

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin (Forxiga®)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 17.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	19
2.4 Referenzliste für Modul 2	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Wirkmechanismus von Dapagliflozin: Selektive Hemmung des Natrium-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT-2) im proximalen Tubulus der Niere.....	10
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Dapagliflozin: selektive SGLT-2-Hemmung sowie sich daraus ergebende Effekte auf Niere, Herz und Gefäße	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2
Ang1/7	Angiotensin (1/7)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
EAT	epikardiales Fettgewebe (epicardial adipose tissue)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HF	Herzinsuffizienz (heart failure)
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (heart failure with mildly reduced ejection fraction)
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction)
MACE	Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiovascular events)
MVD	Mikrovaskuläre Dysfunktion
NHE1	Natrium-Wasserstoff-Austauscher Isoform 1 (sodium-hydrogen exchanger isoform 1)
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
PKG	Proteinkinase G
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (sodium-glucose cotransporter 2)
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dapagliflozin
Handelsname:	Forxiga®
ATC-Code:	A10BK01
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10330224	EU/1/12/795/002	5 mg	28 Filmtabletten
10330218	EU/1/12/795/002	5 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
16033349	EU/1/12/795/003	5 mg	98 Filmtabletten
16795243	EU/1/12/795/011	10 mg	10 Filmtabletten (Einzeldosis)
16795272	EU/1/12/795/011	10 mg	10 Filmtabletten (Klinikpackung)
10330193	EU/1/12/795/007	10 mg	28 Filmtabletten
10330230	EU/1/12/795/007	10 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
10330201	EU/1/12/795/008	10 mg	98 Filmtabletten
a: Es sind die in Deutschland verfügbaren Packungen aufgeführt. PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Dapagliflozin (Forxiga®) ist bei erwachsenen Patient:innen indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz (AstraZeneca GmbH, 2023). Im Jahr 2020 erfolgte bereits die Zulassung für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF). Nun wurde die Zulassung auch auf Patient:innen mit erhaltener Ejektionsfraktion, entsprechend einer linkventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von >40%, erweitert. Die LVEF gibt den prozentualen Anteil bezogen auf die maximale Füllung der linken Herzkammer an, den das Herz bei einer Herzaktion auswirft.

Strukturelle und/oder funktionelle Anomalien des Herzens sind die Ursache für eine Herzinsuffizienz. Darunter werden alle Zustände verstanden, bei denen die Pumpleistung des Herzens zu gering ist, um den Organismus mit ausreichend Blut und damit mit ausreichend Sauerstoff zu versorgen. Dadurch kann ein stabiler Stoffwechsel unter Ruhe- oder Belastungsbedingungen nicht mehr gewährleistet werden. Typische Symptome sind Dyspnoe, Müdigkeit/Erschöpfung und Flüssigkeitsretention (oft in Form geschwollener Knöchel) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021; McDonagh et al., 2021).

Die Herzinsuffizienz kann nach der Ursache der funktionellen Störung anhand der gemessenen LVEF in zwei Hauptformen unterteilt werden (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), 2021):

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Die **Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)** ist definiert durch eine LVEF $\leq 40\%$ (verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion).
- Die **Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)** ist definiert durch eine LVEF $>40\%$ (gestörte Füllung des Herzens bei erhaltener Pumpfunktion). Dabei wird teilweise der Grenzbereich mit einer LVEF von 41-49% als eigenständiger Phänotyp betrachtet und als Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF) bezeichnet.

Das Anwendungsgebiet HFrEF war bereits Gegenstand einer frühen Nutzenbewertung (G-BA, 2021). Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung für alle Patient:innen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer LVEF $>40\%$ und umfasst somit nach dieser Definition HFmrEF- und HFpEF-Patient:innen. Im vorliegenden Dossier wird hierfür vereinfachend der Terminus HFpEF verwendet.

Die zugrundeliegenden Pathomechanismen der HFpEF sind noch nicht vollständig aufgeklärt, jedoch geht man nach aktuellen Erkenntnissen davon aus, dass sich die Pathophysiologie der HFpEF von derjenigen der HFrEF unterscheidet (siehe auch Modul 3 für eine ausführliche Beschreibung der Erkrankung) (Tromp et al., 2018). Patient:innen mit HFpEF sind älter, häufiger weiblich und weisen mehr kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten auf (z. B. Vorhofflimmern, Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas, chronische Nierenerkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, Diabetes) (Lam et al., 2011; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), 2021; Wintrich et al., 2022)

Bis vor einigen Jahren wurde systemischer Bluthochdruck als Ursache für die bei der HFpEF beobachteten Umbauprozesse mit Hypertrophie und Fibrose (das sogenannte kardiale Remodeling) und die dadurch verursachte Dysfunktion angenommen (Redfield, 2016). Innerhalb des letzten Jahrzehnts vollzog sich jedoch ein Paradigmenwechsel, und entzündliche Prozesse rückten als Ursache der HFpEF mehr in den Fokus.

Schlüsselrollen in der Pathophysiologie der HFpEF werden der koronaren und systemischen mikrovaskulären Inflammation und dem oxidativem Stress zugeschrieben, einhergehend mit einem chronischen schwachen Entzündungszustand des ganzen Körpers (Paulus & Tschöpe, 2013; Redfield, 2016; Pabel et al., 2021; Weerts et al., 2022). Zunächst befand sich nur die mikrovaskuläre Dysfunktion (MVD) in den Koronargefäßen (koronare MVD) im Fokus der HFpEF-Forschung. Mit dem Verständnis, dass die HFpEF mit systemischen Komorbiditäten zusammenhängt, wurde schließlich die Beteiligung einer systemischen MVD postuliert (Weerts et al., 2022). Während bei HFrEF-Patient:innen Proteine für Zellproliferation und Stoffwechsel hochreguliert sind, weisen die Biomarker-Profile von HFpEF-Patient:innen auf eine spezifische Hochregulierung von Proteinen der extrazellulären Matrix sowie von Entzündungsmarkern hin (Tromp et al., 2018). Niedriggradige systemische Entzündungen werden durch eine Vielzahl der Komorbiditäten induziert, die häufig bei HFpEF-Patient:innen vorliegen (Tromp et al., 2018; Weerts et al., 2022). Diese koexistierenden proinflammatorischen kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Begleitumstände (z. B. Bluthochdruck, Adipositas, Diabetes, metabolisches Syndrom, Lungenerkrankungen, Rauchen, Eisenmangel) führen zu einer

systemischen mikrovaskulären endothelialen Entzündung sowie Entzündungen der Herz- und Skelettmuskulatur, gefolgt von zunehmender myokardialer Fibrose und mikrovaskulärer Dysfunktion (Redfield, 2016; Weerts et al., 2022). In humanen Myokardproben von HFpEF-Patient:innen wurde im Vergleich zu Proben von HFrEF-Patient:innen ein erhöhter oxidativer Stress mit geringerer Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) und einem gestörten NO-zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP)-Proteinkinase G (PKG)-Signalweg nachgewiesen (Franssen et al., 2016).

Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Inhibitoren, eine moderne Klasse von oralen Antidiabetika, stellen eine vielversprechende Behandlungsoption auch für Patient:innen mit HFrEF oder HFpEF dar (Dyck et al., 2022). In mehreren großen klinischen Studien haben SGLT-2-Inhibitoren kardioresnale Vorteile zunächst bei Patient:innen mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und entweder manifester Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren gezeigt (Zinman et al., 2015; Dekkers et al., 2018; Wiviott et al., 2019). In Folgestudien wurden die kardialen Vorteile einer SGLT-2-Inhibition sowohl bei Patient:innen mit als auch ohne T2DM beobachtet, was zeigte, dass SGLT-2-Inhibitoren eine Herzinsuffizienz unabhängig von ihrer anti-diabetischen Wirkung positiv beeinflussen können (McMurray et al., 2019a; Anker et al., 2021; Dyck et al., 2022).

Die große kardiovaskuläre Outcomestudie DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534) zu Dapagliflozin lieferte wichtige Erkenntnisse bei der Behandlung von T2DM-Patient:innen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko hinsichtlich der Vermeidung kardiovaskulärer und renaler Folgekomplikationen (Wiviott et al., 2019). Bei T2DM-Patient:innen, mit Risiko für oder Vorliegen einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung führte die Behandlung mit Dapagliflozin zu einer geringeren Rate an kardiovaskulären Todesfällen oder Krankenhausaufenthalten wegen Herzinsuffizienz (Wiviott et al., 2019). Durch die lange Beobachtungsdauer der Studie mit >4 Jahren konnten nicht nur die unmittelbaren Auswirkungen des Medikaments nachgewiesen, sondern auch die längerfristigen positiven Auswirkungen von Dapagliflozin sowie die langfristige Sicherheit erfasst werden (AstraZeneca GmbH, 2019).

In der Phase-III-Studie DAPA-HF (NCT03036124) wurde untersucht, ob diese Vorteile bei Patient:innen, die bereits an einer HFrEF erkrankt sind, auch unabhängig vom Vorliegen eines Typ-2-Diabetes eintreten. Dabei reduzierte Dapagliflozin zusätzlich zu einer leitliniengerechten Standardtherapie bei Patient:innen mit HFrEF die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Mortalität sowie die Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz im Vergleich zur Standardtherapie signifikant. Des Weiteren zeigten sich eine deutliche, frühe Reduktion der Symptomatik, eine Verbesserung der Lebensqualität, eine gute Gesamtverträglichkeit sowie eine gleichermaßen effektive Wirkung von Dapagliflozin bei Patient:innen mit HFrEF mit und ohne T2DM (McMurray et al., 2019b).

Die Phase-III-Studie DAPA-CKD (NCT03036150) zeigte, dass bei Patient:innen mit Niereninsuffizienz durch Behandlung mit Dapagliflozin die Gesamtsterblichkeit erheblich reduziert und die Krankheitsprogression verlangsamt wird. Auch das Risiko für eine

Verschlechterung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität wurde durch Dapagliflozin signifikant verringert (Heerspink et al., 2020) .

Die Phase-III-Studie DELIVER (NCT03619213) schließlich wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob die für HFrEF-Patient:innen beschriebenen Vorteile auch bei HFpEF und unabhängig vom Vorliegen eines T2DM zu beobachten sind. In der Studie DELIVER konnte gezeigt werden, dass Patient:innen mit HFpEF durch die Gabe von Dapagliflozin zusätzlich zu einer leitliniengerechten Standardtherapie von einer deutlichen Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität und einer deutlich verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, profitieren (Solomon et al., 2022).

Dapagliflozin wurde im Jahr 2012 als erster SGLT-2-Inhibitor zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit T2DM eingeführt. Dapagliflozin ist ein hochpotenter, selektiver und reversibler Inhibitor des SGLT-2. Die Expression von SGLT-2 ist auf die Niere beschränkt, wo er für einen Großteil der Reabsorption von Glukose als auch von Natrium verantwortlich ist (Chao & Henry, 2010). Die Inhibition des SGLT-2 reduziert daher sowohl die Reabsorption von Natrium wie auch von Glukose im proximalen renalen Tubulus, wodurch es zu einer osmotischen Diurese mit verstärkter Glukoseausscheidung durch den Urin kommt (siehe auch Abbildung 1). Die Folgen sind ein niedrigerer Blutdruck und eine insulinunabhängige Senkung des Blutzuckers (AstraZeneca GmbH, 2023). Andere Glukose-Transporter, die für den Glukosetransport im peripheren Gewebe (z. B. im Gastrointestinaltrakt, dem Herzen oder der Skelettmuskulatur) wichtig sind, werden nicht beeinflusst (Chao & Henry, 2010; Pfister et al., 2011; AstraZeneca GmbH, 2023).

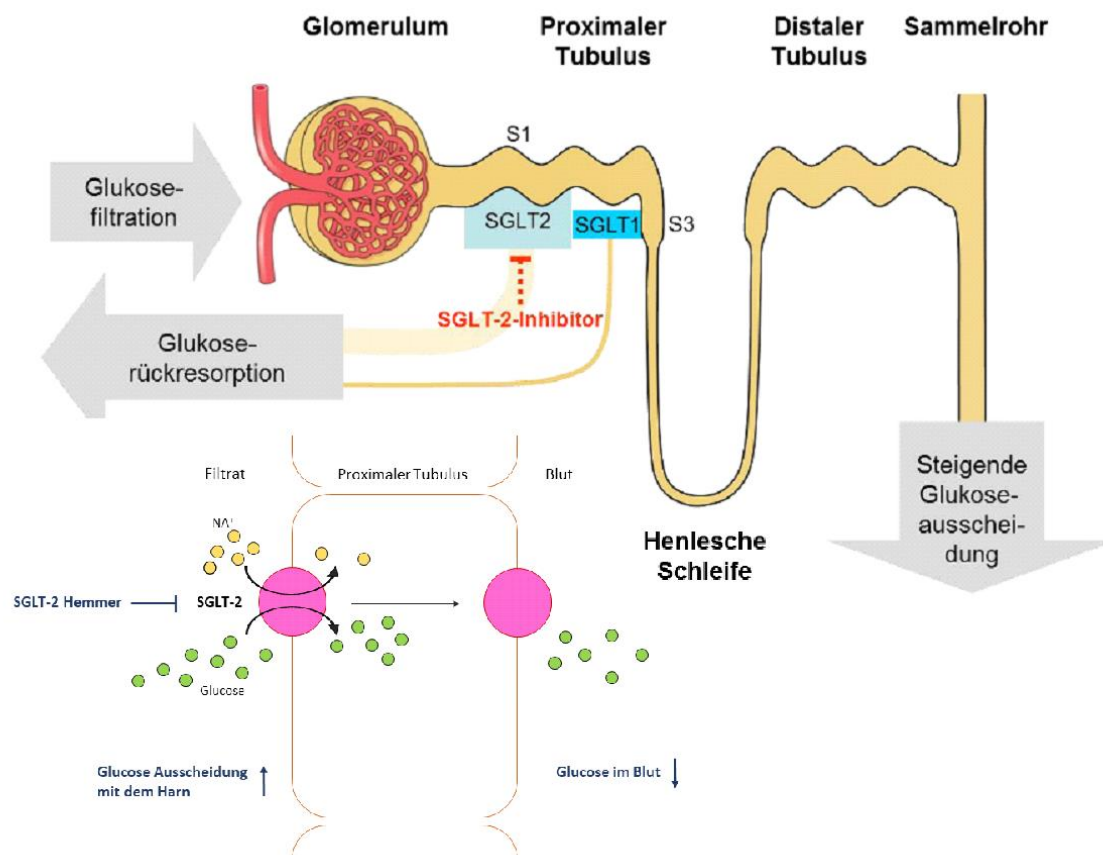


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Dapagliflozin: Selektive Hemmung des Natrium-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT-2) im proximalen Tubulus der Niere

Quelle: modifiziert nach (Wright, 2001; Lee et al., 2007; Han et al., 2008)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die SGLT-2-Hemmung verbessert, wie ursprünglich bei T2DM-Patient:innen gezeigt, eine Reihe von hämodynamischen Parametern, was schließlich zu positiven kardioresalen Effekten führt. Darüber hinaus zeigen SGLT-2-Inhibitoren distinkte Vorteile bei kardiovaskulären Endpunkten nicht nur bei Patient:innen mit T2DM, sondern auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz unabhängig von einer Diabeteserkrankung (Pabel et al., 2021). Die beiden SGLT-2-Inhibitoren Empagliflozin oder Dapagliflozin werden deshalb bereits von den Leitlinien für Patient:innen mit HFrEF empfohlen, um das Risiko für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und vorzeitigen Tod zu verringern (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), 2021; McDonagh et al., 2021).

Die genauen Wirkmechanismen, die die kardioprotektiven Effekte von SGLT-2-Inhibitoren erklären, sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Neben der harntreibend-hämodynamischen Wirkung wird auch eine Vielzahl von weiteren Effekten diskutiert. Dazu gehören die Verschiebung des Myokardstoffwechsels hin zur Energiegewinnung aus Ketonkörpern, Auswirkungen auf die Funktion von Ionenkanälen, Reduktion der myokardialen Fibrose, Beeinflussung von Adipokinen, Senkung des Harnsäurespiegels sowie eine Verbesserung der

vaskulären Funktion, Verringerung von oxidativem Stress sowie die Hemmung von Entzündungsmechanismen (Filippatos et al., 2019; McMurray et al., 2019a; Khunti, 2021; Trum et al., 2021). Diese vielfältigen Effekte einer SGLT-2-Hemmung werden im Folgenden näher beschrieben und sind in Abbildung 2 zusammengefasst.

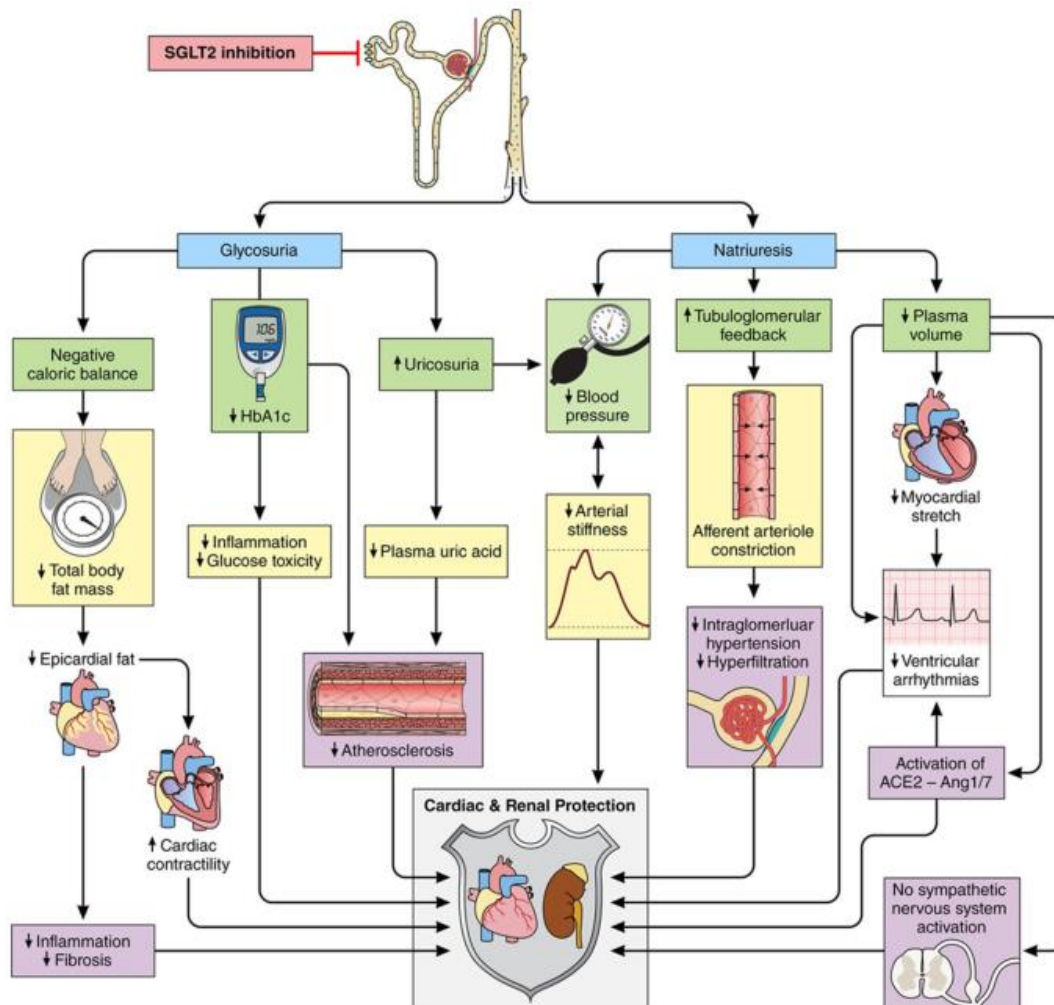


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Dapagliflozin: selektive SGLT-2-Hemmung sowie sich daraus ergebende Effekte auf Niere, Herz und Gefäße

Quelle: nach (Ali et al., 2019)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Hämodynamische Effekte und Auswirkung auf den Blutdruck

Eine der bedeutendsten kardiovaskulären Wirkungen der SGLT-2-Inhibitoren ist die Senkung des Blutdrucks: SGLT-2-Inhibitoren reduzieren sowohl den systolischen (um 4-6 mmHg) als auch den diastolischen Druck (um 1-2 mmHg), wobei die Herzfrequenz unbeeinflusst bleibt (Zelniker & Braunwald, 2018). Für eine kurzfristige Senkung des Blutdrucks wird die durch die Substanzklasse verursachte Diurese (sichtbar als Anstieg der Hämatokritkonzentration)

verantwortlich gemacht (Zelniker & Braunwald, 2018). Unter der Einnahme von Dapagliflozin wurde jedoch auch eine langfristige Senkung des Blutdrucks beobachtet (Del Prato et al., 2015), was darauf schließen lässt, dass die Diurese nicht der einzige Mechanismus der SGLT-2-Inhibitoren zur Blutdrucksenkung ist (vgl. (Zelniker & Braunwald, 2018)). Andere mögliche Mechanismen der Blutdrucksenkung, die aktuell diskutiert werden, beinhalten eine Neugestaltung und einen Umbau der Nephrone, eine Verbesserung der Endothelfunktion, eine Reduktion der arteriellen Steifheit oder der Glukosurie-bedingte Verlust an Körpergewicht (Sjöström et al., 2015; Verma & McMurray, 2018; Zelniker & Braunwald, 2018).

Kardiorenale Effekte

Durch die selektive und reversible SGLT-2-Inhibition werden vermehrt Glukose und Natrium im Harn ausgeschieden, was eine osmotische Diurese bedingt (Verma & McMurray, 2018; Pabel et al., 2021). Eine vermehrte Glukosurie unter Dapagliflozin-Einnahme wird – in unterschiedlichem Ausmaß – sowohl bei Patient:innen mit T2DM wie auch ohne beobachtet (Thomas, 2014). Durch die vermehrte Glukosurie reduziert sich das Plasmavolumen, was die kardiale Vorlast senkt. Die konsekutive Senkung des arteriellen Druckes und der arteriellen Steifheit reduzieren wiederum die Nachlast stark (Lytvyn et al., 2017; Verma & McMurray, 2018), sodass insgesamt die Herzarbeit erleichtert wird.

Auch die bei Herzinsuffizienz kompensatorisch erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) stellt einen Ansatzpunkt der SGLT-2-Inhibitoren dar (Zelniker & Braunwald, 2018; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021). Die erhöhte Aktivität des RAAS-Systems vermindert die Ausscheidung von Natrium-Ionen und Wasser über die Nieren, wodurch das Blutvolumen steigt. Mit der gleichzeitig verursachten Verengung der Arterien, wird der Effekt auf den Anstieg des arteriellen Blutdrucks weiter verstärkt. Bei einer derartigen Überaktivierung über einen längeren Zeitraum dehnen sich die Herzkammern aus und die Herzklappen funktionieren zunehmend schlechter. Darüber hinaus unterstützt das RAAS die Aktivierung von Zellwachstumsprozessen und Umbauprozessen des kardialen Gewebes (kardiales Remodeling), die zu Fibrosierung (pathologische Vermehrung von funktionslosem Bindegewebe), Dilatation sowie Hypertrophie der Kammermuskulatur führen. SGLT-2-Inhibitoren scheinen in der Lage zu sein, die erhöhte RAAS-Aktivität wieder zu dämpfen und damit die Effekte einer erhöhten Aktivität des RAAS-Systems wieder zu mindern: So konnte in einer Studie mit T2DM-Patient:innen gezeigt werden, dass die RAAS-Aktivität durch Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren tendenziell abnimmt (Yoshimoto et al., 2017).

Die renale Schutzwirkung der SGLT-2-Inhibition scheint ferner durch eine Reduktion des transglomerulären Drucks aufgrund einer Aktivierung der tubuloglomerulären Feedback-Schleife vermittelt zu werden. Dies schützt die Glomeruli der Niere und wirkt damit protektiv auf die Niere (Lytvyn et al., 2017; Pabel et al., 2021). Da sowohl bei Patient:innen mit klinisch stabiler HFpEF als auch bei aufgrund von HFpEF hospitalisierten Patient:innen eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit erhöhter Mortalität assoziiert ist, stellt die renale Schutzwirkung vermutlich einer der wichtigsten extrakardialen Vorteile der SGLT-2-Hemmung dar (Pabel et al., 2021).

Direkte Mechanismen im Myokard

Neben den beschriebenen Wirkmechanismen auf Blutkreislauf und Niere mit einer indirekt kardioprotektiven Wirkung werden aktuell weitere, direkt kardiale Wirkungen von SGLT-2-Inhibitoren diskutiert, die in verschiedenen Tiermodellen untersucht und zum Teil auch bereits in humanen Studien bestätigt werden konnten.

SGLT-2-Inhibitoren reduzieren bei HFpEF-Patient:innen oxidativen Stress und wirken antiinflammatorisch (Abdelgadir et al., 2018; Pabel et al., 2021). Im HFpEF-Tiermodell konnte Dapagliflozin die endotheliale Dysfunktion und Entzündung reduzieren und die diastolische Funktion verbessern (Cappetta et al., 2020). Durch antifibrotische Effekte von SGLT-2-Inhibitoren kommt es außerdem zu einer Reduktion der kardialen Fibrosierung (Trum et al., 2021), was möglicherweise auf eine Hemmung von Kollagensynthese und Myofibroblasten-Differenzierung zurückzuführen ist (Williams & Evans, 2020a). Dies kann die Funktionstüchtigkeit des Herzmuskels verbessern. Auch die myokardiale Hypertrophie wird durch eine SGLT-2 Hemmung reduziert, wodurch diastolisch wieder vermehrt Blut in die linke Herzkammer gelangen kann (Pabel et al., 2021), die bei der HFpEF eingeschränkte Elastizität verbessert und die Herzaktion erleichtert wird.

Aus der SGLT-2-Hemmung resultiert ferner, basierend auf der verstärkten Glukoseausscheidung, ein Zustand der sogenannten “fasting mimicry“ wodurch auch myokardiale Enzyme mit antiinflammatorischen und antioxidativen Effekten aktiviert werden. Zudem bedingt die verstärkte Glukoseausscheidung eine Energieverschiebung hin zu einem erhöhten Ketonmetabolismus (Williams & Evans, 2020b). Durch die vermehrte Verstoffwechselung von Ketonen in Herz- und Nierengewebe wird die Energetik und Energieeffizienz des Myokards in T2DM-Patient:innen mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Events verbessert (Filippatos et al., 2019; Korosoglou et al., 2021): Darüber hinaus konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass Ketone durch die Hemmung von Inflammasomen eine antiinflammatorische Aktivität besitzen (Maejima, 2019).

Ein relativ neues Forschungsgebiet stellt ferner epikardiales Fettgewebe (epicardial adipose tissue, EAT) dar, welches zwischen dem Myokard und der viszeralen Schicht des Epikards liegt und durch die gemeinsame Mikrozirkulation eng mit dem Myokard verbunden ist. Es spielt eine Rolle bei der Entwicklung verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen, beeinflusst bei Herzinsuffizienz die Herzfunktion über verschiedene Mechanismen (z. B. verstärkte Entzündung, Fibrose und autonome Dysregulation) und weist bei HFpEF-Patient:innen ein signifikant höheres Volumen auf. Erhöhtes EAT-Volumen korreliert stark mit einer verschlechterten linksventrikulären diastolischen Relaxation und Füllung (Iacobellis, 2022). SGLT-2-Inhibitoren reduzieren epikardiales Fett. Unter Einnahme von Dapagliflozin verringerte sich in einer kleinen Studie mit T2DM-Patient:innen und koronarer Herzkrankheit das EAT-Volumen signifikant (Sato et al., 2018). SGLT-2-Inhibitoren verbessern hypothetisch das Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Adipokinen, mit ebenfalls potenziell positiven Wirkungen auf kardiale Entzündung und Fibrose (Verma & McMurray, 2018).

Weiterhin führt die direkte Hemmung des kardialen Na^+/H^+ -Austauschers (NHE1) durch SGLT-2-Inhibitoren zu niedrigeren Natrium- und Calcium-Ionen-Konzentrationen im Zytosol. Die Calcium-Ionen-Konzentration in den Mitochondrien steigt dagegen an, wodurch die mitochondriale Bioenergetik optimiert wird (Maejima, 2019). Da eine erhöhte intrazelluläre Natrium-Ionen-Konzentration sowie ein verstärkter Na^+/H^+ -Austausch mit Arrhythmien, myokardialer Hypertrophie und der Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz im Zusammenhang stehen, könnte diese Hemmung kardioprotektiv wirken (Packer et al., 2017; Zelniker & Braunwald, 2018). Außerdem scheint die Hemmung des kardialen Na^+/H^+ -Austauschers durch SGLT-2-Inhibitoren die Sensitivität gegenüber Diuretika zu verbessern, auch wenn hierfür ein Nachweis im humanen Modell noch aussteht (Williams & Evans, 2020a). Zusätzlich scheint eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren die bei HFpEF erhöhte Steifheit der Myofilamente zu verringern, wie auch an humanen HFpEF-Myokardproben gezeigt werden konnte, so dass die diastolische Funktion verbessert wird (Pabel et al., 2021).

Zusammenfassend beruht der Wirkmechanismus von Dapagliflozin als SGLT-2-Inhibitor bei Patient:innen mit HFpEF auf mehreren Effekten. SGLT-2-Inhibitoren bewirken in der Niere durch Hemmung von SGLT 2 Glukosurie, Natriurese und osmotische Diurese, wodurch die kardiale Vor- und Nachlast gesenkt und der Blutzuckerspiegel, der Blutdruck sowie Adipositas günstig beeinflusst werden. Auch sind sie in der Lage, die Progression der chronischen Nierenerkrankung günstig zu beeinflussen. Damit setzen die pleiotropen Effekte der SGLT-2-Inhibitoren bei typischen Komorbiditäten von HFpEF-Patient:innen an (Pabel et al., 2021; Salvatore et al., 2022). Für die kardioprotektive Wirkung scheinen jedoch vor allem SGLT-2-unabhängige, direkte Effekte im Myokard verantwortlich zu sein. SGLT-2-Inhibitoren sind in der Lage, Entzündungsprozesse, oxidativen Stress, Ionen-Homöostase sowie die Funktion der Myofilamente und den Energiestoffwechsel in den Kardiomyozyten günstig zu beeinflussen. Sie verringern damit die endotheliale Dysfunktion, reduzieren die bei der HFpEF vorliegende Fibrose sowie die erhöhte Steifheit der Myofilamente und verbessern insgesamt die diastolische Funktion (Pabel et al., 2021; Dyck et al., 2022).

Wie oben dargelegt, wird die HFpEF inzwischen als eine multisystemische Erkrankung verstanden, bei der Pathologien diverser Organe und Systeme (Herz, Lunge, Niere, Skelettmuskulatur, Fettgewebe, Gefäßsystem, Immunsystem/inflammatorische Signalwege) zu Ausprägungen des Syndroms beitragen (siehe auch Modul 3) (Mishra & Kass, 2021). Die damit sehr heterogene Population der HFpEF-Patient:innen, die sich durch verschiedene Komorbiditäten sowie diverse zugrundeliegende Pathomechanismen auszeichnet, stellt eine besondere Herausforderung in der Arzneimittelentwicklung dar (Pabel et al., 2021). Viele der bei HFpEF wirksamen Behandlungen konnten die in sie gesetzten Hoffnungen bei der Behandlung von Patient:innen mit HFpEF nicht erfüllen, weswegen ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf besteht (Mishra & Kass, 2021; Pabel et al., 2021). Bis vor kurzem gab es keine für die Behandlung der HFpEF zugelassenen Medikamente; die Leitlinien empfehlen bisher nur eine symptomorientierte Behandlung mit Diuretika sowie eine leitliniengerechte

Behandlung der Komorbiditäten (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021). Die HFpEF geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher, wobei die 2-Jahres-Rate für HF-bedingte Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bei 35% liegt (gegenüber 43% bei HFrEF) und die 2-Jahres-Mortalität bei 14% (gegenüber 19% für HFrEF) (Mishra & Kass, 2021). Die Lebensqualität von Patient:innen mit HFpEF ist ähnlich stark oder sogar noch stärker eingeschränkt als bei Patient:innen mit HFrEF, während die körperliche Aktivität sich auf einem ähnlich beeinträchtigten Niveau bewegt wie bei mittelschwerer bis schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (Shah et al., 2020).

Dapagliflozin reduziert, im Gegensatz zu vielen nur bei HFrEF wirksamen Behandlungsoptionen, sowohl bei HFrEF- als auch bei HFpEF- Patient:innen das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und verbessert den Gesundheitszustand und die Lebensqualität (McMurray et al., 2019b; Solomon et al., 2022).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Wortlaut der Fachinformation: „Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz“</p> <p>Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes, auf den sich das Dossier bezieht^b: Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion</p>	nein	03.02.2023	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Das neu zugelassene Anwendungsgebiet ergibt sich aus der Erweiterung des bisher für Dapagliflozin (Forxiga[®]) zugelassenen Anwendungsgebietes von „Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“ zu „Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz“. Bei den neu von der Zulassung umfassten Patient:innen handelt es sich um jene Patient:innen mit HFpEF (im Rahmen der Zulassungsstudie und dieses Dokuments definiert als Patient:innen mit einer LVEF >40%); nur die HFpEF ist bewertungsrelevant. Das Anwendungsgebiet HFrEF (Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und einer LVEF von ≤40%) war bereits Gegenstand einer frühen Nutzenbewertung (G-BA, 2021).</p> <p>HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, wurden der Fachinformation von Forxiga[®] entnommen (AstraZeneca GmbH, 2023).

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Forxiga[®] in Europa sind im European Public Assessment Report (EPAR) enthalten. Dieser sowie weitere zulassungsrelevante Informationen und Dokumente werden online auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) veröffentlicht (<http://www.ema.europa.eu>).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. • zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. 	12.11.2012 (Erwachsene) 15.11.2021 (Kinder)
Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. (HFrEF) ^a	03.11.2020
Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz.	05.08.2021
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung auf Patienten mit HFpEF wurde der Wortlaut der Indikation angepasst, um die Zulassung über das gesamte Spektrum der Herzinsuffizienz widerzuspiegeln (siehe auch Fußnote in Tabelle 2-3). Das Anwendungsgebiet HFrEF (Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und einer LVEF von $\leq 40\%$) war bereits Gegenstand einer frühen Nutzenbewertung (G-BA, 2021).</p> <p>HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus;</p>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen wurden der Fachinformation entnommen (AstraZeneca GmbH, 2023).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus können der EMA-Homepage entnommen werden (<http://www.ema.europa.eu>). Weitere Informationen zu Forxiga® (Dapagliflozin) wurden hauptsächlich dem öffentlich einsehbaren EPAR sowie vorliegenden Reviews entnommen. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen referenziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abdelgadir, E., Rashid, F., Bashier, A. & Ali, R. 2018. SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Protection: Lessons and Gaps in Understanding the Current Outcome Trials and Possible Benefits of Combining SGLT-2 Inhibitors With GLP-1 Agonists. *J Clin Med Res*, 10(8), 615-25.
2. Ali, A., Bain, S., Hicks, D., Newland Jones, P., Patel, D. C., Evans, M., et al 2019. SGLT2 Inhibitors: Cardiovascular Benefits Beyond HbA1c-Translating Evidence into Practice. *Diabetes Ther*, 10(5), 1595-622.
3. Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Khan, M. S., Marx, N., Lam, C. S. P., et al 2021. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*, 143(4), 337-49.
4. AstraZeneca GmbH. 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dapagliflozin (Forxiga® 5 und 10 mg Filmtabletten) - Zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Modul 3 A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3125/2019-06-18_Modul3A_Dapagliflozin.pdf [Zugriff am: 24.06.2022]
5. AstraZeneca GmbH. 2023. Fachinformation Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten (Dapagliflozin). Stand Februar 2023.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2021. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage, Version 3. DOI: 10.6101/AZQ/000482. <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2021-09_01.pdf [Zugriff am: 16.12.2022]
7. Cappetta, D., De Angelis, A., Ciuffreda, L. P., Coppini, R., Cozzolino, A., Micciché, A., et al 2020. Amelioration of diastolic dysfunction by dapagliflozin in a non-diabetic model involves coronary endothelium. *Pharmacol Res*, 157, 104781.
8. Chao, E. C. & Henry, R. R. 2010. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov*, 9(7), 551-9.
9. Dekkers, C., Gansevoort, R. & Heerspink, H. 2018. New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors. *Current Diabetes Reports*, 18.
10. Del Prato, S., Nauck, M., Durán-García, S., Maffei, L., Rohwedder, K., Theuerkauf, A., et al 2015. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*, 17(6), 581-90.
11. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). 2021. ESC Pocket Guidelines. Akute und chronische Herzinsuffizienz. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/24_2021_pocket-leitlinien_herzinsuffizienz.pdf [Zugriff am: 30.01.2023]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

12. Dyck, J. R. B., Sossalla, S., Hamdani, N., Coronel, R., Weber, N. C., Light, P. E., et al 2022. Cardiac mechanisms of the beneficial effects of SGLT2 inhibitors in heart failure: Evidence for potential off-target effects. *J Mol Cell Cardiol*, 167, 17-31.
13. Filippatos, T. D., Lontos, A., Papakitsou, I. & Elisaf, M. S. 2019. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses. *Postgraduate Medicine*, 131(2), 82-8.
14. Franssen, C., Chen, S., Unger, A., Korkmaz, H. I., De Keulenaer, G. W., Tschöpe, C., et al 2016. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 4(4), 312-24.
15. G-BA. 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4846/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_BAnz.pdf [Zugriff am: 06.05.2022]
16. Han, S., Hagan, D. L., Taylor, J. R., Xin, L., Meng, W., Biller, S. A., et al 2008. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes*, 57(6), 1723-9.
17. Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., et al 2020. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 383(15), 1436-46.
18. Iacobellis, G. 2022. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol*, 1-14.
19. Khunti, K. 2021. SGLT2 inhibitors in people with and without T2DM. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(2), 75-6.
20. Korosoglou, G., Giusca, S. & Kelle, S. 2021. SGLT2 Inhibition in HFpEF. Do We Need More Quantitative and Load Independent Metrics to Understand the Results of the EMPEROR-Preserved Trial? *Front Cardiovasc Med*, 8, 822968.
21. Lam, C. S., Donal, E., Kraigher-Krainer, E. & Vasan, R. S. 2011. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 13(1), 18-28.
22. Lee, Y. J., Lee, Y. J. & Han, H. J. 2007. Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl*(106), S27-35.
23. Lytvyn, Y., Bjornstad, P., Udell, J. A., Lovshin, J. A. & Cherney, D. Z. I. 2017. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*, 136(17), 1643-58.
24. Maejima, Y. 2019. SGLT2 Inhibitors Play a Salutary Role in Heart Failure via Modulation of the Mitochondrial Function. *Front Cardiovasc Med*, 6, 186.
25. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., et al 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 42(36), 3599-726.
26. McMurray, J. J. V., DeMets, D. L., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., et al 2019a. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*, 21(5), 665-75.

27. McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., et al 2019b. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 381(21), 1995-2008.
28. Mishra, S. & Kass, D. A. 2021. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*, 18(6), 400-23.
29. Pabel, S., Hamdani, N., Singh, J. & Sossalla, S. 2021. Potential Mechanisms of SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Physiol*, 12, 752370.
30. Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G. & Zannad, F. 2017. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol*, 2(9), 1025-9.
31. Paulus, W. J. & Tschöpe, C. 2013. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 62(4), 263-71.
32. Pfister, M., Whaley, J. M., Zhang, L. & List, J. F. 2011. Inhibition of SGLT2: a novel strategy for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*, 89(4), 621-5.
33. Redfield, M. M. 2016. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1868-77.
34. Salvatore, T., Galiero, R., Caturano, A., Rinaldi, L., Di Martino, A., Albanese, G., et al 2022. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci*, 23(7).
35. Sato, T., Aizawa, Y., Yuasa, S., Kishi, S., Fuse, K., Fujita, S., et al 2018. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol*, 17(1), 6.
36. Shah, S. J., Borlaug, B. A., Kitzman, D. W., McCulloch, A. D., Blaxall, B. C., Agarwal, R., et al 2020. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation*, 141(12), 1001-26.
37. Sjöström, C. D., Hashemi, M., Sugg, J., Ptaszynska, A. & Johnsson, E. 2015. Dapagliflozin-induced weight loss affects 24-week glycated haemoglobin and blood pressure levels. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(8), 809-12.
38. Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Claggett, B., de Boer, R. A., DeMets, D., Hernandez, A. F., et al 2022. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 387(12), 1089-98.
39. Thomas, M. C. 2014. Renal effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 5(3), 53-61.
40. Tromp, J., Westenbrink, B. D., Ouwerkerk, W., van Veldhuisen, D. J., Samani, N. J., Ponikowski, P., et al 2018. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 72(10), 1081-90.
41. Trum, M., Riechel, J. & Wagner, S. 2021. Cardioprotection by SGLT2 Inhibitors-Does It All Come Down to Na(+)? *Int J Mol Sci*, 22(15).
42. Verma, S. & McMurray, J. J. V. 2018. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*, 61(10), 2108-17.
43. Weerts, J., Mourmans, S. G. J., Barandiarán Aizpurua, A., Schroen, B. L. M., Knackstedt, C., Eringa, E., et al 2022. The Role of Systemic Microvascular Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Biomolecules*, 12(2).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

44. Williams, D. M. & Evans, M. 2020a. Are SGLT-2 Inhibitors the Future of Heart Failure Treatment? The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced Trials. *Diabetes Ther*, 11(9), 1925-34.
45. Williams, D. M. & Evans, M. 2020b. Dapagliflozin for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Will the DELIVER Study Deliver? *Diabetes Therapy*, 11(10), 2207-19.
46. Wintrich, J., Abdin, A. & Böhm, M. 2022. Management strategies in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz*, 1-8.
47. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., et al 2019. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 380(4), 347-57.
48. Wright, E. M. 2001. Renal Na⁽⁺⁾-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol*, 280(1), F10-8.
49. Yoshimoto, T., Furuki, T., Kobori, H., Miyakawa, M., Imachi, H., Murao, K., et al 2017. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on urinary excretion of intact and total angiotensinogen in patients with type 2 diabetes. *J Investig Med*, 65(7), 1057-61.
50. Zelniker, T. A. & Braunwald, E. 2018. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 72(15), 1845-55.
51. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., et al 2015. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 373(22), 2117-28.