, mechanistische Studie, in die 72 symptomatische Patienten mit chronischer HFrEF (n=36; LVEF≤40 %; NYHA≥II, NT-proBNP≥125 pg/mL) und HFpEF (n=36; LVEF≥50%; NYHA≥II, NT-proBNP≥125 pg/mL) aufgenommen wurden. Die Patient*Innen wurden in die jeweiligen Kohorten (HFrEF vs. HFpEF) stratifiziert und nach dem Zufallsprinzip 12 Wochen lang einmal täglich Empagliflozin 10 mg [n=35 (17 HFrEF, 18 HFpEF)] oder Placebo [n=37 (19 HFrEF, 18 HFpEF)] behandelt. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des kardialen Phosphokreatin zu Adenosintriphosphat-Verhältnisses (PCr/ATP) vom Ausgangswert bis zur 12. Woche, welche wir in den schlagenden Herzen der Patient*Innen mittels Phosphor-MRS (31P-MRS) in Ruhe und während Dobutamin-Belastung (65 % der altersmaximalen Herzfrequenz) bestimmten. Mittels Massenspektrometrie wurden 19 Metabolite die



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-150
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

im zellulären Energiestoffwechsel sowie der Utilisation von Ketonkörpern von Relevanz sind vor Beginn und nach der Behandlung mit Empagliflozin ausgewertet. Weitere explorative Endpunkte wurden untersucht.

Ergebnisse

Die Behandlung mit Empagliflozin veränderte die kardiale Energetik (PCr/ATP) in Ruhe bei HFrEF [bereinigte mittlere Behandlungsdifferenz (Empagliflozin - Placebo) -0,25; 95 % Konfidenzintervall (KI): -0,58-0,09; $p=0,14$] oder HFpEF [bereinigte mittlere Behandlungsdifferenz -0,16, 95 % KI: -0,60-0,29; $p=0,47$] nicht. Ebenso gab es keine Veränderungen der kardialen Energetik während der Dobutamin Belastung bei HFrEF (bereinigte mittlere Behandlungsdifferenz -0,13; 95 % KI: -0,35-0,09; $p=0,23$) oder HFpEF (bereinigte mittlere Behandlungsdifferenz -0,22; 95 % KI: -0,66-0,23; $p=0,32$). Es wurden keine Veränderungen in Serum Metaboliten oder in den Spiegeln der zirkulierenden Ketonkörper beobachtet. Interessanterweise führte die Behandlung mit Empagliflozin, insbesondere in der HFrEF Gruppe, zu einer Reduktion von Markern myokardialer Fibrose (gemessen via ShMOLLI-T1), sodass spekuliert werden kann, ob Empagliflozin potentiell via „reverse remodeling“ benefizient wirkt.

Schlussfolgerung/Fazit

Bei Patienten mit HFrEF oder HFpEF führte die Behandlung mit Empagliflozin 10 mg einmal täglich über 12 Wochen im Vergleich zu Placebo weder zu einer Verbesserung der kardialen Energiebilanz noch zu einer Veränderung der zirkulierenden Serummetaboliten, die mit dem Energiestoffwechsel in Verbindung stehen. Auf der Grundlage unserer Ergebnisse ist es unwahrscheinlich, dass die Verbesserung des kardialen Energiestoffwechsels die positiven Effekte von SGLT2i bei HF vermittelt.

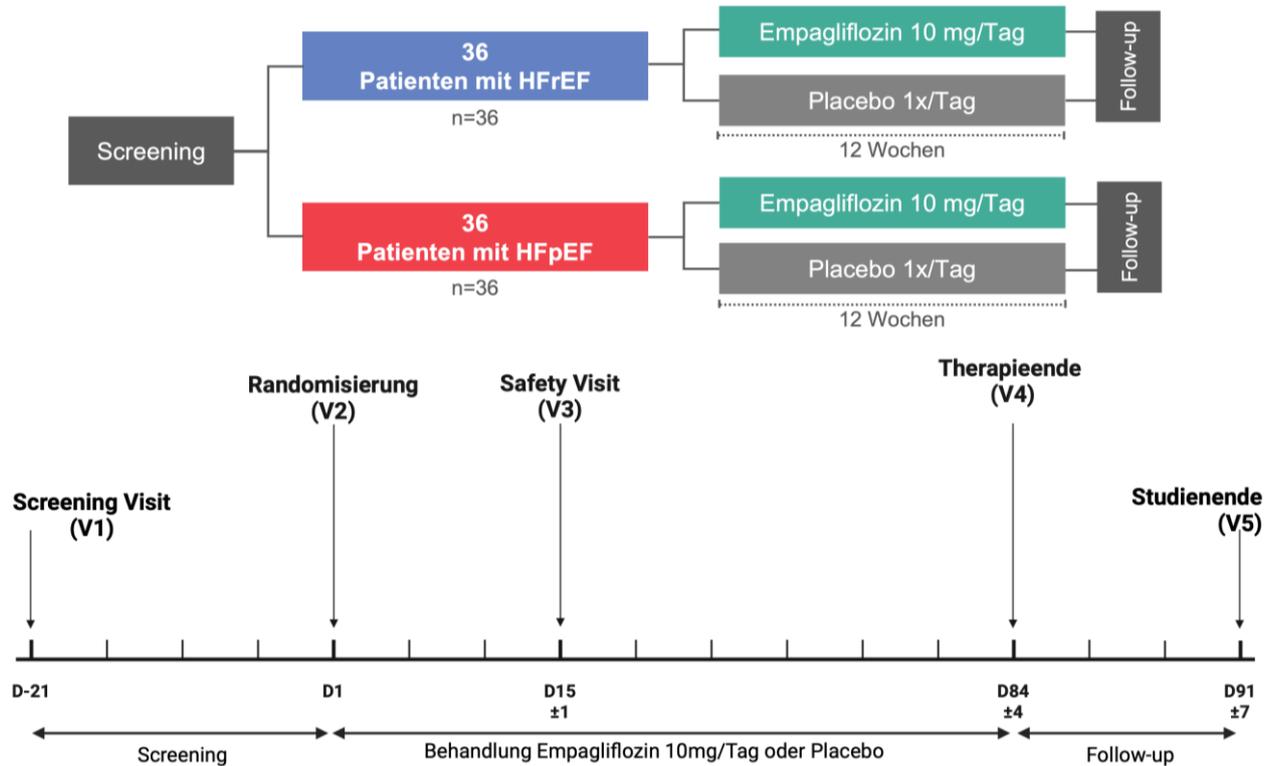


Abb. 1: Obere Zeile: Schematische Darstellung der Struktur des EMPA-VISION Trials. Patient*Innen die für den Einschluss geeignet erschienen, wurden im Rahmen eines Screening Visits („Screening“) echokardiographisch und laborchemisch untersucht. Bei Eignung für die Studie und Erfüllung der Einschlusskriterien, erfolgte der Einschluss in die entsprechende Gruppe (je nach Grunderkrankung HFrEF oder HFpEF) sowie die Randomisierung zu einer Therapie (Empagliflozin 10mg/Tag oder Placebo). Vor Beginn und nach Ende der 12-wöchigen Therapie erfolgte die Untersuchung mittels MRT/MRS, Spiroergometrie (CPET) sowie Abnahme von Serumproben zur metabolischen Untersuchung.

Untere Zeile: Übersicht der Study Visits im Rahmen der EMPA-VISION Studie. Nach dem Screening Visit (V1) bestand für 21 Tage die Möglichkeit der Randomisierung. Diese erfolgte im Rahmen des Baseline Visits (V2) wo vor Einleitung der zufällig gewählten Therapie, die Untersuchungen durchgeführt werden. An Tag 15 (+/- 1 Tag) erfolgte ein Study Visit zur Sicherstellung der Therapietreue sowie Evaluierung etwaiger Adverse Events. Nach 12-wöchiger Therapie (84 +/- 4 Tage) erfolgte die Follow-Up Untersuchung vor Ende der Behandlung mit Empagliflozin oder Placebo (V4). Ein telefonisches Follow-up zur Sicherstellung des Wohlbefindens erfolgte 7-14 Tage nach Therapieende.



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-150
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

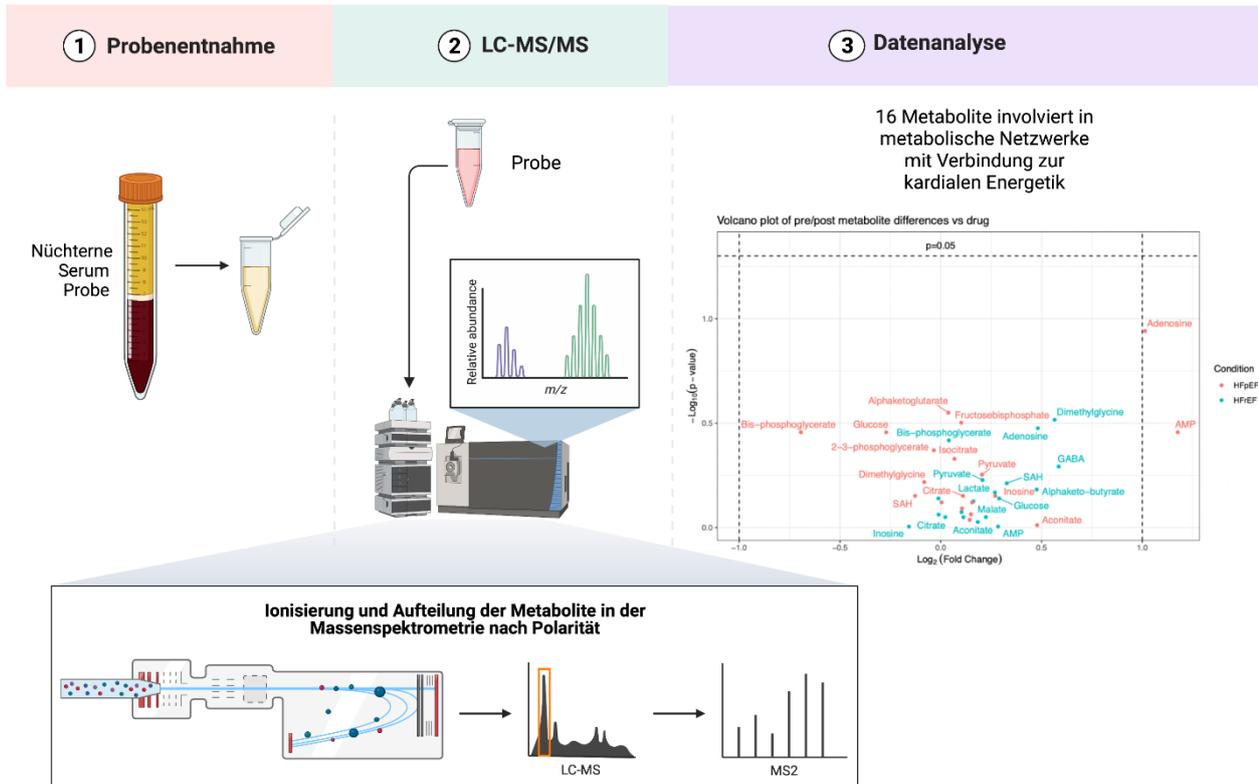


Abb. 2: Schematische Darstellung der Analytik von Serummetaboliten des Energiestoffwechsels. 1) Die Probenentnahme erfolgte bei nüchternen Patient*In vor sowie nach Ende der 12-wöchigen Therapie. 2) Mittels Massenspektrometrie wurde eine Analyse von 19 bekannten Energiestoffwechselmetaboliten durchgeführt. 3) In der Datenanalyse zeigten sich keine signifikanten ($p < 0.05$) Änderungen der Metabolite nach Beginn einer Therapie mit Empagliflozin, weder bei HFpEF (blaue Datenpunkte) noch bei HFrEF (rote Datenpunkte).



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-150
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

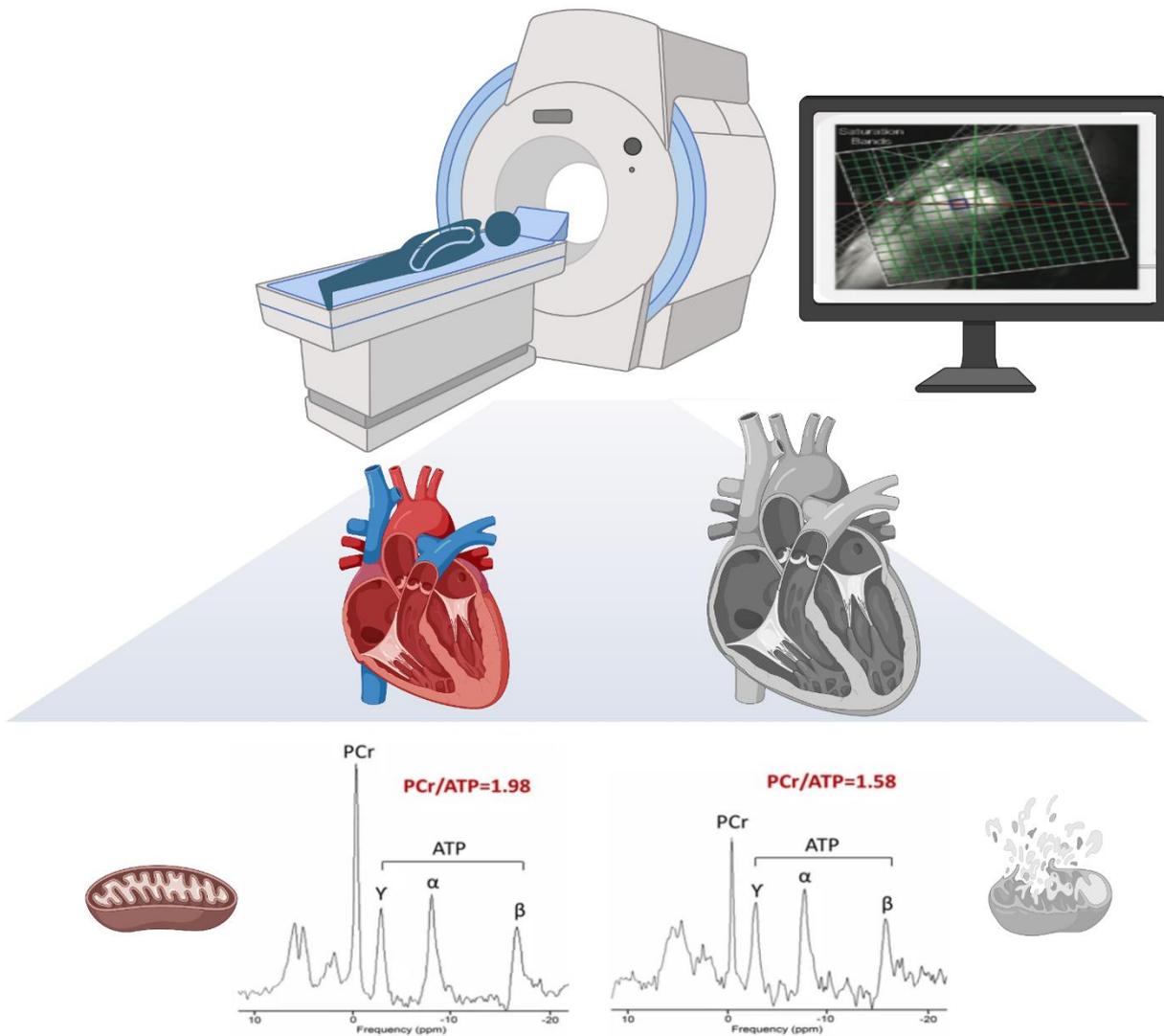


Abb. 3: Schematische Darstellung der ^{31}P Phosphor Magnetresonanzspektroskopie (^{31}P -MRS). Der/Die Patient*In liegt bäuchlings auf der in den Tisch des MR-Gerätes integrierten ^{31}P Phosphor Spule. Mittels einer 3-dimensionalen Chemical Shift Imaging (3D-CSI) Sequenz, erfolgt die Quantifizierung von Phosphocreatin (PCr) und Adenosintriphosphat (ATP). Bei gesunden Herzen (linke Seite, Herz in Farbe) und normaler Mitochondrialer Funktion, ist das Verhältnis von PCr/ATP normal (>1.6) während das schwache Herz (rechte Seite, Herz in grau) einen Energiemangel sowie mitochondriale Funktionsstörungen aufzeigt und die PCr/ATP pathologisch ist (<1.6).

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine gemeinnützige wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaft mit mehr als 12.000 Mitgliedern. Sie ist die älteste und größte kardiologische Gesellschaft in Europa. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder und die Erstellung von Leitlinien. Weitere Informationen unter www.dgk.org