



DGK.

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

DDG Deutsche
Diabetes
Gesellschaft

DG&M Deutsche
Gesellschaft für
Innere Medizin



**Gemeinsame Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von**

Dapagliflozin Forxiga®

(chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %)

**Projektnummer IQWiG 23-11
IQWiG Bericht Nr. 1569 vom 30.05.2023
Vorgangsnummer 2023-03-01-D-906**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Stand des Wissens	3
3. Dossier und Bewertung von Dapagliflozin bei symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	4
3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
3.2. Studien	5
3.3. Endpunkte	6
3.3.1. Mortalität	6
3.3.2. Morbidität	6
3.3.3. Renale Morbidität	6
3.3.4. Gesundheitszustand, Lebensqualität	6
3.3.5. Unerwünschte Nebenwirkungen	7
3.4. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland	7
3.5. Bericht des IQWiG	7
3.6. Ausmaß des Zusatznutzens	7
4. Zusammenfassung	7
5. Literatur	8
6. Autoren	10

1. Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz ist die häufigste Diagnose stationär behandelter Patient*innen in Deutschland. Die Zahl der stationär aufgenommenen Patient*innen steigt in Deutschland stetig an, was auf eine Zunahme des mittleren Lebensalters mit einer steigenden Inzidenz und Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen, aber auch kardialen und nicht-kardialen Komorbiditäten zurückzuführen ist (1-3). Die chronische Herzinsuffizienz ist durch eine hohe Sterblichkeit und eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität gekennzeichnet. Daher besteht ein dringender Bedarf für neue Therapie-Prinzipien, welche die hohe Morbidität und die Sterblichkeit zusätzlich zu den zugelassenen Therapien senken. Ein besonders wichtiges Therapieziel für herzinsuffiziente Patient*innen ist die Absenkung der Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz, da sie die Lebensqualität gravierend belastet, ein besonders negatives prognostisches Signal darstellt und erhebliche Kosten im Gesundheitssystem verursacht. Patient*innen mit einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz weisen eine sehr hohe Rehospitalisierungsrate von 20-30% in den ersten 90 Tagen nach Krankenhausentlassung auf (4) und haben eine deutlich erhöhte Sterberate von 20-30% im ersten Jahr nach der Krankenhausentlassung (5).

Es werden im Wesentlichen zwei Formen der Herzinsuffizienz unterschieden, i) die Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HFrEF) mit einer Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 40\%$ und die Herzinsuffizienz mit erhaltener (i.e. „preserved“) Pumpfunktion (HFpEF). Nach den aktuellen internationalen Leitlinien (6,7) werden Patient*innen mit $LVEF > 40\%$ unterteilt in Patient*innen mit wenig reduzierter Pumpfunktion (HFmrEF, LVEF 41-49%) und Patient*innen mit eindeutig erhaltener Pumpfunktion (HFpEF, LVEF $\geq 50\%$).

SGLT2-Inhibitoren sind eine relativ neue Substanzklasse, die über eine Hemmung des Natrium-Glucose-Transporters 2 am proximalen Tubulus der Niere die Natrium- und Glukoseausscheidung steigern. Letzterer Effekt tritt nicht nur bei Patient*innen mit Diabetes, sondern auch bei Personen ohne Stoffwechselerkrankungen auf. Hinweise für eine Abnahme der Sterblichkeit und Hospitalisierungsraten zeigte sich für Empagliflozin und Dapagliflozin in großen, randomisierten Sicherheitsstudien zu Diabetes mellitus (EMPA-REG OUTCOME; DECLARE-Studie) (10,11). In Fortführung dieser Studien, wurden einerseits für HFrEF-Patient*innen die DAPA-HF und EMPEROR-Reduced (8,9) und andererseits für HFpEF-Patient*innen die EMPEROR-Preserved-Studie mit Empagliflozin (12) durchgeführt sowie die DELIVER-Studie mit Dapagliflozin (13).

2. Stand des Wissens

Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patient*innen indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz.

3. Dossier und Bewertung von Dapagliflozin bei symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Dapagliflozin ist das zweite Medikament aus der Substanzklasse der SGLT2-Inhibitoren, das bei HFpEF-Patient*innen (LV-EF > 40%) mit und ohne Diabetes mellitus getestet wurde. Für HFpEF-Patient*innen gibt es bisher keine spezifischen Therapieempfehlungen,

da alle vorangegangenen Studien mit anderen Substanzen (CHARM-Preserved mit Candesartan; DIG (ancillary) mit Digitalis; I-PRESERVED mit Irbesartan; TOPCAT mit Spironolacton und PARAGON-HF mit Sacubitril/Valsartan) nicht erfolgreich waren und daher nicht zu einer Zulassung für die Therapie von HFpEF-Patient*innen geführt haben. Laut aktuellen Leitlinien besteht die Standardtherapie von Patient*innen mit HFpEF in einer Komorbiditäten-orientierten Grundtherapie sowie im symptomatischen Management der Patient*innen mit Diuretika (jeweils I C).

In der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-3-Studie DELIVER wurden Patient*innen ≥ 40 Jahre mit einer symptomatischen, chronischen HFpEF (New York Heart Association [NYHA]-Klasse II-IV und LVEF > 40%) untersucht. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder notfallmäßiger Kontakt mit einem Arzt/einer Ärztin aufgrund von Herzinsuffizienz).

In der Anamnese hatten Patient*innen in der DELIVER-Studie in 89% eine arterielle Hypertonie, in 42% Vorhofflimmern und in 45% einen Diabetes mellitus. 18% der Patient*innen hatten ehemals eine reduzierte Ejektionsfraktion, die sich unter Herzinsuffizienztherapie verbessert hatte (Heart failure with improved ejection fraction). Die Komorbiditäten-orientierte Basistherapie wurde mit einer Therapieintensität von ACE-Inhibitoren/ARB/ARN von 78%, Betablockern 83%, und Mineralocortikoid-Rezeptor-Antagonisten 43% sehr intensiv durchgeführt.

Aus unserer Sicht sind damit die Vorgaben der nationalen Versorgungsleitlinie für HFpEF-Patient*innen hier erfüllt, in der es keine spezifische Therapieempfehlung für HFpEF-Patient*innen gibt (14).

Das IQWiG bemängelt ausführlich, dass für Patient*innen

- ohne Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) und mit chronic kidney disease (CKD)
- mit T2DM und mit CKD
- mit T2DM und ohne CKD

jeweils kein SGLT-2 Inhibitor in der Vergleichstherapie eingesetzt wurde also möglicherweise keine optimale Therapie erfolgte und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ausreichend umgesetzt wurde. Dies ist aus klinischer Sicht nicht nachvollziehbar, da für Dapagliflozin und für die weiteren SGLT-2 Inhibitoren von therapeutischen Klasseneffekten auszugehen ist. Damit hätte die Gabe eines anderen SGLT-2 Inhibitors in der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine sinnvolle Studie zur Wirkung von Dapagliflozin unmöglich gemacht oder man hätte ein gänzlich anderes Studiendesign (z. B. Nichtunterlegenheitsstudie) wählen müssen.

Die Subdifferenzierung des IQWiG in vier Patient*innen-Gruppen (abhängig vom Vorhandensein von Diabetes und CKD) ist unseres Erachtens unzulässig und das Fehlen einer Interaktion im Therapieansprechen in den Subgruppen in Bezug auf den primären Endpunkt spricht dagegen, dass das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Gruppen relevant differiert.

Das IQWiG kritisiert weiterhin, dass Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet mit NT-proBNP-Werten zwischen 125 pg/ml und 300 pg/ml nicht in die DELIVER Studie eingeschlossen wurden und verweist auf die Nationale Versorgungs-Leitlinie (NVL) zur chronischen Herzinsuffizienz (14).

Hier wurde nicht berücksichtigt, dass NT-proBNP-Werte < 125 pg/ml primär dem **Ausschluss** einer Herzinsuffizienz dienen. Die NVL schreibt hierzu: *„Wird die Ausschlussdiagnostik einer Herzinsuffizienz für erforderlich gehalten, soll die Bestimmung von entweder BNP oder NT-proBNP zu einem frühen Zeitpunkt erfolgen. Die Spezifität der natriuretischen Peptide (positiv-prädiktive Werte) ist geringer als ihre Sensitivität. Daher eignet sich die Peptidbestimmung allein nicht zur Bestätigung der Diagnose.“* Werte zwischen 125 und 300 pg/ml (bzw. 600 pg/ml bei Vorhofflimmern) sind als Graubereich anzusehen. Zudem sind NT-proBNP-Werte individuell sehr variabel. Dies ist ebenfalls der NVL zu entnehmen: *„Die Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide können tagesabhängig schwanken und steigen in der Regel mit dem Alter. In der Praxis nicht zielführend zum Zweck einer Ausschlussdiagnostik ist nach Ansicht der Leitliniengruppe ihre Messung bei Patienten über 70 Jahren, weil die Werte in dieser Gruppe erfahrungsgemäß nahezu immer oberhalb der genannten Schwellenwerte liegen.“* Das mittlere Alter bei DELIVER lag bei 71,8 bzw. 71,5 Jahren. Daher stellt das NT-proBNP auch nur einen Baustein in der Diagnostik dar. Die höheren Werte der Einschlusskriterien dienen somit der Diagnosesicherheit, um sicherzustellen, dass die eingeschlossenen Patient*innen wirklich unter einer Herzinsuffizienz litten. Ein weiterer Grund für das Einschlusskriterium natriuretische Peptide ist die Tatsache, dass Patient*innen mit erhöhten Werten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, vor allem Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz, haben. Aus diesem Grund wurde Einschlusskriterien mit unteren Grenzwerten für natriuretische Peptide in den letzten Jahren regelhaft bei allen großen Morbiditäts-/Mortalitätsstudie zur Herzinsuffizienz mit reduzierter oder erhaltener Ejektionsfraktion inkludiert.

3.2. Studien

Die Beurteilung der Wirksamkeit von Dapagliflozin bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion beruht auf den Daten der DELIVER-Studie (13), in die 6263 Patient*innen mit chronischer Herzinsuffizienz randomisiert wurden. Neben der klinischen Diagnose Herzinsuffizienz und dem Nachweis einer erhaltener Ejektionsfraktion mussten die Patient*innen strukturelle kardiale Veränderungen (linksventrikuläre Hypertrophie und/oder linksatriale Dilatation) aufweisen und zusätzlich erhöhte Werte natriuretischer Peptide (NT-proBNP ≥ 300 pg/ml, wenn kein Vorhofflimmern vorlag sowie NT-proBNP ≥ 600 pg/ml bei aktuell vorliegenden Vorhofflimmern/-flattern) vorhanden sein. Die Patientenpopulation ist vergleichbar zu anderen Studien bei chronischer HFpEF, z.B. EMPEROR preserved (12) oder PARAGON (15) sowie in europäischen Registern abgebildeten Patient*innen mit HFpEF (16).

3.3. Endpunkte

3.3.1. Mortalität

Betreffs der Gesamtsterblichkeit wurde in DELIVER ein neutrales Ergebnis verzeichnet (Hazard Ratio (HR) 0,94 [95% Konfidenzintervall (CI) 0,83–1,07]. (13) Die kardiovaskuläre Mortalität war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,88 [95%CI 0,74-1,05]).

3.3.2. Morbidität

Der primäre Endpunkt der DELIVER-Studie war zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder notfallmäßiger Vorstellung auf der Notaufnahme. Dieser wurde durch Dapagliflozin signifikant gesenkt (16,4% versus 19,5%, HR 0,82 [95% CI 0,73-0,92, $p < 0.001$]). Erste Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz wurden in DELIVER um 23 % reduziert (5,0 %/Jahr versus 6,5 %/Jahr), der weiter gefasste Begriff der Verschlechterung der Herzinsuffizienz (der auch notfallmäßige Vorstellungen auf der Notaufnahme ohne Hospitalisierung umfasst), wurde um 21% reduziert (11,8% versus 14,5%). Von besonderer Bedeutung bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz ist die häufige und oft wiederkehrende Hospitalisierung, da diese neben der Einschränkung der Lebensqualität für die Patient*innen und der sozio-ökonomischen Bedeutung auch mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Wenn alle Herzinsuffizienzereignisse, also auch wiederkehrende Hospitalisierungen in die Analyse eingeschlossen wurden, ergab sich eine signifikante Reduktion um 23 % (HR 0,77 (95% CI 0,67-0,89), $p < 0.001$).

3.3.3. Renale Morbidität

Dapagliflozin hatte keinen Einfluss auf den post-hoc Endpunkt einer renalen Verschlechterung (definiert als eGFR-Abfall um mindestens 50%, eine eGFR von unter 15 ml/min/1,73m², Notwendigkeit einer Dialyse oder renaler Tod), HR 1,08 (95% CI 0,79-1,49). Allerdings verschlechterte sich die eGFR unter Dapagliflozin seltener als unter Placebo (17).

3.3.4. Gesundheitszustand, Lebensqualität

Ein Ziel der Herzinsuffizienzbehandlung ist die Vermeidung von Hospitalisierungen und kardiovaskulären Todesfällen. Ein weiteres wichtiges Ziel ist aber auch die Verbesserung der Lebensqualität bzw. die Verhinderung einer Verschlechterung der Lebensqualität bei fortschreitender Herzinsuffizienz. Ein vordefinierter Endpunkt war die Veränderung der Lebensqualität nach 8 Monaten, gemessen mit dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Hier zeigte sich unter Dapagliflozin eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Placebogruppe (HR 1,11 (95% CI 1,03-1,21), $p = 0.009$). Diese Verbesserung sah man sowohl im Gesamtscore wie auch in den Komponenten physische Funktion, totale Symptome und klinischer Gesamtscore (18).

3.3.5. Unerwünschte Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse traten unter Dapagliflozin insgesamt seltener auf als unter Placebo (43,5% zu 45,5%) und in beiden Studienarmen wurde bei jeweils 5,8% der Patient*innen die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses beendet (13).

3.4. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland

Deutsche Studienzentren waren an der DELIVER-Studie nicht beteiligt. Allerdings wurden 48% der Patient*innen in Europa und Saudi-Arabien eingeschlossen. Die Begleittherapien und Versorgung der Patient*innen in DELIVER insgesamt entsprechen dem in Deutschland üblichen Vorgehen, da sich alle Regionen auf die Anwendung der europäischen Leitlinie verständigt haben.

3.5. Bericht des IQWiG

Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patient*innen ohne Diabetes und ohne chronische Nierenerkrankung sowie für alle Patient*innen mit einer chronischen Nierenerkrankung. Für die Gruppe der Patient*innen mit Diabetes, aber ohne chronische Nierenerkrankung sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an.

3.6. Ausmaß des Zusatznutzens

Von uns wird – im Gegensatz zum IQWiG – ein beträchtlicher Zusatznutzen von Dapagliflozin im Vergleich zur (unspezifischen) Leitlinien-empfohlenen Standardtherapie eindeutig gesehen. Dies begründet sich darauf, dass mit Ausnahme der SGLT2-Inhibitoren bisher keine Therapie in großen, randomisierten, kontrollierten Studien in der Lage war, die Hospitalisierungsrate der HFpEF-Patient*innen zu senken. Die Senkung der Hospitalisierungsrate durch Dapagliflozin und die positiven Effekte auf die Lebensqualität werten die Autor*innen als eine spürbare Linderung der Erkrankung und Abschwächung schwerwiegender Symptome für die Patient*innen.

4. Zusammenfassung

Es besteht ein dringender Bedarf für neue Herzinsuffizienz-Therapien, welche die hohe Morbidität und die schwere Einschränkung der Lebensqualität der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu den zugelassenen Therapien senken. Aufgrund des bisherigen Mangels an spezifischen Therapien mit nachgewiesenem Nutzen v.a. für Patient*innen mit Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion (HFpEF), sind die vorhandenen positiven Resultate aus der DELIVER-Studie auf die Hospitalisierungsrate und Lebensqualität als hoch relevant einzuschätzen. Damit liegen aus Sicht der Autor*innen dieser Stellungnahme die Voraussetzungen für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion vor.

5. Literatur

1. Deutscher Herzbericht 2019; Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. URL: <https://www.herzstiftung.de/service-und-aktuelles/publikationen-und-medien/herzbericht>.
2. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7-11. DOI: [10.15420/cfr.2016:25:2](https://doi.org/10.15420/cfr.2016:25:2)
3. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol* 2017;106:913-922. DOI: [10.1007/s00392-017-1137-7](https://doi.org/10.1007/s00392-017-1137-7)
4. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:768-77. PMID: [17707182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707182/) DOI: [10.1016/j.jacc.2007.04.064](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.064)
5. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, Devore AD, Yancy CW, Fonarow GC. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2476-2486. PMID: [29141781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29141781/)doi: [10.1016/j.jacc.2017.08.074](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.074).
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibellund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368). PMID: [34447992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447992/)
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 3;79(17):1757-1780. PMID: [35379504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35379504/) DOI: [10.1016/j.jacc.2021.12.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.011).
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008. PMID: [31535829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31535829/) DOI: [10.1056/NEJMoa1911303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303)
9. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424. PMID: [32865377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865377/) DOI: [10.1056/NEJMoa2022190](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190)
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. PMID: [26378978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/) DOI: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720)
11. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and

- cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357. **PMID: 30415602 DOI: 10.1056/NEJMoa1812389**
12. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021; 385(16):1451-1461. **PMID: 34449189 DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.**
 13. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098. **doi: 10.1056/NEJMoa2206286. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36027570.**
 14. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. 2019. **URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006I_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2020-06.pdf**
 15. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Düngen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1609-1620. **doi: 10.1056/NEJMoa1908655. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31475794**
 16. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574-1585. **PMID: 28386917 DOI: 10.1002/ehf.813**
 17. McCausland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund P, de Boer RA, Docherty K, Fang J, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Saraiva JFK, McGrath MM, Shah SJ, Verma S, Langkilde AM, Petersson M, McMurray JJV, Solomon SD. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial *JAMA Cardiol*. 2023 Jan 1;8(1):56-65. **doi: 10.1001/jamacardio.2022.4210. PMID: 36326604**
 18. Peikert A, Chandra A, Kosiborod MN, Claggett BL, Desai AS, Jhund PS, Lam CSP, Inzucchi SE, Martinez FA, de Boer RA, Hernandez AF, Shah SJ, Janssens SP, Belohlávek J, Borleffs CJW, Dobreanu D, Langkilde AM, Bengtsson O, Petersson M, McMurray JJV, Solomon SD, Vaduganathan M. Association of Dapagliflozin vs Placebo With Individual Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Components in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the DELIVER Trial. *JAMA Cardiol*. 2023 May 20:e231342. **doi: 10.1001/jamacardio.2023.1342. Online ahead of print. PMID: 37208998**

6. Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

[Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. \(DGK\)](#)

Prof. Dr. Rolf Wachter, Leipzig (federführend)

Prof. Dr. Tim Friede, Göttingen

Prof. Dr. Nikolaus Marx, Aachen

Prof. Dr. Bernd Nowak, Frankfurt

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann, Göttingen

[Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. \(DDG\)](#)

Prof. Dr. Baptist Gallwitz, Tübingen

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland, Aachen

[Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. \(DGIM\)](#)

Prof. Dr. Georg Ertl, Würzburg

[Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. \(DGPR\)](#)

PD Dr. Kurt Besthorn, Dresden

Prof. Dr. Axel Schlitt, Quedlinburg

Prof. Dr. Bernhard Schwaab, Timmendorfer Strand