

SGLT-2-Hemmer (Gliflozine)- konsen- tierte Hinweise zur wirtschaftlichen Ver- ordnung bei Erwachsenen

*Arzneimitteltherapien, die den Vorgaben dieses Thera-
pieleitfadens entsprechen und deren kostengünstige
Präparateauswahl, Indikationsstellung, Kontrolle und
notwendige Dauer patientenbezogen durch ausrei-
chende Dokumentation nachgewiesen werden, gelten
in der Regel als wirtschaftlich.*



Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit. Falls ein geschlechtsspezifischer Bezug hergestellt werden muss, wird in geeigneter Form an der entsprechenden Stelle darauf hingewiesen.

INHALT

| | | |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1 | Hintergrund | 4 |
| 2 | Wirkweise und relevante Nebenwirkungen | 4 |
| 3 | Zugelassene Indikationen - Übersicht | 7 |
| 4 | Diabetes mellitus Typ 2 | 8 |
| | 4.1 Empagliflozin (Jardiance®) | 8 |
| | 4.1.1 Indikation | 8 |
| | 4.1.2 Evidenz..... | 8 |
| | 4.1.3 Sicherheitsprofil | 9 |
| | 4.1.4 Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V | 9 |
| | 4.1.5 Bundesweite Praxisbesonderheit..... | 10 |
| | 4.2 Dapagliflozin (Forxiga®)..... | 10 |
| | 4.2.1 Indikation | 10 |
| | 4.2.2 Evidenz..... | 10 |
| | 4.2.3 Sicherheitsprofil | 11 |
| | 4.2.4 Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V | 11 |
| | 4.2.5 Bundesweite Praxisbesonderheit..... | 12 |
| | 4.3 Ertugliflozin (Steglatro®) | 12 |
| | 4.3.1 Indikation | 12 |
| | 4.3.2 Evidenz..... | 12 |
| | 4.3.3 Sicherheitsprofil | 13 |
| | 4.3.4 Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V | 13 |
| | 4.3.5 Bundesweite Praxisbesonderheit..... | 13 |
| | 4.4 Wichtig: Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung | 13 |
| 5 | Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (EF< 40%) | |
| | 15 | |
| | 5.1 Empagliflozin (Jardiance®) | 15 |
| | 5.1.1 Indikation | 15 |
| | 5.1.2 Evidenz..... | 15 |
| | 5.1.3 Sicherheitsprofil | 16 |
| | 5.1.4 Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V | 16 |
| | 5.1.5 Bundesweite Praxisbesonderheit..... | 16 |
| | 5.2 Dapagliflozin (Forxiga®)..... | 17 |
| | 5.2.1 Indikation | 17 |

| | | |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.2.2 | Evidenz..... | 17 |
| 5.2.3 | Sicherheitsprofil | 18 |
| 5.2.4 | Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB | 18 |
| 5.2.5 | Bundesweite Praxisbesonderheit..... | 18 |
| 5.3 | Wichtig: Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung | 18 |
| 6 | Herzinsuffizienz mit gering reduzierter oder erhaltener Ejektionsfraktion (EF>40%)..... | 20 |
| 6.1 | Empagliflozin (Jardiance®) | 20 |
| 6.1.1 | Indikation | 20 |
| 6.1.2 | Evidenz..... | 20 |
| 6.1.3 | Sicherheitsprofil | 22 |
| 6.1.4 | Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB | 22 |
| 6.1.5 | Bundesweite Praxisbesonderheit..... | 22 |
| 6.2 | Dapagliflozin (Forxiga®)..... | 23 |
| 6.2.1 | Indikation | 23 |
| 6.2.2 | Evidenz..... | 23 |
| 6.2.3 | Sicherheitsprofil | 23 |
| 6.2.4 | Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB | 24 |
| 6.2.5 | Bundesweite Praxisbesonderheit..... | 24 |
| 6.3 | Wichtig: Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung | 24 |
| 7 | Niereninsuffizienz | 25 |
| 7.1 | Empagliflozin (Jardiance®) | 25 |
| 7.1.1 | Indikation | 25 |
| 7.1.2 | Evidenz..... | 25 |
| 7.1.3 | Sicherheitsprofil | 25 |
| 7.1.4 | Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V..... | 26 |
| 7.1.5 | Bundesweite Praxisbesonderheit..... | 26 |
| 7.2 | Dapagliflozin (Forxiga®)..... | 26 |
| 7.2.1 | Indikation | 26 |
| 7.2.2 | Evidenz..... | 26 |
| 7.2.3 | Sicherheitsprofil | 27 |
| 7.2.1 | Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V | 27 |
| 7.2.2 | Bundesweite Praxisbesonderheit..... | 28 |
| 7.3 | Wichtig: Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung | 28 |
| | LITERATUR..... | 30 |

1 Hintergrund

2012 wurde Dapagliflozin (Forxiga®) als erster Natrium-Glucose-Kotransporter-2-Inhibitor (SGLT-2-Hemmer) in der EU und Deutschland zugelassen. Im März 2014 folgte Canagliflozin (Invokana®), welches jedoch nach wenigen Monaten vom Hersteller wieder aus dem deutschen Arzneimittelmarkt genommen wurde. Ein weiterer verordnungsstarker Vertreter dieser Substanzklasse ist das ebenfalls 2014 zugelassene Empagliflozin (Jardiance®), während das 2018 zugelassene Ertugliflozin (zuerst nur Fixkombination mit Sitagliptin, ab Dezember 2021 Einstoffpräparat Steglatro®) vom Umfang der Verordnungen gesehen nur eine untergeordnete Rolle spielt. Der duale SGLT-1 und SGLT-2-Inhibitor Sotagliflozin (Zynquista®) wurde von der EMA als potentielle Therapieoption bei Diabetes- Typ 1 zugelassen, dann jedoch wegen schwerer atypischer Ketoazidosen vom Markt genommen. Weitere SGLT-2-Hemmer wie Bexagliflozin, Ipragliflozin, Remogliflozin, Tofogliflozin oder Sergliflozin sind bislang in Deutschland nicht zugelassen.

Ursprünglich für die Diabetestherapie entwickelt, zeigten sich in den Studien (s.u.) positive Auswirkungen auf patientenrelevante Endpunkte wie Herzinsuffizienz und Nephroprotektion, dies auch unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus. In kurzen Zeitabständen erfolgten entsprechende Indikationserweiterungen für den Einsatz von Empagliflozin und Dapagliflozin bei Herzinsuffizienz (mit eingeschränkter und erhaltener Ejektionsfraktion (EF)) sowie bei chronischer Niereninsuffizienz.

SGLT-2-Hemmer (und die an dieser Stelle nicht besprochenen GLP-1-Agonisten) haben in den letzten Jahren stets zweistellige Verordnungs- und Umsatzzuwächse erzielt. Mit einem weiteren Anstieg der Verordnungszahlen ist zu rechnen. Antidiabetika standen im Jahr 2022 laut Arzneiverordnungsreport 2023 auf Rang 3 der umsatzstärksten Arzneimittelgruppen. Dabei haben neue Antidiabetika inzwischen einen deutlich höheren Kostenanteil als die Insulinpräparate, was eindeutig an den teuren Präparaten der Wirkstoffgruppen der SGLT-2-Inhibitoren und der GLP-1-Agonisten liegt [1].

2 Wirkweise und relevante Nebenwirkungen

Gliflozine hemmen den Natrium- Glucose- Transporter 2 (SGLT-2), über den im proximalen Tubulus etwa 90% der glomerulär filtrierte Glucose rückresorbiert werden. Die vermehrte Glucose- und Natriumausscheidung führt zu einer Senkung der Blutglucose, einer osmotischen Diurese (mit Reduktion des intravaskulären Volumens), einer Senkung des Blutdrucks und des Körpergewichtes ohne durch den Wirkmechanismus bedingtes Hypoglykämierisiko (bei Monotherapie).

Gliflozine sind im Allgemeinen gut verträglich, dennoch gibt es relevante Risiken und Nebenwirkungen. Sehr häufige unerwünschte Wirkungen (> 1/10) der SGLT-2-Hemmer stellen Hypogly-

kämie (bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin) und Volumenmangel dar. Gerade bei geriatrischen Patienten mit Begleiterkrankungen, Multimorbidität oder kognitiven Beeinträchtigungen ist die Gefahr für Hypoglykämien und Volumenmangel erhöht. In dieser Patientengruppe ist die Vermeidung der Hypoglykämie ein vorrangiges Therapieziel [2]. Die Fachinformationen für Jardiance® und Forxiga® warnen explizit bei Patienten die 75 bzw. 65 Jahre oder älter sind, vor der erhöhten Gefahr von Volumenmangel und damit auch Exsikkose. Eine altersabhängige Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich.

Zu den häufigen unerwünschten Wirkungen ($> 1/100$), die für die Substanzklasse der SGLT-2-Hemmer beschrieben sind, gehören vaginale Candidose, Vulvovaginitis, Balanitis und andere Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen (einschließlich Fälle von Pyelonephritis und Urosepsis), Verstopfung, Juckreiz (generalisiert), Hautausschlag, erhöhte Urinausscheidung und erhöhte Serumlipide. Gelegentlich ($> 1/1000$) treten Ketoazidose, Urtikaria, Angioödem, Dysurie, erhöhte Kreatininwerte im Blut und eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate auf.

Die glukosesenkende Wirkung der SGLT-2-Hemmer ist bei Niereninsuffizienz mit einer GFR unter 45 ml/min vermindert und fehlt bei schwerer Niereninsuffizienz. Eine (regelmäßige) Überprüfung der Nierenfunktion wird vor der Therapie, regelmäßig während der Behandlung und vor Beginn einer Begleittherapie, die die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, empfohlen.

2016 warnte die europäische Arzneimittelbehörde EMA vor diabetischer Ketoazidose, Ketoazidose oder Ketose, die eine Klinikaufnahme erfordern. Die diabetische Ketoazidose (bei Typ-2-Diabetes mellitus) ist eine seltene, aber schwerwiegende unerwünschte Wirkung ($> 1/10000$). Patienten und Pflegende sollen über erste Zeichen einer solchen Komplikation (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, übermäßiger Durst, schnelle und tiefe Atmung, Verwirrtheit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Abgeschlagenheit, süßlicher Geruch des Atems, süßer oder metallischer Geschmack im Mund oder ein unangenehmer Geruch von Urin oder Schweiß) informiert und sensibilisiert werden, umgehend einen Arzt aufzusuchen. Bei Azidose einschließlich Ketoazidose sollen die SGLT-2-Hemmer unverzüglich abgesetzt werden [3].

Es existieren für Diabetiker klare und wichtige Empfehlungen zur Vermeidung von Risikosituationen und Kriterien zum Pausieren von SGLT-2-Inhibitoren („Sick Day Rules“).

Die Einnahme von SGLT-2-Hemmern ist bei Auftreten von Fieber, mehrfachem Erbrechen oder Durchfall, Bauchschmerzen, ausgeprägtem Krankheitsgefühl zu pausieren. Die Einnahme soll auch bei Fasten (>24 Std.) oder bei begonnener, kohlenhydratarmer Diät unterbrochen werden. Anästhesiologische Fachgesellschaften empfehlen derzeit für Diabetiker unter SGLT-2-Hemmern ein Absetzen für 3 bis 5 Tage präoperativ, lassen aber das Vorgehen bei Nicht-Diabetikern wegen unzureichender Evidenz noch offen [4].

Sehr seltene, aber schwerwiegende unerwünschte Wirkungen ($< 1/10000$) sind nekrotisierende Faszitiden der Genitalien oder des Perineums (Fournier-Gangrän). 2018 hat die FDA vor seltenen, aber schwerwiegenden nekrotisierenden Faszitiden der Genitalien oder des Perineums unter SGLT-2-Hemmern gewarnt. Anfang 2019 wurde per Rote-Hand-Brief über die Nebenwirkung informiert. Patienten sollen darüber informiert werden, bei Druckempfindlichkeit, Rötung oder Schwellung von Genitalien oder im Bereich des Perineums mit Fieber über 38 Grad Celsius oder

allgemeinem Unwohlsein umgehend einen Arzt aufzusuchen [siehe: Risiko einer Fournier Gangrän (Nekrotisierende Fasiitis des Perineums) bei der Anwendung von SGLT-2-Inhibitoren https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2019/20190122.pdf].

2016 hat die EMA die ursprünglich auf Canagliflozin beschränkte Überprüfung des möglicherweise erhöhten Risikos für Amputationen der unteren Extremitäten auch auf Dapagliflozin und Empagliflozin erweitert. 2017 empfahl der europäische Pharmakovigilanzausschuss PRAC einen Warnhinweis in die Fachinformationen aller drei SGLT-2-Hemmer aufzunehmen, der auch die Wichtigkeit einer regelmäßigen vorbeugenden Fußpflege hervorhebt [5].

3 Zugelassene Indikationen - Übersicht

SGLT-2-Hemmer nehmen auf Grund ihrer positiven Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und Senkung der Mortalität eine bedeutende Rolle in den jeweiligen aktuellen Leitlinien ein. Durch die Zuerkennung eines Zusatznutzens im AMNOG-Verfahren und der hieraus resultierenden Preisgestaltung ist jedoch eine differenzierte Verordnungsweise gefordert.

Vor dem Einsatz dieser Medikamente bei Typ-2-Diabetes soll nach den aktuellen internationalen Leitlinien und der Nationalen Versorgungsleitlinie in Deutschland eine Patienten-individuelle Risikoabschätzung hinsichtlich kardiovaskulärer und renaler Begleiterkrankungen vorgenommen werden.

Tab. 1. Übersicht:

Anwendungsgebiet, Dosierung, Ergebnis der frühen Nutzenbewertung und Anerkennung einer Praxisbesonderheit

| SGLT 2 Hemmer | | | | | |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Indikation | T2DM | T2DM mit CVE | HFpEF | HFrEF | CKD |
| Empagliflozin (Jardiance®) | Dosis: 10 bzw. 25mg eGFR > 30 ml/min/ 1,73 m ² : Kombi mit Metformin: geringer Zusatznutzen | Dosis: 10 bzw. 25mg eGFR > 20 ml/min/ 1,73 m ² : beträchtlicher Zusatznutzen (Kombitherap.) | Dosis: 10mg eGFR > 20 ml/min/ 1,73 m ² : geringer Zusatznutzen | Dosis: 10mg eGFR > 20 ml/min/ 1,73 m ² : geringer Zusatznutzen | Dosis: 10mg eGFR > 20 ml/min/ 1,73m ² : kein Zusatznutzen |
| Dapagliflozin (Forxiga®) | Dosis: 10mg Kein Zusatznutzen eGFR > 25 ml/pro Min. (Effekt > 45) | Dosis: 10mg geringer Zusatznutzen eGFR > 25 ml/pro Min. (Kombitherap.) | Dosis: 10 mg geringer Zusatznutzen eGFR > 25 ml/pro Min. | Dosis: 10mg betr. Zusatznutzen eGFR > 25 ml/pro Min. | Dosis: 10mg beträchtlicher / geringer Zusatznutzen eGFR > 25 ml/pro Min |
| Dapa/Metformin (Xigduo®) | Dosis: 2x tgl. 5mg / 850 bzw. 5 mg / 1.000 mg kein Zusatznutzen | Dosis: 2x tgl. 5mg / 850 bzw. 5 mg / 1.000 mg geringer Zusatznutzen | | | |
| Ertugliflozin (Steglatro®) | Dosis: 5 bzw. 15 mg kein Zusatznutzen | | | | |
| Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan®) | Dosis: 5mg /100 mg bzw. 15mg /100 mg kein Zusatznutzen | | | | |
| Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®) | Dosis: 10mg /5 mg bzw. 25mg /5 mg kein Zusatznutzen | | | | |
| Empagliflozin/Metformin (Synjardy®) nicht mehr im Handel | Kein Zusatznutzen | | | | |

| | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|  | Praxisbesonderheit nach §130b SGB V | | | | |
|  | beträchtlicher Zusatznutzen |  | geringer Zusatznutzen |  | ohne Zusatznutzen |

- T2DM – Typ-2-Diabetes mellitus
- CVE – Kardiovaskuläre Erkrankung
- HFpEF – Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion
- HFrEF – Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion
- CKD – Chronische Niereninsuffizienz

4 Diabetes mellitus Typ 2

Ziele der Diabetestherapie sind vor allem Symptombefreiheit, der Erhalt oder die Wiederherstellung der Lebensqualität und Vermeidung bzw. Verringerung von Sekundär- bzw. Langzeitkomplikationen. Diese werden nach den Daten der vorliegenden Studien immer noch in erster Linie durch eine möglichst optimale Blutzuckereinstellung erreicht. Es ist festzustellen, dass eine immer striktere Zielvorgabe des HbA1c (zum Teil < 6,5%) gefordert wird. Es konnte in der ADVANCE-Studie jedoch keine Veränderung der kardiovaskulären Endpunkte und der Mortalität für diesen angestrebten HbA1c-Wert festgestellt werden. Die 2023 aktualisierte deutsche Nationale Versorgungsleitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes trägt dem mit einem individualisierten HbA1c-Zielkorridor von 6,5–8,5% Rechnung [6].

4.1 Empagliflozin (Jardiance®)

4.1.1 Indikation

Empagliflozin ist seit Mai 2014 zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung, als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.

4.1.2 Evidenz

Der SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin senkt das HbA1c gegenüber Placebo im Mittel um 0,44% bis 0,74% unter täglich 10 mg und um 0,52% bis 0,85% unter täglich 25 mg und damit ähnlich wie Dapagliflozin. Wie bei diesem nimmt der Effekt im Alter und mit zunehmender Niereninsuffizienz ab [7].

Eine erste Langzeitstudie zur kardiovaskulären Sicherheit eines neuen Antidiabetikums wurde 2015 mit der EMPA-REG-OUTCOME-Studie publiziert [8].

Insgesamt wurden 7020 Patienten behandelt (mediane Beobachtungszeit: 3,1 Jahre). Empagliflozin (täglich 10 mg oder 25 mg, primäre gepoolte Auswertung) ist einer Therapie mit Placebo beim primären Endpunkt (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) als Zusatztherapie zur bestehenden Medikation knapp überlegen: Der primäre Endpunkt trat bei 490 von 4687 Patienten (10,5%) in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe und bei 282 von 2333 Patienten (12,1%) in der Placebo-Gruppe auf (Hazard Ratio in der Empagliflozin-Gruppe: 0,86; 95,02% Konfidenzintervall: 0,74 bis 0,99; P=0,04 für Überlegenheit). Der Effekt ist fast ausschließlich auf einen günstigen Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität zurückzuführen (3,7 %

vs. 5,9 %). Auch die Gesamtmortalität wurde durch Empagliflozin gesenkt (5,7 % vs. 8,3 %), ebenso wie die Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz (2,7 % vs. 4,1 %).

Im Gegensatz dazu hatte der SGLT-2-Hemmer keine oder möglicherweise negative Auswirkungen auf die nicht-tödlichen atherosklerotischen Komponenten des primären Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall). Stille Myokardinfarkte, die unter Empagliflozin zahlenmäßig häufiger auftreten, sind in die Analyse nicht mit einbezogen.

Beim wichtigsten sekundären Endpunkt (Kompositum aus dem primären Endpunkt und einem Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris) lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($P=0,08$ für Überlegenheit) vor. Aufgrund des Designs und der Durchführung der Studie bleiben Zweifel an der Aussagekraft der Ergebnisse der EMPA-REG-OUTCOME-Studie [9].

4.1.3 Sicherheitsprofil

Im Rahmen der EMPA-REG-OUTCOME-Studie wurde eine erhöhte Rate an Genitalinfektionen bei Patienten, die Empagliflozin erhielten, beobachtet, aber kein Anstieg bei anderen unerwünschten Ereignissen.

4.1.4 Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Frühen Nutzenbewertung von Empagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II ohne eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung gemäß der EMPA-REG-OUTCOME-Studie keinen Zusatznutzen gegenüber der Zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Entgegen der Bewertung des IQWiG hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf der Basis von EMPA-REG-OUTCOME einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen zuerkannt, wenn Empagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und manifesten kardiovaskulären Erkrankungen als Zusatz zu Metformin und/oder anderen Antidiabetika verordnet wird

[\[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf\]](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf).

4.1.5 Bundesweite Praxisbesonderheit

Die Verordnungen von Empagliflozin (Jardiance®) sind seit dem 01.01.2017 nach § 130b Abs. 2 SGB V von der Prüfungsstelle bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus und manifester kardiovaskulärer Erkrankung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle laut G-BA-Beschluss vom 01.09.2016 ab dem ersten Behandlungsfall als Praxisbesonderheiten anzuerkennen.

Zusammengefasst umfasst dies mindestens eine der folgenden Bedingungen:

- bestätigter Myokardinfarkt oder
- klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose oder
- koronare Mehrgefäßerkrankung oder
- instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung oder
- ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder
- periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung.

https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/14034pb20170301.pdf

4.2 Dapagliflozin (Forxiga®)

4.2.1 Indikation

Dapagliflozin ist seit 2012 zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes zugelassen [10].

4.2.2 Evidenz

Dapagliflozin senkt in den Hauptzulassungsstudien bei Typ-2-Diabetes den HbA1c-Wert gegenüber Placebo mäßig um 0,5% bis 0,7%.

Mit der 2018 publizierten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten DECLARE-TIMI 58 Phase 3b Studie [11] mit Dapagliflozin ist nach EMPA-REG-OUTCOME mit Empagliflozin und CANVAS mit Canagliflozin die dritte und bislang größte Sicherheitsstudie zu einem SGLT-2-Hemmer veröffentlicht worden [12].

Herzinfarkte, Schlaganfälle und kardiovaskulär bedingte Todesfälle (Primäre Sicherheitsendpunkte) nehmen hier gegenüber Placebo weder zu noch signifikant ab. Die Gesamtsterblichkeit

wird nicht gemindert. Wie in den anderen Sicherheitsstudien mit SGLT-2-Hemmern sinkt die Rate der Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz auch unter Dapagliflozin, hier aber in einem erst nachträglich eingeführten Endpunkt. Der Effekt ist dabei vergleichsweise gering, ein Klasseneffekt jedoch wahrscheinlich.

4.2.3 Sicherheitsprofil

Ein Nierenereignis trat in der DECLARE-TIMI 58 Phase 3b Studie bei 4,3 % in der Dapagliflozin-Gruppe und bei 5,6 % in der Placebo-Gruppe auf (Hazard Ratio, 0,76; 95 % CI, 0,67 bis 0,87), und der Tod aus jeglicher Ursache trat bei 6,2 % bzw. 6,6 % auf (Hazard Ratio, 0,93; 95 % CI, 0,82 bis 1,04). Eine diabetische Ketoazidose trat unter Dapagliflozin häufiger auf als unter Placebo (0,3 % vs. 0,1 %, $P=0,02$), ebenso Genitalinfektionen, die zu einem Behandlungsabbruch führten oder als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse galten (0,9 % vs. 0,1 %, $P<0,001$).

4.2.4 Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V

In der frühen Nutzenbewertung sieht der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2013 keinen Zusatznutzen für den SGLT-2-Hemmer in der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes gegenüber den bisherigen Standards. Auch 2018 versagt der G-BA die Anerkennung eines Zusatznutzens

[\[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_BAnz.pdf\]](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_BAnz.pdf).

Zeitweise stellte AstraZeneca Ende 2013 wegen gescheiterter Preisverhandlungen den Vertrieb von Dapagliflozin in Deutschland sogar ein. Seit Mai 2014 ist es mit erheblichem Preisnachlass wieder im Handel, nachdem es eine Einigung mit dem GKV Spitzenverband zum Erstattungsbeitrag gegeben hatte.

Es konnte lediglich ein geringer Zusatznutzen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit hohem kardiovaskulären Risiko festgestellt werden, die Dapagliflozin in Kombination mit anderen Antidiabetika erhielten.

In allen anderen Subgruppen ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

4.2.5 Bundesweite Praxisbesonderheit

Für die Verordnungen von Forxiga® (Wirkstoff: Dapagliflozin) im Anwendungsgebiet des Diabetes mellitus Typ 2 wurde keine bundesweite Praxisbesonderheit vereinbart.

4.3 Ertugliflozin (Steglatro®)

4.3.1 Indikation

Ertugliflozin wurde als vierter Vertreter dieser Wirkstoffgruppe 2018 zugelassen. Das Fertigarzneimittel Steglatro® (Monopräparat) mit dem Wirkstoff Ertugliflozin ist seit 2021 neben der Fixkombination mit Sitagliptin (Steglujan®) zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes zugelassen.

4.3.2 Evidenz

Ertugliflozin, der vierte SGLT-2-Hemmer, senkt wie die anderen SGLT-2-Hemmer das HbA1c (im Placebovergleich in Dosierungen von täglich 5 mg oder 15 mg nach Berechnungen der FDA um 0,5% bis 0,7%, kein Effekt bei mäßiger Niereninsuffizienz) sowie Körpergewicht und Blutdruck geringfügig [13].

In der VERTIS CV-Studie hat sich Ertugliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und etablierten atherosklerotischen Erkrankungen als sicher erwiesen. Anders als für Empagliflozin und Dapagliflozin konnte aber kein Effekt auf kardiovaskuläre oder renale Ereignisse gezeigt werden [14]. Die kardialen Ergebnisse von VERTIS CV zeigen keine Risikoreduktion für den primären Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall. Die wichtigsten sekundären Endpunkte, nämlich die Überlegenheit von Ertugliflozin in Bezug auf die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder bis zum Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz, den alleinigen kardiovaskulären Tod oder ein erstes Ereignis wie Nierentod, Dialyse/Nierentransplantation oder Verdoppelung des Serumkreatinins im Vergleich zum Ausgangswert, wurden ebenfalls verfehlt. Ertugliflozin erwies sich jedoch als überlegen im Hinblick auf eine 30-prozentige Risikoreduktion in Bezug auf den vordefinierten Endpunkt der Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz (HR: 0,70; 95% CI: 0,54-0,90).

4.3.3 Sicherheitsprofil

In der VERTIS CV-Studie kam es bei 54 Patienten (2,0 %) unter 5mg von Ertugliflozin und bei 57 Patienten (2,1 %) unter 15mg Ertugliflozin zu Amputationen, verglichen mit 45 Patienten (1,6 %), die Placebo erhielten.

4.3.4 Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V

Der G-BA kommt in seinem Beschluss vom 19. Mai 2022 zur frühen Nutzenbewertung von Steglatro® (Ertugliflozin) im Verhältnis zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie je nach Subgruppe zu dem Ergebnis, dass für keine der untersuchten Subgruppen ein Zusatznutzen belegt ist.

[\[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5429/2022-05-19_AM-RL-XII_Ertugliflozin_D-756_BAnz.pdf\]](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5429/2022-05-19_AM-RL-XII_Ertugliflozin_D-756_BAnz.pdf)

4.3.5 Bundesweite Praxisbesonderheit

Für den Wirkstoff Ertugliflozin im Anwendungsgebiet des Diabetes mellitus Typ 2 wurde keine bundesweite Praxisbesonderheit vereinbart.

4.4 Wichtig: Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung

Nach wie vor ist eine Lebensstiländerung mit Ernährungsanpassungen, körperlicher Aktivität und soweit möglich einer Gewichtsreduktion die Grundlage der Diabetestherapie [15]. Diese nicht-medikamentösen Maßnahmen gelten als Basistherapie zu jeder Therapiestufe und werden auch bei geriatrischen Patienten empfohlen. Bei der Ersteinstellung übergewichtiger Menschen mit Typ-2-Diabetes bzw. Prädiabetes ist eine relevante Absenkung des HbA1c-Wertes häufig allein durch eine Veränderung der Ernährung und einer Steigerung der körperlichen Aktivität möglich. Erst wenn diese Maßnahmen den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, ist eine Arzneitherapie des Typ-2-Diabetes erforderlich.

Der Zielbereich für eine medikamentöse Senkung des HbA1c wird von den Fachgesellschaften unterschiedlich gesehen. Die DEGAM empfiehlt eine medikamentöse Senkung der Blutglukose bei Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen erst ab einem HbA1c >7,5 % [[DEGAM Anwenderversion Typ-2-Diabetes](#)]. Der HbA1c-Wert hat im höheren Lebensalter einen geringeren Stellenwert bei Therapieentscheidungen. Die Einstellung des HbA1c sollte sich an der jeweiligen Patientengruppe orientieren und in einem Zielkorridor von HbA1c 6,5% bis <8,5% liegen.

Zwar wird in der aktuellen NVL Leitlinie von einer Stufen- oder Eskalationstherapie des Diabetes mellitus Typ 2 Abstand genommen, jedoch ist im Hinblick auf eine wirtschaftliche Verordnungsweise der initiale Einsatz eines SGLT-2-Hemmers nicht generell gerechtfertigt.

Bei fehlenden Kontraindikationen und Ausschöpfung aller nichtmedikamentösen Maßnahmen wird in den Leitlinienempfehlungen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) einheitlich Metformin als Medikament der ersten Wahl angesehen. Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung und makrovaskulärer Risikoreduktion sowie des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate ist es als First-line Antidiabetikum für die initiale Monotherapie des Typ-2-Diabetes zu bewerten [6]. Metformin ist bereits seit langem generisch verfügbar und rabattiert.

Für die Monotherapie bei dennoch bestehender Metformin-Unverträglichkeit bzw. -kontraindikation sowie für die Kombinationstherapie bieten sich einige Alternativen an. Wenn Metformin allein nicht ausreicht, um das individuell festgelegte HbA1c-Ziel zu erreichen, sollte bei fehlenden kardiovaskulären Vorerkrankungen eine Kombination mit Sulfonylharnstoffen angeboten werden (DEGAM-Votum).

Wird der individuelle HbA1c-Zielwert innerhalb von 3–6 Monaten nicht erreicht oder bei einem erhöhten Risiko für diabetesassoziierte und/oder renale Ereignisse oder einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung, können zusätzlich zu Metformin ein SGLT-2-Inhibitor oder GLP-1 Analogon in Erwägung gezogen werden.

Für viele Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen, die nach der bisherigen Datenlage keinen Vorteil von SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Agonisten haben, stellen nach wie vor Sulfonylharnstoffe eine Evidenz-gestützte Alternative dar [6].

Empagliflozin als bundesweite Praxisbesonderheit ist im Rahmen der statistischen Prüfung bei entsprechendem Einsatz (Indikationen s. 4.1.5) ab dem ersten Behandlungsfall als Praxisbesonderheit anzuerkennen.

Beachten Sie, den vorrangigen Einsatz von verfügbaren Generika sowie bestehende Rabattverträge.

Für die fixen Kombinationen aus Dapagliflozin mit Metformin (Xigduo[®]) sowie Empagliflozin mit Linagliptin (Glyxambi[®]) liegen keine bundesweiten Praxisbesonderheiten vor. Ein geringer Zusatznutzen für Xigduo[®] konnte lediglich bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten, festgestellt werden. Für die Fixkombination Empagliflozin mit Linagliptin (Glyxambi[®]) konnte vom G-BA hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden.

5 Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (EF < 40%)

5.1 Empagliflozin (Jardiance®)

5.1.1 Indikation

Empagliflozin ist seit Juni 2021 zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction, d.h. bei linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) bis maximal 40%, zugelassen.

5.1.2 Evidenz

Der SGLT-2-Hemmer Empagliflozin ist auf Basis der der EMPEROR-Reduced-Studie unabhängig vom Vorliegen eines Typ-2-Diabetes für die Indikation der chronischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion zugelassen [16]. Entsprechende Empfehlungen finden sich in nationalen und internationalen Leitlinien [17,18,19].

Die EMPEROR-Reduced-Studie ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie. An der Studie nahmen 3730 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter ($\leq 40\%$) linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) teil. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die einmal tägliche Gabe von Empagliflozin 10 mg oder Placebo verteilt, zusätzlich zu einer individuell optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz. Die mediane Dauer der Behandlung betrug in beiden Gruppen 16 Monate.

75 % der Studienpopulation waren zu Beginn der Studie im NYHA-Stadium II, knapp ein Viertel im NYHA-Stadium III. Patienten im NYHA-Stadium IV waren mit weniger als 1 % vertreten. Die Hälfte der Patienten hatte außerdem einen Diabetes mellitus Typ 2.

Zu Beginn der Studie erhielten fast alle Patienten eine Kombinationstherapie, bestehend aus einem ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzym) oder ARB (Angiotensin-Rezeptor-Blocker), einen Betablocker und ein oder mehrere Diuretika. Etwa 70 % erhielten außerdem einen MRA (Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist). Ein ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor) wurde 19 % der Patienten zu Beginn der Studie verabreicht, während weitere 7 % im Laufe der Studie erneut mit einem ARNI behandelt wurden.

Beim primären Endpunkt, der Kombination aus kardiovaskulärem Tod und Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Empagliflozin (19,4 % vs. 24,7 %; relatives Risiko (RR) 0,75 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,65-0,86; $p < 0,001$). Dieser Unterschied war fast ausschließlich auf eine Verringerung der herzinsuffizienzbedingten Krankenhausaufenthalte zurückzuführen (13,2 % vs. 18,3 %; RR 0,69; KI 0,59-0,81; $p < 0,001$). Weder die Gesamtsterblichkeit noch die kardiovaskuläre Sterblichkeit wurden durch Empagliflozin signifikant beeinflusst.

5.1.3 Sicherheitsprofil

Genitalinfektionen waren unter Empagliflozin in der EMPEROR-Reduced-Studie signifikant gehäuft (1,7 % vs. 0,6 %). Die signifikant höhere Rate an potentiell lebensbedrohlichen ventrikulären Tachykardien unter Empagliflozin (3,0 % vs. 2,0 %) scheint relevant zu sein, steht jedoch im Widerspruch zu entsprechenden Daten der DAPA-HF-Studie, in der das Risiko für ventrikuläre Tachykardien mit Dapagliflozin in einer ähnlichen Patientenpopulation numerisch reduziert war (1,9 % vs. 2,7 %, $p = 0,055$).

5.1.4 Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V

Das IQWiG sah lediglich einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Kritisiert wurde die angewandte Vergleichstherapie in der Studie EMPEROR-Reduced. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation wurde ebenfalls angezweifelt. Die ZVT wurde nach Einschätzung des IQWiG nur eingeschränkt umgesetzt. Nach Einschätzung der AkdÄ bestand ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Der G-BA beschloss einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

[\[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5228/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_BAnz.pdf\]](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5228/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_BAnz.pdf)

5.1.5 Bundesweite Praxisbesonderheit

Die Verordnungen von Jardiance® (Wirkstoff: Empagliflozin) in dem Anwendungsgebiet „Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“ – unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus – sind ab dem 01.01.2023 nach § 130b Abs. 2 SGB V von der Prüfungsstelle im Anwendungsgebiet mit einem Zusatznutzen laut G-BA-Beschluss vom 06.01.2022 ab dem ersten Behandlungsfall als Praxisbesonderheiten anzuerkennen. Die Ärzte sind hiermit nicht von den einzuhaltenden Vorgaben aus § 12 SGB V und § 9 der Arzneimittelrichtlinie entbunden.

[\[https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/am-nog_praxisbesonderheiten/14034pb20170301.pdf\]](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/am-nog_praxisbesonderheiten/14034pb20170301.pdf)

5.2 Dapagliflozin (Forxiga®)

5.2.1 Indikation

Dapagliflozin ist seit November 2020 zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction, d.h. bei linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) bis maximal 40% zugelassen.

5.2.2 Evidenz

Die Zulassung basiert auf der im November 2019 im New England Journal of Medicine publizierten multizentrischen, doppelblinden, randomisiert- kontrollierten DAPA- HF Studie [20].

Eingeschlossen wurden 4744 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz im NYHA- Stadium II- IV und einer LVEF bis maximal 40%. Etwa zwei Drittel der eingeschlossenen Studienteilnehmer wiesen ein NYHA- Stadium II, ein Drittel ein NYHA- Stadium III und lediglich 1% ein NYHA- Stadium IV auf. 45% waren Typ 2- Diabetiker. Ausschlusskriterien waren ein Typ-1- Diabetes, eine symptomatische Hypotonie respektive ein systolischer RR < 95 mm Hg sowie eine eGFR < 30 ml/min/1,73m². Außerdem eine kurz zurückliegende Behandlung oder ausgeprägte Nebenwirkung bei einer früheren Behandlung mit SGLT-2- Hemmern. Unter Fortsetzung der bisherigen leitliniengerechten medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz erhielten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Studie doppelblind entweder 10 mg Dapagliflozin/Tag oder Placebo. Der primäre Studienendpunkt war zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod und einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz (ungeplante Hospitalisierung oder notfallmäßige iv-Therapie der Herzinsuffizienz). Sekundäre Endpunkte umfassten u.a. die Anzahl der Klinikaufenthalte (auch wiederholte), einen Herzinsuffizienz-Symptomscore, unerwünschte Wirkungen wie Ketoazidose, Fourniergangrän oder Amputation sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Der primäre EP wurde im Dapagliflozin-Arm von 16,3%, im Placebo-Arm von 21,2% erreicht (HR 0,74, 95% CI 0,65- 0,85, p 0,001). Die ARR betrug 4,9%, die NNT 21. Dapagliflozin senkte gegenüber Placebo die Gesamtsterblichkeit (11,6% vs. 13,9%, NNT 65/Jahr). Auch die Einzelkomponenten des primären EP waren unter Verumtherapie seltener. Hospitalisierung wegen HI 9,7% vs. 13,4% (HR 0,7, 95% CI 0,59- 0,83), notfallmäßige iv-Behandlung wegen HI-Verschlechterung 0,4% vs. 1,0% (HR 0,43, 95% CI 0,20- 0,90), Kardiovaskuläre Mortalität 9,6% vs. 11,5% (HR 0,82, 95% CI 0,69- 0,98). Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III oder IV scheinen jedoch weniger zu profitieren (HR 0,90) als solche im Stadium NYHA II (HR 0,63).

Ansonsten war ein Nutzen von Dapagliflozin in allen anderen vordefinierten Subpopulationen nachweisbar sowohl bei Diabetikern als auch bei Nichtdiabetikern.

5.2.3 Sicherheitsprofil

In beiden Armen von DAPA-HF wurde die Studienmedikation von etwa jedem zehnten Patienten abgesetzt, davon wegen unerwünschter Wirkungen in 4,7% im Dapagliflozin-Arm und in 4,9% im Placebo-Arm. Bei keinem der untersuchten Sicherheitsendpunkte (u.a. Volumenverlust oder renale NW) schnitt Dapagliflozin schlechter als Placebo ab. Hypoglykämien und symptomatische Hypotensionen waren mit 0,2% sehr selten. Bei drei Patienten wurde unter Dapagliflozin eine diabetische Ketoazidose festgestellt (0,1%), hingegen bei keinem Patienten im Placebo-Arm. Einschränkend ist zu bemerken, dass unerwünschte Wirkungen nur dann erhoben wurden, wenn sie zum Therapieabbruch oder einer Dosisreduktion zwangen oder einer prädefinierten Auswahl entsprachen.

5.2.4 Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB

Der GBA beschloss am 20.Mai 2021 bei der Behandlung Erwachsener mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion mit Dapagliflozin gegenüber der ZVT (eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome) einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

[\[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4846/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_BAnz.pdf\]](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4846/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_BAnz.pdf)

5.2.5 Bundesweite Praxisbesonderheit

Bislang keine Vereinbarung zwischen dem pU und dem GKV-Spitzenverband

5.3 Wichtig: Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung

Wurde in der Vorversion der NVL „Chronische Herzinsuffizienz“ bei der Behandlung von herzinsuffizienten Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion noch eine symptomorientierte Stufentherapie empfohlen, wird davon abweichend in der aktuellen Version 4.0 vom Dezember 2023 eine Kombination aus vier prognoseverbessernden Substanzklassen empfohlen. Diese umfassen

- Inhibitoren des Renin- Angiotensin- System/ RASi (ACE- Hemmer/ ACEi, Angiotensin- Rezeptor- Blocker/ ARB und Angiotensin- Rezeptor- Neprilysin- Inhibitoren/ARNI),
- Betarezeptorenblocker/BB

- Mineralkortikoidrezeptorantagonisten/MRA und
- SGLT-2-Hemmer/ SGLT2i.

Die Auswahl, Reihenfolge und Dosierung der Substanzklassen soll sich am Nebenwirkungsspektrum, Kontraindikationen, vorliegenden Komorbiditäten und der individuellen Verträglichkeit orientieren.

Ein Einsatz aller vier prognoseverbessernden Substanzklassen kann in Einzelfällen, soweit dies mit individuellen Therapiezielen, Komorbiditäten und Verträglichkeit vereinbar ist, zeitgleich erfolgen. Eine additive Wirkung der Substanzklassen wird angenommen. Gegen eine frühzeitige Vierfachkombination und für eine symptom- und progressionsorientierte Stufentherapie benennt die Leitliniengruppe Bedenken bezüglich einer Übertherapie und v.a. in der ambulanten Versorgung Sicherheitsprobleme bei der Initiierung aller vier Substanzklassen.

Kein Konsens bestand innerhalb der Leitliniengruppe darin, ob bei Patienten mit stabiler de novo Herzinsuffizienz NYHA II eine Vierfachtherapie initiiert oder eine Stufentherapie, beginnend mit zwei prognoseverbessernden Substanzen ausreichend ist, sofern darunter ein Stadium NYHA I erreicht werden kann.

Für eine initiale Vierfachkombination liegen keine direkte Evidenz vor, ebenso wenig Vergleichsdaten zur bisher empfohlenen Stufentherapie. Ausgehend vom hohen Empfehlungsgrad der NVL-Autorengruppe ist bei der praktischen Durchführung einer medikamentösen Therapie eine sukzessive Initiierung mit nicht > als zwei Substanzen gleichzeitig in der Regel ausreichend. Empfohlen wird weiterhin eine Titrierung in 2- 4- wöchentlichen Intervallen bis zur Ziel- oder individuell höchst verträglichen Dosis unter engmaschiger Überwachung. Eine Evaluation des Therapieeffektes und die Entscheidung über eine weitere Therapieintensivierung wird nach 6, spätestens jedoch 12 Wochen empfohlen. Die eingeschränkte Kongruenz von Studienpopulation und ambulant versorgter Praxispopulation (externe Evidenz) betrifft alle vier prognoseverbessernden Substanzklassen und erschwert Aussagen zu Sicherheit und Effektivität [21]. Ebenso wenig entsprechen Design und Datenlage von PARADIGM- HF einem first- line Einsatz von Sacubutril/ Valsartan. Auch in EMPEROR- Reduced und DAPA-HF waren nahezu alle Patienten mit RASi, BB und/oder MRA vorbehandelt.

Für den Fall, dass eine Entscheidung für eine Stufentherapie bei chronisch stabilen Patienten mit NYHA II getroffen wird, stellt die Leitliniengruppe die Wahl der initialen zwei Substanzen ausdrücklich frei. In der Versorgungspraxis sollte jedoch, sofern keine entsprechenden Kontraindikationen vorliegen, mit einer Kombination aus RASi+Betablocker begonnen werden, da eine direkte und konsistente Evidenz vorhanden ist.

Der initiale Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren, die keine Titration erfordern erscheint der Leitliniengruppe insbesondere bei Vorliegen von Koindikationen wie Diabetes oder Nierenerkrankungen, aber auch bei hohem Progressionsrisiko oder bei Kontraindikationen für andere prognoseverbessernde Substanzgruppen sinnvoll. Bisher gibt es jedoch keine Evidenz für eine Behandlung mit SGLT-2-Hemmern ohne RASi+Betablocker bei Herzinsuffizienz (nur bei Diabetes) [17].

Dapagliflozin senkte in der DAPA-HF-Studie sowohl die kardiovaskuläre als auch die Gesamtmortalität und verbesserte die Morbidität. Allerdings profitieren nur Patientinnen und Patienten in einem frühen Stadium der Herzinsuffizienz (NYHA- Klasse II). Laut Einschätzung des G-BA ist jedoch eine sichere Abgrenzung zwischen den NYHA-Klassen II und III nicht möglich, weswegen das Ausmaß des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation als beträchtlich eingestuft wurde. Zu beachten ist, dass lediglich Dapagliflozin in der pivotalen Studie einen lebensverlängernden Effekt nachwies und deswegen vorrangig eingesetzt werden soll [22].

Bitte beachten Sie den vorrangigen Einsatz von verfügbaren Generika und bestehende Rabattverträge.

Empagliflozin (Jardiance®) ist seit dem 01.01.2023 von der Prüfungsstelle als bundesweite Praxisbesonderheit anzuerkennen (Indikation s. 5.1.5).

Beachten Sie, dass die Verordnung von Sacubitril/Valsartan (Entresto®) seit dem 16.06.2016 nur bei Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion als Praxisbesonderheit anerkannt werden kann, die **zuvor** mit einem ACE-Hemmer oder einem AT1-Rezeptorblocker (ggf. in Kombination mit einem Betablocker und/oder Aldosteronantagonisten) behandelt worden sind [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/16005pb20170101.pdf].

Siehe hierzu auch: Zielvereinbarung KVBW, <https://www.kvbawue.de/api-file-fetcher?fid=4764>

6 Herzinsuffizienz mit gering reduzierter oder erhaltener Ejektionsfraktion (EF>40%)

6.1 Empagliflozin (Jardiance®)

6.1.1 Indikation

Die Zulassung von Jardiance® ist seit März 2022 auf die Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) > 40% erweitert worden. Die empfohlene Dosis beträgt einmal 10mg täglich.

6.1.2 Evidenz

Basis der Zulassungserweiterung sind Daten der 2021 im New England Journal of Medicine publizierten multizentrisch durchgeführten doppelblinden, randomisierten Studie EMPEROR-Preserved [23].

Die 5988 Teilnehmer erhielten neben einer individuell optimierten Begleittherapie entweder 10mg Empagliflozin/Tag oder Placebo. Der primäre Endpunkt (EP) setzte sich aus kardiovaskulärem Tod oder erster Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zusammen. Die Studie wurde beendet, sobald 841 Ereignisse des primären EP erreicht wurden. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 23 Monaten. Der kombinierte primäre Endpunkt wurde unter Empagliflozin gegenüber Placebo von 8,7 auf 6,9 pro 100 Patientenjahre verringert (NNT 56/Jahr). Jedoch hatte Empagliflozin im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf die kardiovaskuläre (7,3% vs. 8,2%) oder die Gesamtmortalität (14,1% vs. 14,3%). Erst-Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz waren unter Empagliflozin mit 8,6% gegenüber 11,8% unter Placebo signifikant verringert, nicht jedoch die Anzahl der Gesamthospitalisierungen. Ebenfalls keine Unterschiede zeigten sich bei der Häufigkeit von Herzinfarkten oder Schlaganfällen sowie bei der mittels Fragebogen nach einem Jahr erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (s.a. Tab. 2).

Tab. 2 Ausgewählte Ergebnisse aus EMPEROR-Preserved [24].

| Endpunkt | Empagliflozin (n = 2997) | Placebo (n = 2991) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| Gesamtmortalität | 14,1 % | 14,4 % |
| RR (95% CI) p-Wert | 1,00 (0,87 – 1,15) p = 0,989 | |
| Kardiovaskulärer Tod | 7,3 % | 8,2 % |
| RR (95% CI) p-Wert | 0,91 (0,76 – 1,09) p = 0,295 | |
| Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (nur erstes Ergebnis) | 8,6 % | 11,8 % |
| RR (95% CI) p-Wert | 0,71 (0,60 – 0,83) p < 0,001 | |
| Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (auch wiederholte Ergebnisse) | 407 | 541 |
| RR (95% CI) p-Wert | 0,73 (0,61 – 0,88) p = 0,001 | |
| Gesamthospitalisierung (nur erstes Ergebnis) | 42,4 % | 44,8 % |
| RR (95% CI) p-Wert | 0,92 (0,85 – 0,99) P = 0,032 | |
| Gesamthospitalisierung (auch wiederholte Ergebnisse) | 2566 | 2769 |
| RR (95% CI) p-Wert | 0,93 (0,85 – 1,01) P = 0,101 | |

CI: Konfidenzintervall; RR: relevantes Risiko.

Subgruppenanalysen betreffend den primären EP ergaben eine ähnliche Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit oder ohne Diabetes mellitus Typ 2 oder CKD, ein signifikanter Effekt zeigte sich allerdings nur bei Patienten im Alter ≥ 70 Jahre. Hingegen zeigte sich kein Einfluss auf die Anzahl der Gesamthospitalisierungen (wesentlicher sekundärer EP) bei einer EF $> 60\%$ oder unter der Einnahme eines Mineralkortikoidrezeptorantagonisten.

6.1.3 Sicherheitsprofil

Häufiger als unter Placebo waren in EMPEROR-Preserved bei Einnahme von Empagliflozin Harnwegs- und Genitalinfektionen, symptomatische Hypotonie und allergische Hautreaktionen. Hypoglykämien waren gegenüber Placebo mit 2,4% vs. 2,6% etwa gleich häufig. Ketoazidosen waren mit 0,1% in beiden Studienarmen selten.

6.1.4 Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB

Mit Beschluss vom 15.09.2022 hat der G-BA bei der Behandlung Erwachsener mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF $> 50\%$) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49%) mit Empagliflozin gegenüber der ZVT (optimierte Standardtherapie der Herzinsuffizienz und zugrundeliegender Erkrankungen) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt

[\[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5618/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_BAnz.pdf\]](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5618/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_BAnz.pdf).

6.1.5 Bundesweite Praxisbesonderheit

Verordnungen von Jardiance® (Wirkstoff: Empagliflozin) im Anwendungsgebiet „Behandlung von Erwachsenen mit einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF $> 50\%$) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49%) sind – unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus – ab dem 01.07.2023 nach § 130b Abs. 2 SGB V von der Prüfungsstelle im Anwendungsgebiet mit einem Zusatznutzen laut G-BA Beschluss vom 15.09.2022 ab dem ersten Behandlungsfall als Praxisbesonderheit anzuerkennen.

[\[https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/14034pb20170301.pdf\]](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/14034pb20170301.pdf)

6.2 Dapagliflozin (Forxiga®)

6.2.1 Indikation

Die Zulassung von Forxiga® ist seit Februar 2023 auf die Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40% erweitert worden. Die tägliche Dosis beträgt 10mg.

6.2.2 Evidenz

Die Zulassungserweiterung basiert auf den 2022 im New England Journal of Medicine publizierten Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie DELIVER [25]. 6263 mindestens 40 Jahre alte Patientinnen und Patienten mit stabiler symptomatischer Herzinsuffizienz (LVEF >40%) nahmen an der Studie teil. Weitere Einschlusskriterien waren eine Vergrößerung des linken Vorhofs oder eine linksventrikuläre Hypertrophie sowie deutlich erhöhte natriuretische Peptide. Ausgeschlossen waren Patienten mit Diabetes Typ 1, eGFR < 25 ml/min/1,73 m², einem systolischen RR < 95 mm Hg und verschiedenen Formen einer Kardiomyopathie. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 (10mg Dapagliflozin bzw. Placebo) zusätzlich zur individuellen Therapie. Der primäre EP setzte sich zusammen aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung oder dringlichem Arztkontakt wegen Herzinsuffizienz. Während unter Placebo 19,5% im Verlauf von im Median 2,3 Jahren ein Ereignis des primären EP erlitten, waren dies unter Dapagliflozin 16,4% der Studienteilnehmerinnen und Teilnehmer (Hazard Ratio 0,82, 95% CI 0,73- 0,92). Signifikant reduziert wurden lediglich Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz (5% vs. 6,5%, HR 0,77, NNT67/Jahr). Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität wurden durch Dapagliflozin nicht beeinflusst. In Subgruppenanalysen zeigte Dapagliflozin keinen Vorteil gegenüber Placebo bei Patienten mit einem systolischen RR von ≤128 mm Hg.

6.2.3 Sicherheitsprofil

Die Absetzrate wegen Nebenwirkungen war in beiden Armen von DELIVER mit jeweils 5,8% gleich. Bei zwei Teilnehmern im Verum-Arm kam es zum Auftreten einer diabetischen Ketoazidose.

6.2.4 Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB

Mit Beschluss vom 17.08.2023 hat der G-BA bei der Behandlung Erwachsener mit einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50%) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49%) mit Dapagliflozin gegenüber der ZVT (optimierte Standardtherapie der Herzinsuffizienz und zugrundeliegender Erkrankungen) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

[\[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6127/2023-08-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-906_BAnz.pdf\]](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6127/2023-08-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-906_BAnz.pdf)

6.2.5 Bundesweite Praxisbesonderheit

Laut G-BA Beschluss vom 17.08.2023 mit Geltungsbeginn der Praxisbesonderheit ab 01.03.2024 für Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF \geq 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %).

[\[https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/13016pb20230113.pdf\]](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/13016pb20230113.pdf)

6.3 Wichtig: Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz unterteilt die Herzinsuffizienz mit einem LVEF von > 40% in eine HI mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion von 40- 49% (HFmrEF) und eine HI mit erhaltener LVEF von \geq 50% (HFpEF). Auf Grund der Studienlage wird jedoch einheitlich für Patienten mit einer LVEF von >40% mit moderatem Empfehlungsgrad (sollte) die Gabe eines SGLT-2-Inhibitors (Empagliflozin, Dapagliflozin) empfohlen. Mit hohem Empfehlungsgrad (soll) wird bei Zeichen einer Flüssigkeitsretention der Einsatz eines Diuretikums empfohlen ebenso die leitliniengemäße Behandlung von Komorbiditäten.

Berücksichtigen Sie bitte den vorrangigen Einsatz von verfügbaren Generika und bestehende Rabattverträge.

Empagliflozin (Jardiance®) ist seit dem 01.07.2023, Dapagliflozin (Forxiga®) ab dem 01.03.2024 (Indikation s. 6.2.5) nach § 130b Abs. 2 SGB V von der Prüfungsstelle im Anwendungsgebiet als bundesweite Praxisbesonderheit anzuerkennen (Indikation s. 6.1.5).

7 Niereninsuffizienz

7.1 Empagliflozin (Jardiance®)

7.1.1 Indikation

Jardiance® ist seit Juli 2023 zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz.

7.1.2 Evidenz

In EMPA- KIDNEY, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie wurde die Wirkung von Empagliflozin auf die Progression einer Niereninsuffizienz und das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko untersucht [26].

An der Studie nahmen 6609 Menschen mit und ohne Diabetes bzw. einer Albuminurie sowie einer Vielzahl zu Grunde liegender Ursachen der CKD teil (diabetische und hypertensive Nephropathie sowie Glomerulonephritiden oder IgA-Nephropathie). Zusätzlich zum Behandlungsstandard erhielten die Studienteilnehmer entweder 10 mg Empagliflozin oder Placebo. Der primäre Kombinationsendpunkt bestand aus einer anhaltenden Verringerung der eGFR um wenigstens 40% oder auf unter 10 ml/min/1,73 m², dem Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz (definiert als chronische Dialyse oder Nierentransplantation) oder renal bzw. kardiovaskulär bedingtem Tod. Sekundäre Endpunkte waren kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder jedweder Ursache und Gesamtmortalität. Auf Basis einer Zwischenauswertung wurde die Studie vorzeitig beendet. Primäre Endpunktereignisse erreichten 13,1% der Verumgruppe gegenüber 16,9% der Kontrollgruppe (ARR 3,8%, HR 0,72, CI 0,59- 0,89, p< 0,001, NNT/ Jahr 48). Signifikant weniger erreichten unter Empagliflozin den Surrogatendpunkt Abnahme der eGFR um wenigstens 40% (10,9% versus 14,3%), den Rückgang der eGFR auf unter 10 ml/min/ 1,73 m² (3,5% vs. 5,1%) sowie das Stadium einer terminalen Niereninsuffizienz (3,3% vs. 4,8%). Nicht signifikant gemindert wird mit 1,8 vs. 2,1% die kardiovaskuläre und renale Mortalität. Bei den wesentlichen sekundären Endpunkten wurden Hospitalisierungen jeglicher Genese signifikant gemindert, nicht jedoch die Gesamtmortalität.

7.1.3 Sicherheitsprofil

Ketoazidose, Amputationen an den unteren Extremitäten, symptomatische Dehydrierung und Volumenmangel waren in EMPA- KIDNEY selten, traten unter Empagliflozin jedoch häufiger als unter Placebo auf. Schwere Harnwegsinfekte traten unter Empagliflozin nicht häufiger als in der

Placebogruppe auf. Ebenso waren Hypoglykämien in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig, betrafen unter Empagliflozin jedoch mehr Nichtdiabetiker als unter Placebo.

7.1.4 Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V

Mit Beschluss vom 01.02.2024 hat der G-BA bei der Behandlung Erwachsener mit chronischer Niereninsuffizienz mit Empagliflozin gegenüber der ZVT (Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie, Herzinsuffizienz) keinen Zusatznutzen festgestellt.

[\[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6452/2024-02-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-960_BAnz.pdf\]](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6452/2024-02-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-960_BAnz.pdf)

7.1.5 Bundesweite Praxisbesonderheit

Bisher keine Vereinbarung zwischen GKV-SV und pU

7.2 Dapagliflozin (Forxiga®)

7.2.1 Indikation

Forxiga® ist seit August 2021 zugelassen zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Erwachsenen.

7.2.2 Evidenz

Die Zulassung beruht auf der 2020 im New England Journal of Medicine publizierten DAPA-CKD-Studie [27]. Zudem legte der Hersteller eine Metaanalyse vor, in die auch Daten von Teilpopulationen der Studien DAPA-HF (n= 4744) und DECLARE-TIMI 58 (n= 17160) eingeschlossen waren. Die in diesen Studien identifizierten CKD-Teilpopulationen beliefen sich auf 41% (DAPA-HF) bzw. 34% (DECLARE-TIMI 58) der jeweiligen Gesamtpopulation.

In die doppelblinde, randomisierte DAPA-CKD-Studie wurden 4304 Patienten mit einer eGFR von 25- 75 ml/min/1,73 m²) und einem Albumin-Kreatin-Quotienten (ACR) im Urin von 200- 5000 mg/g eingeschlossen. Davon hatten 96% eine arterielle Hypertonie, etwa zwei Drittel einen Typ-2-Diabetes mellitus und 40% eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung.

Alle Teilnehmer erhielten leitlinienkonform einen ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker in der maximal tolerierten Dosis und eine individuell gestaltete Standardtherapie der Nierenerkrankung und vorliegenden Komorbiditäten. Im Verhältnis 1:1 erhielten die Patienten entweder 10mg Dapagliflozin täglich oder Placebo. Der primäre Kombinationsendpunkt setzte sich zusammen aus einer anhaltenden Verringerung der eGFR um mindestens 50%, dem Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz (GFR < 15ml/min/1,73 m², chronische Dialyse bzw. Nierentransplantation) sowie Tod aus renaler oder kardiovaskulärer Ursache. Auf Empfehlung des Data Monitoring Committee wurde die Studie vorzeitig nach Eintreten von 509 primären Endpunktereignissen abgebrochen (laut Protokoll geplant: 681 Ereignisse). Primäre Endpunktereignisse traten mit 9,2% signifikant seltener als unter Placebo mit 14,5% auf (HR 0,61, 95% CI 0,51-0,72, p< 0,0001), NNT 19 über 2,4 Jahre. Signifikant reduziert waren die Gesamtmortalität (4,7% vs. 6,8%), mit 5,1% vs. 7,5% das Auftreten einer Niereninsuffizienz im Endstadium sowie Hospitalisierungen auf Grund von Herzinsuffizienz mit 1,7% vs. 3,3%.

Subgruppenanalysen zeigten keine Beeinflussung dieser Effekte etwa durch Alter, Vorliegen eines Typ-2-Diabetes, der eGFR oder ACR sowie der Höhe des systolischen Blutdrucks.

In der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF-Studie zeigte sich nur für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ein signifikant positiver Effekt. Für die Gesamtmortalität zeigte sich lediglich ein numerisch positiver Effekt (HR 0,85). Hingegen zeigte sich beim kombinierten Endpunkt einer Niereninsuffizienz im Endstadium ein numerisch negativer Effekt (HR 1,64).

Nur 20% der vom Hersteller definierten CKD-Teilpopulation der DECLARE-TIMI 58-Studie wiesen einen eGFR-Wert < 60ml/1,73min/ m² auf, wodurch die Übertragbarkeit der Studiendaten auf die Zielpopulation nicht gegeben war. Für Patienten mit Typ-2-Diabetes und leichter Niereninsuffizienz (GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) wurden weder die kardiovaskuläre noch die Gesamtmortalität signifikant gesenkt.

7.2.3 Sicherheitsprofil

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren in der DAPA-CKD-Studie unter Verum nicht häufiger als unter Placebo. Symptome eines Volumenmangels wurden unter Dapagliflozin mit 5,6% signifikant häufiger als unter Placebo mit 3,9% dokumentiert. Genitalinfektionen wurden nicht als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse eingeordnet und daher nur unvollständig erhoben.

7.2.1 Frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sieht für Dapagliflozin bei chronischer Niereninsuffizienz ohne symptomatische chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität einen Anhaltspunkt

für einen beträchtlichen Zusatznutzen, wenn beide Erkrankungen vorliegen hingegen nur einen geringen Zusatznutzen.

[\[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5282/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_BAnz.pdf\]](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5282/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_BAnz.pdf)

7.2.2 Bundesweite Praxisbesonderheit

Die Verordnungen von Forxiga® (Wirkstoff: Dapagliflozin) sind ab dem 13.01.2023 nach § 130b Abs. 2 SGB V von der Prüfungsstelle ausschließlich im Anwendungsgebiet mit einem Zusatznutzen (chronische Niereninsuffizienz) laut G-BA Beschluss vom 17.02.2022 ab dem ersten Behandlungsfall als Praxisbesonderheit anzuerkennen.

[\[https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/am-nog_praxisbesonderheiten/13016pb20230113.pdf\]](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/am-nog_praxisbesonderheiten/13016pb20230113.pdf)

7.3 Wichtig: Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung

Sowohl die DAPA-CKD- als auch die EMPA-KIDNEY-Studie wurden vorzeitig beendet, was methodisch zu einer Überschätzung untersuchter Effekte führen kann. Ebenso wird in beiden Studien die antihypertensive Begleittherapie als unzureichend bemängelt. Welcher Effekt sich bei gleich intensiver Blutdrucksenkung in Verum- sowie Placebogruppe ergeben würde, bleibt unklar. Subgruppenanalysen der EMPA-KIDNEY-Studie zeigten geringere Effekte bei Nichtdiabetikern oder bei Patienten ohne Albuminurie oder mit Mikroalbuminurie. Unter Dapagliflozin traten Symptome eines Volumenmangels signifikant gehäuft auf. Die ebenfalls in der Praxis häufig zu beobachten Genitalinfektionen wurden in der DAPA-CKD nicht gesondert erfasst. Bei zwei Patienten mit Diabetes kam es in der Placebogruppe zu Auftreten einer diabetischen Ketoazidose und bei einem Patienten zu einer Fournier-Gangrän. In der EMPA-KIDNEY-Studie traten schwerwiegende unerwünschte Wirkungen unter Empagliflozin nicht häufiger als unter Placebo auf, etwas häufiger jedoch Volumenmangel, Frakturen und Amputationen.

Gemäß der aktuellen S3- Leitlinie der [DEGAM](#) sollte Patientinnen und Patienten mit einer Albuminurie $\geq 300\text{mg/g}$ und/ oder einer eGFR $< 45\text{ml/min/1,73m}^2$ unabhängig von der Albuminurie ein SGLT-2-Hemmer empfohlen werden. Bei einer eGFR $< 20\text{ ml/min/ 1,73m}^2$ sollte keine Therapie mit einem SGLT-2-Hemmer begonnen werden. Die britische NICE- Leitlinie empfiehlt neben einer optimierten Standardversorgung einschließlich der höchstmöglichen Dosis eines ACEi oder ARB bei Patienten mit einer eGFR von $25- 75\text{ ml/min/1,73m}^2$ bei Vorliegen eines Typ- 2- Diabetes oder einer Albumin- Kreatinin- Ratio/ ACR von $> 200\text{ mg/g}$ die Gabe von Dapagliflozin [\https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/resources/chronic-kidney-disease-assessment-and-

[management-pdf-66143713055173](#)]. Empagliflozin wird neben einer optimierten Standardtherapie und der Gabe eines ACE- Hemmers oder Angiotensinrezeptblockers in maximal verträglicher Dosis bei einer eGFR von 20-45 ml/min/1,73m² unabhängig von Komorbiditäten empfohlen oder bei einer eGFR von 45-90 ml/min/1,73m² sofern ein Typ-2-Diabetes vorliegt oder ein ACR von > 200 mg/g [www.nice.org.uk/guidance/ta942].

Die 2024 publizierte KDIGO- Leitlinie (Kidney Disease Improving Global Outcomes) gibt bezüglich des Einsatzes von SGLT-2-Hemmern differenzierte Empfehlungen [28]. Mit hohem Empfehlungsgrad (1A) werden bei Patienten mit CKD (eGFR \geq 20 ml/min/1,73 m²) und Typ-2- Diabetes oder Herzinsuffizienz SGLT-2-Hemmer unabhängig vom Vorliegen einer Albuminurie empfohlen. Ebenso wird mit einer 1A- Empfehlung der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren bei Patienten mit einer CKD (eGFR \geq 20ml/min/1,73m²) und einer Albuminurie \geq 200mg/g angeraten. Mit moderatem Empfehlungsgrad werden SGLT-2-Inhibitoren bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz und einer Albuminurie < 200 mg/g bei einer geschätzten GFR von 20-45 ml/min/1,73m² empfohlen [<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf>].

Bitte beachten Sie den vorrangigen Einsatz von verfügbaren Generika und bestehende Rabattverträge. Dapagliflozin (Forxiga[®]) ist seit dem 13.01.2023 nach § 130b Abs. 2 SGB V von der Prüfungsstelle im Anwendungsgebiet Chronische Niereninsuffizienz mit einem Zusatznutzen als Praxisbesonderheit anzuerkennen.

LITERATUR

1. Freichel M, Klinge A: Diabetes mellitus. In: Ludwig WD, Mühlbauer B, Seifert R(Hrsg.): Arzneiverordnungsreport 2023. Springer
2. Zeyfang A, Wernecke J, Bahrmann A: Diabetes mellitus im Alter. Diabetologie 2021;16 (Suppl 2): 226–34.
3. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sglt2-inhibitors-article-20-procedure-ema-confirms-recommendations-minimise-ketoacidosis-risk-sglt2-inhibitors-diabetes_en.pdf (letzter Zugriff am 15.08.2024)
4. „Sick Day Rules“ bei Therapie mit SGLT2-Inhibitoren: Auch für Nicht-Diabetiker? Arzneimittelbrief 2023, Jg. 57: 45-49
5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sglt2-inhibitors-previously-canagliflozin-article-20-procedure-sglt2-inhibitors-information-potential-risk-toe-amputation-be-included-prescribing-information-april-2017_en.pdf (letzter Zugriff am 15.08.2024)
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung, Version 3.0. 2023
7. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/jardiance-epar-summary-public_en.pdf (letzter Zugriff am 15.08.2024)
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N. Engl. J. Med. 2015; 373: 2117-28
9. <https://www.fda.gov/advisory-committees/endocrinologic-and-metabolic-drugs-advisory-committee/june-28-2016-meeting-endocrinologic-and-metabolic-drugs-advisory-committee>; (letzter Zugriff am 15.08.2024)
10. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/forxiga-epar-medicine-overview_en.pdf; (letzter Zugriff am 15.08.2024)
11. Wiviott D, Raz I, Bonaca M et al.: Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N. Engl. J. Med. 2019; 380:347-57

12. arznei-telegramm 2019; 50: 3-4 (letzter Zugriff am 15.08.2024)
13. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209803,209805,209806O-riq1s000MedR.pdf (letzter Zugriff am 15.08.2024)
14. Cannon CP, McGuire DK; Pratley R et al.: Design and baseline characteristics of the evaluation of Ertugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). Heart J. 2018; 206:11-23.
15. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 41:2669–2701
16. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424.
17. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. Version 4.0. 2023
18. McDonagh, TA., Metra M, Adamo M et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur. Heart J. 2021; 42: 3599-726
19. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al.: AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: 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):e263-e421
20. McMurray JJV. Solomon SD, Inzucchi SE et al.: Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019;381:1995-2008.
21. Santner V, Riepl H S, Posch F et al.: Non-eligibility for pivotal HFpEF/HFmrEF outcome trials and mortality in a contemporary heart failure cohort. European Journal of Internal Medicine 118 (2023) 73–81
22. arznei-telegramm 2021; 52: 92, 101-2
23. Anker SD, Butler J, Filipatos G et al.: Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2021;385:1451-1461

24. Einhart N. Empagliflozin bei Herzinsuffizienz: neue Erkenntnisse? *Arzneiverordnung in der Praxis* 2022; 49 (3):124-27
25. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al.: Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387 (12):1089–98
26. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group: Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023; 388: 117-27
27. Hiddo JL, Heerspink PhD, Bergur VS et al.: Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383 (15):1436-46
28. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2024;105(Suppl 4S):117-314

Hinweis: Zugang zu den Fachinformationen mit docCheck Passwort:

<https://www.fachinfo.de/>