



**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)**

**Projektnummer IQWiG A21-93  
IQWiG Bericht Nr. 1217 vom 13.10.2021  
Vorgangsnummer 2021-07-15-D-704**

## Inhaltsverzeichnis

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

## 1. Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz ist die häufigste Diagnose stationär behandelter Patienten in Deutschland. Die Zahl der stationär aufgenommenen Patienten 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.

Die Standardmedikation der Herzinsuffizienz besteht aus Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems (Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmern, AT1-Antagonisten, AT1-Antagonist Valsartan mit Zusatz eines Nephilysin-Inhibitors [Sacubitril/Valsartan]). Prospektive, randomisierte Studien haben eine Abnahme der Hospitalisierung aber auch der Sterblichkeit in kontrollierten Studien gezeigt. „Sodium glucose transport inhibitors“ (SGLT2-Inhibitoren) wie Empagliflozin und Dapagliflozin sind neue Substanzen, die über eine Hemmung des Natrium-Glucose-Transporters am proximalen Tubulus der Niere die Natrium- und Glukoseausscheidung steigern. Letzterer Effekt tritt nicht nur bei Patienten 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) (4,5). In Fortführung dieser Studie, nach Beobachtung einer Abnahme von kardiovaskulären Todesfällen und Herzinsuffizienzhospitalisierungen, wurden in der DAPA-HF-Studie (6) Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz mehrheitlich der NYHA Klasse II-III auf eine Behandlung mit Dapagliflozin oder Placebo randomisiert. Die Gabe von 10 mg Dapagliflozin führte bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion ( $EF \leq 40\%$ ) zu einer Abnahme des primären kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und notfallmäßiger Vorstellung wegen Verschlechterung einer Herzinsuffizienz (6). In einer hierarchischen statistischen Analyse zeigte sich eine Abnahme der Häufigkeit des kardiovaskulären Todes, der Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen oder Notfallvorstellungen wegen Herzinsuffizienz, der ersten und nachfolgenden Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen und aller Todesfälle. Auf dem Boden der Hypothesengenerierung in der EMPA-REG OUTCOME Studie (4) wurde die EMPEROR-Reduced Studie (7) bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus, aber einer klinisch relevanten Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) durchgeführt. Hier zeigte sich für Empagliflozin im Vergleich zu Placebo nach hierarchischer Testung eine Abnahme des ersten Auftretens einer Hospitalisierung für Herzinsuffizienz oder eines kardiovaskulären Todes von 25%, der ersten und aller nachfolgenden Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen von 30% und einer Abnahme von Nieren-Endpunkten (Dialysepflichtigkeit, Verdopplung des Kreatininwertes, Abnahme der eGFR um 40%) von 50%, wobei auch die Beschleunigung des eGFR-Abfalls über die Zeit reduziert wurde (7). Die Effekte in der EMPEROR-Reduced Studie waren nicht signifikant unterschiedlich zu der DAPA-HF Studie wie eine prädefinierte Metaanalyse dieser beiden großen Untersuchungen ergab (8). Die Behandlungseffekte waren nicht unterschiedlich bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern 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 initiierten möglichst Leitlinien empfohlenen Begleittherapie.

## **2. Stand des Wissens**

Empagliflozin ist bei erwachsenen Patienten/Patientinnen zur Behandlung einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen.

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

*(Seite 22 und 33 des IQWiG Berichtes)*

### **3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Empagliflozin gehört zu einer Substanzklasse, die neu und zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie in die Therapie der Herzinsuffizienz eingeführt wurde. Die Vergleichstherapie wäre, mit Einschränkungen (s.u.), somit die Standardtherapie plus Placebo.

Die leitliniengetreue Begleittherapie wurde mit einer Therapieintensität von ACE-Inhibitoren/ARB von 68,9-70,5%, Betablockern 94,7%, ARNI 18,3-20,7% und Mineralocortikoid-Antagonisten 70,1-72,6% wesentlich intensiver durchgeführt als in der klinischen Behandlungsrealität in Deutschland (9).

Insbesondere die Behandlungsintensität mit der neuen, Prognose-verbessernden Substanzklasse Sacubitril/Valsartan, obwohl dies erst kurz vor Studienbeginn in die Praxis eingeführt wurde, war besonders hoch. Sacubitril/Valsartan wurde bereits bei 18,3-20,7% der Patienten bei Beginn der Studie verabreicht, die Behandlungszahlen stiegen in beiden Behandlungsarmen der Studie an und waren somit im Studienzeitraum deutlich höher als in der Behandlungsrealität in Deutschland (10). Die Behandlungsintensität mit Sacubitril/Valsartan war außerdem höher als in der DAPA-HF-Studie, was dem späteren Studienbeginn geschuldet war. Die Behandlungseffekte von Empagliflozin waren zwischen denen mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patienten und den Patienten ohne Sacubitril/Valsartan für den primären Endpunkt und den Herzinsuffizienz-Hospitalisierung-/Notfallvorstellungs-Endpunkten sowie allen, sich wiederholenden Hospitalisierungen (wegen Herzinsuffizienz) und dem kardiovaskulären Tod nicht verschieden. Das gilt auch für die Abnahme der eGFR über die Zeit (11). Insofern ist nicht zu erwarten, dass, wenn die Studie später durchgeführt worden wäre, was vielleicht zu einer größeren Penetration der Herzinsuffizienz-Population mit Sacubitril/Valsartan geführt hätte, andere Ergebnisse erzielt worden wären.

Darüber hinaus ist in der Gesamtheit aller in EMPEROR-Reduced randomisierten Patienten die Behandlungsintensität für Sacubitril/Valsartan deutlich unterschätzt, da der Einsatz von Sacubitril/Valsartan in Europa und den USA mit 24,5% und 32,3% (Nordamerika) wesentlich höher lag als in den anderen rekrutierenden Ländern, was zu einer prozentual niedrigeren Zahl von Sacubitril/Valsartan behandelten Patienten in der Gesamtpopulation führte. Eine Interaktion des Behandlungseffektes zwischen Regionen gab es nicht. Somit sind die Behandlungsintensitäten in der Studie vergleichbar mit den deutschen Behandlungsintensitäten im Jahr 2019 (10), so dass die Vorgaben der nationalen Versorgungsleitlinie einer intensiven Sacubitril/Valsartan-Therapie erfüllt sind (12). Die Behandlungsintensitäten liegen allesamt höher als der Dosierungsdurchschnitt in europäischen Ländern (13). Bei der Prüfung einer Substanz aus einer neuen Substanzklasse ist es nicht korrekt, die leitliniengetreue Begleittherapie, die wesentlich intensiver als in der klinischen Realität in Deutschland durchgeführt wurde und entsprechend der Randomisierung balanciert in beiden Behandlungsarmen verabreicht wurde, als „Vergleichstherapie“ zu bezeichnen.

Die in Studien angewendeten Herzinsuffizienz-Therapien (nicht nur in DAPA-HF, sondern in allen Studien der chronischen Herzinsuffizienz) sind nicht nur was die Verwendung der Substanzen aber auch die Dosierung betrifft, nie „maximal“. Das ist den unterschiedlichen Patientenprofilen mit einer eingeschränkten Verträglichkeit, Toleranz und relativen Kontraindikationen geschuldet, wobei hier eine unterschiedliche eingeschränkte Nierenfunktion, unterschiedliche Blutdruckwerte zu Therapiebeginn und andere patientenbezogene Heterogenitäten zu berücksichtigen sind.

### **3.2. Studien**

EMPEROR-Reduced randomisierte Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion ( $\leq 40\%$ ) bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz. Mehrheitlich vertreten waren Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II (75.0-75.1%). Insofern sind die Ergebnisse robust, insbesondere für Patienten mit der NYHA-Klasse II. Das Vorliegen einer systolischen Herzinsuffizienz wurde durch die mittlere Ejektionsfraktion (Empagliflozin 27,7  $\pm$  6,0%; Placebo 27,2  $\pm$  6,1%) und erhöhten NT-proBNP-Werten belegt. Diese Patientenpopulation ist vergleichbar mit der letzten großen publizierten Studie zu Sacubitril/Valsartan (PARADIGM-HF, 14), aber auch zu den in der Praxis behandelten Patienten in Europa (ESC Longterm-Register, 15). Der Nutzen der Substanz war unabhängig von der Gabe und insbesondere Dosierung von Begleitmedikationen und wird durch die Gesamtheit der Evidenz gestützt, da auch bei Patienten mit Diabetes in der Subgruppe derer mit anamnestisch angegebener Herzinsuffizienz ein Vorteil zu beobachten war (EMPA-REG OUTCOME, 4).

### **3.3. Endpunkte**

#### **3.3.1. Mortalität**

Es zeigte sich ein nominaler Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zur Gesamtsterblichkeit und zu kardiovaskulärem Tod zum Vorteil von Empagliflozin in Gegenwart einer optimalen Standardtherapie. Beachtenswert ist hier, dass diese Endpunktbetrachtung durch die eingeschränkte statistische Power nicht interpretierbar ist. Das Einschlusskriterium für die Patienten war ein erhöhter NT-proBNP Wert, der noch einmal in den Gruppen mit unterschiedlicher Ejektionsfraktion gestaffelt war. Dies resultierte in einer etwa um 4% niedrigen Ejektionsfraktion und um etwa 515 pg/ml höheren NT-proBNP Werten im Vergleich zur DAPA-HF-Studie. Dafür präferiert dieser Patienteneinschluss Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen, die in der Analysemethode „time to first event“ sichtbar wird. Dementsprechend ist EMPEROR-Reduced sensitiver in der Abnahme für Hospitalisierungen gewesen als DAPA-HF. Es ist aber noch einmal darauf hinzuweisen, dass die Behandlungseffekte bezüglich der kardiovaskulären und der Gesamtsterblichkeit in der prädefinierten Metaanalyse der EMPEROR-Reduced und DAPA-HF Studien nicht signifikant unterschiedlich war (8). Zur Unterstützung dieser Befunde ist relevant, dass die Abnahme der eGFR-Slope bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz (eGFR  $<60\%$ ) im Vergleich zu Patienten ohne Niereninsuffizienz ähnlich war (16). Dieser Effekt fand sich auch bei Patienten mit einem niedrigen Blutdruck und war grundsätzlich unabhängig vom Ausgangsblutdruck (17). Dieser Endpunkt ist Patienten-relevant, da er die Gabe über die Zeit von lebensverlängernden Medikamenten einschränkt, wenn die eGFR unter einen kritischen Wert sinkt. Die Relevanz der eGFR-Daten wird gestützt durch die Abnahme der renalen klinischen Endpunkte in EMPEROR-Reduced.

### **3.3.2. Morbidität**

Ein Zusatznutzen zur Hospitalisierungsreduktion aufgrund einer Herzinsuffizienz wurde gezeigt.

### **3.3.3. Renale Morbidität**

Der kombinierte Endpunkt (Abnahme der eGFR um 40%, Erreichung einer terminalen Niereninsuffizienz und renaler Tod) zeigte einen statistischen Unterschied für Empagliflozin gegenüber Placebo. Der aktuelle und sensitivere Parameter eines Nierenfunktionsverlaufes ist die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate über die Zeit („GFR slope“). Hier fand sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Empagliflozin zu Placebo ( $p < 0,001$ ).

### **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 3 und 12. Es zeigte sich eine signifikante KCCQ-Verbesserung über alle Bereiche der Ausgangs-Lebensqualität vor Therapiebeginn (18). Die klinische Relevanz dieses Patienten-bezogenen Endpunktes wird durch die Verbesserung der NYHA Klasse in der Mehrzahl der Patienten, der geringeren Notwendigkeit von Kreislaufstützenden, in der Intensivmedizin Verwendung findenden Substanzen und in der Verminderung der notwendig werdenden Diuretika-Erhö-  
hung weiterhin sichtbar und gestützt (19).

### **3.3.5. Unerwünschte Nebenwirkungen**

Insgesamt war das Nebenwirkungsprofil gering. Es zeigte sich bei Patienten mit und ohne Diabetes und Herzinsuffizienz keine wesentliche Häufung von Harnwegsinfekten, aber auch nicht von genitalen Infekten, wie im Bericht dargestellt. Eine weitere Partikularisierung in Schweregradgruppen unterläge dem reinen Zufallsprinzip durch zu kleine Gruppengrößen.

## **3.4. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland**

Die Studie hat eine große Zahl von Patienten in Deutschland eingeschlossen. Die Begleittherapien und Versorgung der Patienten in Deutschland entspricht dem in Deutschland üblichen Vorgehen und ist nicht unterschiedlich zur Gesamtpopulation, da sich alle Regionen auf die Anwendung einer europäischen Leitlinie verständigt haben.

## **3.5. Bericht des IQWiG**

Ein Zusatznutzen wird grundsätzlich anerkannt.

## **3.6. Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein beträchtlicher Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Leitlinien empfohlenen Standardtherapien wird von uns eindeutig gesehen.

### 3.6.1. Hospitalisierungen

Die erste Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz als auch alle nachfolgenden Hospitalisierungen wurden hochsignifikant reduziert. Desgleichen zeigt sich in den sekundären Endpunkten eine signifikante Reduzierung der Gesamthospitalisierung. Dies ist der relevanteste patientenbezogene Endpunkt, aus dem sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ableitet.

### 3.6.2. Verbesserung des klinischen Schweregrades

Über einen Gesamtzeitraum von 4, 12, 32 und 52 Wochen verbesserten sich 22 bis 40% der Patienten mit der NYHA Klasse, wohingegen es zu einer 30%-igen Abnahme der Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung kam. Dieser klinische Endpunkt war bei jedem der gemessenen Zeitpunkte signifikant und bietet somit klinisch einen eindeutigen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (19). Ähnliche Befunde zeigen sich in der Responderanalyse der Lebensqualität (18). Eine Verbesserung des Clinical Summary Scores (CSS) als relevanter Bestandteil des KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) reduzierte sich signifikant um 5 Punkte bei 3, 8 und 12 Monaten. 5 Punkte ist die allgemeine akzeptierte Grenze für eine durch den Patienten klinisch bemerkbare Verbesserung der Symptomatik. Interessanterweise gab es ähnliche Ergebnisse bei der Verbesserung von  $\geq 10$  Punkten und  $\geq 15$  Punkten. Auch hier zeigt sich ein deutlich patientenbezogener Vorteil durch die Therapie von Empagliflozin gegenüber Placebo. Rückversichert ist eine 15-25%-ige Abnahme der Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung um mehr als 5 Punkte (18). Diese patientenbezogenen Endpunkte als primäres Therapieziel einer Herzinsuffizienz-Therapie zeigen ebenfalls einen beträchtlichen Zusatznutzen.

## 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.

Die Daten der qualitativ hochwertigen EMPEROR-Reduced-Studie liefern den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zur Leitlinien-empfohlenen Standardtherapie für Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter 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 PMCID: 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 PMCID: PMC5655572 DOI: 10.1007/s00392-017-1137-7
4. 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
5. 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**
6. 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**
  7. 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**
  8. 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**
  9. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S. Treatment of chronic heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol* 2017;106:923-932. **PMID: 28748266 PMCID: PMC5655600 DOI: 10.1007/s00392-017-1138-6**
  10. Wachter R, Fonseca AF, Balas B, Kap E, Engelhard J, Schlienger R, Klebs S, Wirta SB, Kostev K. Real-world treatment patterns of sacubitril/valsartan: a longitudinal cohort study in Germany. *Eur J Heart Fail* 2019;21:588-597. **PMID: 30972918 PMCID: PMC6607491 DOI: 10.1002/ehf.1465**
  11. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Rocca HB, Janssens S, Tsutsui H, Zhang J, Brueckmann M, Jamal W, Cotton D, Iwata T, Schnee J, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. 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;42:671-680. **PMID: 33459776 PMCID: PMC7878011 DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa968**
  12. 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>**
  13. Cowie MR, Schöpe J, Wagenpfeil S, Tavazzi L, Böhm M, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS, Komajda M; QUALIFY Investigators. Patient factors associated with titration of medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY international registry. *ESC Heart Fail* 2021. doi: 10.1002/ehf2.13237. **PMID: 33569926 PMCID: PMC8006614 DOI: 10.1002/ehf2.13237**
  14. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004. **PMID: 25176015 DOI: 10.1056/NEJMoa1409077**
  15. 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**

16. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Hauske SJ, Brueckmann M, Pfarr E, Schnee J, Wanner C, Packer M. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: Insights from EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021;143:310-321. **PMID: 33095032** **PMCID: PMC7834910** **DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685**
17. Böhm M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Mahfoud F, Brueckmann M, Jamal W, Ofstad AP, Schöler E, Ponikowski P, Wanner C, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin improves cardiovascular and renal outcomes in heart failure irrespective of systolic blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1337-1348. **PMID: 34556320** **DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.049**
18. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, Giannetti N, Januzzi JL, Piña IL, Lam CSP, Ponikowski P, Sattar N, Verma S, Brueckmann M, Jamal W, Vedin O, Peil B, Zeller C, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021;42:1203-1212. **PMID: 33420498** **PMCID: PMC8014525** **DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1007**
19. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S, Zannad F. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021;143:326-336. **PMID: 33081531** **PMCID: PMC7834905** **DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783**

## 6. Autoren

*Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von*

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

Prof. Dr. Michael Böhm, Homburg/Saar, federführend  
Prof. Dr. Stefan Frantz, Würzburg  
Prof. Dr. Ulrich Laufs, Leipzig  
Prof. Dr. Nikolaus Marx, Aachen  
Prof. Dr. Tim Friede, Göttingen  
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