



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**

Empagliflozin Jardiance®

Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)

**Projektnummer IQWiG A22-39
IQWiG Bericht Nr. 1382 vom 29.06.2022
Vorgangsnummer 2022-04-01-D-799**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Stand des Wissens	4
3. Dossier und Bewertung von Empagliflozin	4
3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
3.2. Studien	5
3.3. Endpunkte	5
3.3.1. Mortalität	
3.3.2. Morbidität	
3.3.3. Renale Morbidität	
3.3.4. Gesundheitszustand, Lebensqualität	
3.3.5. Unerwünschte Nebenwirkungen	
3.4. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland	6
3.5. Bericht des IQWiG	6
3.6. Ausmaß des Zusatznutzens	6
3.6.1. Hospitalisierungen	
3.6.2. Verbesserung des klinischen Schweregrades	
4. Zusammenfassung	7
5. Literatur	7
6. Autoren	9

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 ständig, was auf eine Zunahme des Alters mit einer steigenden Inzidenz und Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen, aber auch kardialen und nicht-kardialen Komorbiditäten assoziiert 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 auch 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 neuesten internationalen Leitlinien (6,7) werden Patienten mit $LVEF > 40\%$ unterteilt in Patient*innen mit wenig reduzierter Pumpfunktion (HFmrEF, LVEF 41-49%) und Patient*innen mit eindeutig erhaltener Pumpfunktion (HFpEF, LVEF $\geq 50\%$).

Die Standardmedikation der HFrEF besteht aus einer 4-fach-Therapie aus i) einem Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) (i.e. einem Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer, einem AT1-Antagonisten, oder Sacubitril/Valsarta), ii) einem Beta-blocker, iii) einem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA), und iv) einem SGLT2-Inhibitor (Empagliflozin oder Dapagliflozin). Alle diese Therapien haben eine Klasse I Empfehlung für HFrEF-Patient*innen in den aktuellen Leitlinien. Die Empfehlung für Dapagliflozin bzw. Empagliflozin bei HFrEF-Patient*innen basiert auf den Daten aus den Studien DAPA-HF und EMPEROR-Reduced (8,9).

Für HFmrEF-Patient*innen gibt es einige wenige sehr vorsichtig formulierte Empfehlungen (Empfehlung: IIb, Evidenzklasse: C) für RAS-Inhibitoren, Beta-Blocker und MRAs. Für HFpEF-Patienten gibt es keine spezifischen Empfehlungen, außer, dass Diuretika für das symptomatische Management der Patient*innen sowie eine Komorbiditäten-orientierte Grundtherapie gegeben werden sollte (jeweils I C).

SGLT2-Inhibitoren sind eine relativ neue Substanzklasse, die über eine Hemmung des Natrium-Glucose-Transporters 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 initiiert (13). Die Ergebnisse der DELIVER-Studie werden am 27. August 2022 beim Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie vorgestellt. Alle diese Studien wurden bei Herzinsuffizienz-Patient*innen mit und ohne Diabetes mellitus durchgeführt.

In DAPA-HF und EMPEROR-Reduced waren die wesentlichen Ergebnisse (hoch-signifikante Reduktion des kombinierten primären Endpunkt kardiovaskulären Todes, der Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen oder Notfallvorstellungen wegen Herzinsuffizienz hoch-signifikante Reduktion der ersten und

nachfolgenden Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen sowie Nephroprotektion mit reduzierten Abfall der eGFR) sehr ähnlich und für diese wie auch für die moderate Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit (meta-analytisch -14%) nicht signifikant unterschiedlich in beiden Studien, wie eine prädefinierte Metaanalyse dieser beiden großen Untersuchungen ergab (14). Die Behandlungseffekte waren nicht unterschiedlich bei Diabetiker*innen und Nicht-Diabetiker*innen und zeigten jetzt in zahlreichen Sekundäranalysen für beide Substanzen in ähnlicher Weise eine Verbesserung der Lebensqualität, der klinischen Stabilität und der Unabhängigkeit der SGLT2-Effekte von der durch die Untersucher*innen initiierten möglichst Leitlinien empfohlenen Begleittherapie.

2. Stand des Wissens

Empagliflozin ist seit 2021 bei erwachsenen Patient*innen zur Behandlung einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen. Seit April 2022 ist Empagliflozin auch bei erwachsenen Patient*innen zur Behandlung einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion zugelassen.

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

3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Empagliflozin gehört zu einer Substanzklasse, die erstmals bei HFpEF-Patient*innen mit und ohne Diabetes mellitus getestet wurden. Für HFpEF-Patient*innen gibt es bisher keine spezifischen Therapieempfehlungen, da vorangegangene Studien (CHARM-Preserved mit Candesartan; DIG (ancillary) mit Digitalis; I-PRESERVED mit Irbesartan; TOPCAT mit Spironolacton; und PARAGON-HF mit Sacubitril/Valsartan) alle 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-orientierte Grundtherapie sowie – soweit notwendig – im symptomatischen Management der Patient*innen mit Diuretika (jeweils I C).

In der Anamnese hatten Patient*innen in EMPEROR-Preserved 90,5% Hypertonus, 51% Vorhofflimmern und 49% Diabetes mellitus. Die Herzinsuffizienz-Ätiologie der Patient*innen wurde von den behandelnden Ärzt*innen in 35-36% der Fälle als ischämisch angegeben. Die Komorbiditäten-orientierte Grundtherapie wurde mit einer Therapieintensität von ACE-Inhibitoren/ARB/ARNi von 80-81%, Betablockern 86-87%, und Mineralocortikoid-Antagonisten 37-38% wesentlich intensiver durchgeführt als in der klinischen Behandlungsrealität in Deutschland (12).

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 (15).

Das IQWiG bemängelt ausführlich, dass für Patient*innen

- ohne T2DM und mit CKD
- mit T2DM und mit CKD
- mit T2DM und ohne CKD

jeweils kein SGLT-2 Inhibitor in der Vergleichstherapie eingesetzt wurde und somit möglicherweise keine optimale Therapie erfolgte, bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ausreichend umgesetzt wurde. Dies ist aus klinischer Sicht in nicht nachvollziehbar, da für Empagliflozin 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 Empagliflozin unmöglich gemacht.

3.2. Studien

EMPEROR-Preserved randomisierte Patient*innen mit erhaltener Linksventrikulärer Ejektionsfraktion (>40%) bei Patient*innen mit stabiler Herzinsuffizienz: Mehrheitlich vertreten waren Patient*innen mit stabiler Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II (82%). Insofern sind die Ergebnisse robust, insbesondere für Patient*innen mit der NYHA-Klasse II. Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz wurde – jenseits des klinischen Status der Patient*innen – entweder durch Vorhandensein struktureller Herzprobleme (i.e. Linksventrikuläre Hypertrophie oder Vergrößerung des Durchmessers des linken Vorhofs) oder durch eine Anamnese einer vorherigen Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in den letzten 12 Monaten vor Randomisierung nachgewiesen. Im Weiteren – v.a. um adäquate Ereignisraten der Patient*innen im Zeitraum der Studie sicherzustellen wurde vor Einschluss verlangt, dass erhöhte NT-proBNP-Werte belegt werden (>300 pg/mL bei Patient*innen mit Sinusrhythmus und >900 pg/mL bei Patient*innen mit Vorhofflimmern). Die mittlere Ejektionsfraktion betrug bei 2997 Patient*innen, die zu Therapie mit Empagliflozin randomisiert wurden $54.3 \pm 8.8\%$ – für die 2991 Patient*innen in der Placebo-Gruppe waren es $54.3 \pm 8.8\%$. (12) Diese Patientenpopulation ist vergleichbar mit der letzten großen publizierten Studie zu Sacubitril/Valsartan in HFpEF-Patient*innen (PARAGON-HF, 16), aber auch zu den in der Praxis behandelten Patient*innen in Europa (ESC Longterm-Register, 17).

Der Nutzen der Substanz war unabhängig von der Gabe von Begleitmedikationen sichtbar – sowohl der Begleittherapie mit MRAs (P-Interaktion = 0,22) als auch der Begleittherapie mit RAASi (P-Interaktion = 0,69).

3.3. Endpunkte

3.3.1. Mortalität

Betreffs der Gesamtsterblichkeit wurde in EMPEROR-Preserved ein neutrales Ergebnis verzeichnet (HR 1,00 [95%CI 0,87–1,15]. (12)

Betreffs der Sterblichkeit wegen kardiovaskulären Problemen wurde ein nomineller Unterschied von 9% zugunsten von Empagliflozin in den präspezifizierten Analysen (bei den Todesfällen mit unbekannter Ursache als kardiovaskuläre Todesfälle gewertet wurden) festgestellt. Die HR betrug 0,91 [95%CI 0,76–1,09]. (12)

In einer zusätzlichen Analyse, in der (so wie in der DELIVER-Studie auch gehandhabt) Todesfälle mit unbekannter Ursache nicht als kardiovaskuläre Todesfälle gewertet wurden, fand sich ein nomineller Unterschied zugunsten von Empagliflozin vs Placebo von 12% (HR 0,88 [95%CI 0.73-1.07]). (18)

3.3.2. Morbidität

Ein Zusatznutzen zur Hospitalisierungsreduktion aufgrund einer Herzinsuffizienz wurde gezeigt. Erste Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz wurden in EMPEROR-Preserved um 29% reduziert (8,6 % versus 11,8 %), erste und wiederholte Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz wurden um 27% reduziert (13,5 versus 18,1 %) (beides $p < 0.001$).

3.3.3. Renale Morbidität

Der zweite Sekundäre Endpunkt der EMPEROR-Preserved-Studie (hierarchisch & alpha-protected) betraf den Slope der Veränderung der eGFR im Follow-up von Empagliflozin vs Plazebo-behandelten Patient*innen. Dieser Endpunkt war hochsignifikant positiv für Empagliflozin – der Unterschied zugunsten von Empagliflozin betrug 1.36 mL/min/1.73 m² pro Jahr.

Der präspezifizierte kombinierte Renale Endpunkt (Nachhaltige Abnahme der eGFR ≥40% oder Abnahme der eGFR bis <10-15 mL/min/1.73 m², oder Initiierung einer chronischen Dialyse oder Nierentransplantation) wurde in EMPEROR-Preserved nicht reduziert (HR 0,95).

3.3.4. Gesundheitszustand, Lebensqualität

Das validierte Standardinstrument zur Erfassung der Lebensqualität ist der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Der primär definierte Endpunkt zu Lebensqualität war der KCCQ bei Monat drei und 12. Es zeigte sich eine signifikante KCCQ-Verbesserung über alle Bereiche der Ausgangs-Lebensqualität im Vergleich zu vor Therapiebeginn (19). Die klinische Relevanz dieses Patient*innen-bezogenen Endpunktes wird durch die Verbesserung der NYHA Klasse in der Mehrzahl der Patient*innen unterstützt. (19).

3.3.5. Unerwünschte Nebenwirkungen

Insgesamt war das Nebenwirkungsprofil günstig. Es zeigte sich bei Patient*innen mit und ohne Diabetes und Herzinsuffizienz keine wesentliche Häufung von Harnwegsinfekten, aber auch nicht von genitalen Infekten, wie im Bericht dargestellt.

3.4. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland

Die Studie hat 323 der insgesamt 5988 Patient*innen in Deutschland eingeschlossen. Die Begleittherapien und Versorgung der Patient*innen in EMPEROR-Preserved insgesamt entsprechen dem in Deutschland üblichen Vorgehen, da sich alle Regionen auf die Anwendung der europäischen Leitlinie verständigt haben.

3.5. Bericht des IQWiG

Ein Zusatznutzen wird grundsätzlich anerkannt.

3.6. Ausmaß des Zusatznutzens

Von uns wird – im Gegensatz zum IQWiG – ein beträchtlicher Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zur (unspezifischen) Leitlinien-empfohlenen Standardtherapie eindeutig gesehen.

3.6.1. Hospitalisierungen

Die ersten Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz (-29%) als auch alle nachfolgenden Hospitalisierungen (-27%) wurden hochsignifikant reduziert.

Desgleichen zeigt sich in den sekundären Endpunkten eine signifikante Reduzierung der Gesamthospitalisierung (time to first event: -8%, $p=0.032$) (20). Die Gesamtzahl der kardiovaskulären Hospitalisierungen wurde 16% reduziert ($p=0.005$).

Dies sind hoch relevante patientenbezogene Endpunkte, aus denen sich aus Sicht der Autor*innen ein beträchtlicher Zusatznutzen ableitet.

3.6.2. Verbesserung des klinischen Schweregrades

Über einen Gesamtzeitraum von 12, 32 und 52 Wochen verbesserten sich in 20-30% der Patient*innen die NYHA Klasse (all $p<0,02$). Im gleichen Umfang kam es auch zu einer 20-30%igen Abnahme der Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der NYHA-Klasse ($p<0,02$ bei 32 und 52 Wochen). Diese Resultate bieten somit klinisch einen weiteren eindeutigen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Ähnliche Befunde zeigen sich in der Responderanalyse in der Lebensqualität (19). Eine Verbesserung des Clinical Summary Scores (CSS) als relevanter Bestandteil des KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) um mindestens 5 Punkte wurde signifikant bei 12, 32 und 52 Wochen erreicht. 5 Punkte ist die allgemeine akzeptierte Grenze für eine durch den/ die Patient*in klinisch bemerkbare Verbesserung der Symptomatik. Interessanterweise gab es ähnliche Ergebnisse bei der Verbesserung von ≥ 10 Punkten (signifikant bei allen Zeitpunkten). Auch hier zeigt sich ein deutlich patientenbezogener Vorteil durch die Therapie von Empagliflozin gegenüber Placebo. Rückversichernd ist eine 15-17%-ige Abnahme der Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung um mehr als 5 Punkte (19). Diese patientenbezogenen Endpunkte als primäres Therapieziel einer Herzinsuffizienz-Therapie weisen ebenfalls einen auf beträchtlichen Zusatznutzen hin.

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 EMPEROR-Preserved-Studie als hoch relevant einzuschätzen.

Die Daten der qualitativ hochwertigen EMPEROR-Preserved-Studie liefern den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zur bisherigen (unspezifischen) Leitlinien-empfohlenen Standardtherapie für Patient*innen mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion.

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. PMID: 28785469 PMID: PMC5494150 DOI: 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. PMID: 28748265 PMID: PMC5655572 DOI: 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 DOI: 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: 29141781doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.**
 6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach 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 Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-3726. **PMID: 34447992 DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.**
 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 DOI: 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 DOI: 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 DOI: 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 DOI: 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 Oct 14;385(16):1451-1461. **PMID: 34449189 DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.**
 13. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Belohlavek J, Chiang CE, Willem Borleffs CJ, 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, Kerr Saraiva JF, Tereshchenko SN, Thierer J, Vardeny O, Verma S, Vinh PN, Wilderäng U, Zozerska N, Lindholm D, Petersson M, McMurray JJV. Baseline

- Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. JACC Heart Fail. 2022;10:184-197. PMID: 35241246 DOI: 10.1016/j.jchf.2021.11.006.
14. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet 2020;396:819-829. PMID: 32877652 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9
 15. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. 2019. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/archiv/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers1-lang.pdf>
 16. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure 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, Seronde MF, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. Eur J Heart Fail. 2020;22:2383-2392. PMID: 33251670 DOI: 10.1002/ejhf.2064.
 17. 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/ejhf.813
 18. Anker SD, Siddiqi TJ, Filippatos G, Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Brueckmann M, Zeller C, Packer M, Butler J. Outcomes with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction using DELIVER-like endpoint definitions. Eur J Heart Fail. 2022 May 23. doi: 10.1002/ejhf.2558.
 19. Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, Brueckmann M, Böhm M, Chopra VK, Pedro Ferreira J, Januzzi JL, Kaul S, Piña IL, Ponikowski P, Shah SJ, Senni M, Vedin O, Verma S, Peil B, Pocock SJ, Zannad F, Packer M, Anker SD. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. Circulation. 2022;145:184-193. PMID: 34779658 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812.
 20. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Schnaidt S, Zeller C, Schnee JM, Anker SD. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. Circulation. 2021;144:1284-1294. PMID: 34459213 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.

6. Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

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

Prof. Dr. Stefan D. Anker, Berlin, federführend

Prof. Dr. Michael Böhm, Homburg/Saar

Prof. Dr. Stefan Frantz, Würzburg

Prof. Dr. Tim Friede, Göttingen

Dr. Victoria Johnson, Gießen

Prof. Dr. Ulrich Laufs, Leipzig

Prof. Dr. Nikolaus Marx, Aachen

Prof. Dr. Bernd Nowak, Frankfurt

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann, Göttingen

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

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland, Aachen

Prof. Dr. Baptist Gallwitz, Tübingen

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

Prof. Dr. Georg Ertl, Würzburg

Prof. Dr. Tilman Sauerbruch, Bonn

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

Priv.-Doz. Dr. Kurt Bestehorn, Dresden

Prof. Dr. Bernhard Schwaab, Timmendorfer Strand