

Die Niere im Fokus

Univ. Prof. Dr. Kathrin Eller
kathrin.eller@medunigraz.at

Klinische Abteilung für Nephrologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz

- ▶ Kongressgebühren, Vortragshonorare, Advisory Boards durch AstraZeneca und Böhringer-Ingelheim

- ▶ Warum wichtig?
- ▶ Diagnostik?
- ▶ Therapie

Definition der CKD

KDIGO 2012+2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD

CKD ist definiert als Abnormalitäten der Nierenstruktur oder -funktion, die länger als 3 Monate andauert und Auswirkungen auf die Gesundheit hat

eGFR <60 mL/min/1,73 m²

ODER

Anzeichen für eine Nierenschädigung*, einschließlich persistierender Albuminurie (UACR ≥30 mg/g)

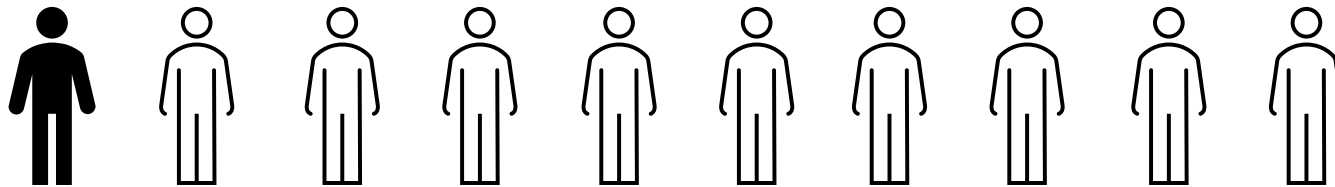
Für >3 Monate

1. Levey AS et al. Kidney Int. 2020;97:1117-1129; Abbildung modifiziert nach: KDIGO CKD Work Group. Kidney Int Suppl 2013; 3:1-150.

Chronische Nierenerkrankungen - eine medizinische Herausforderung

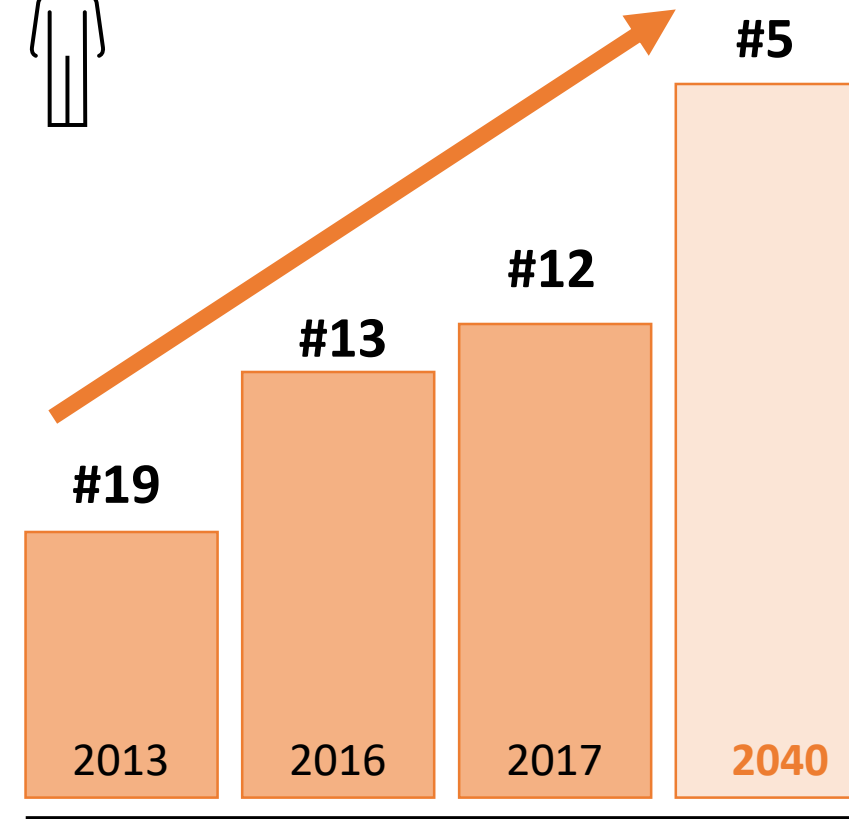
Extrem häufig

843,6 Millionen Menschen waren 2017 betroffen



Von 1990-2017 Zunahme der Todesrate durch chronische Nierenerkrankungen

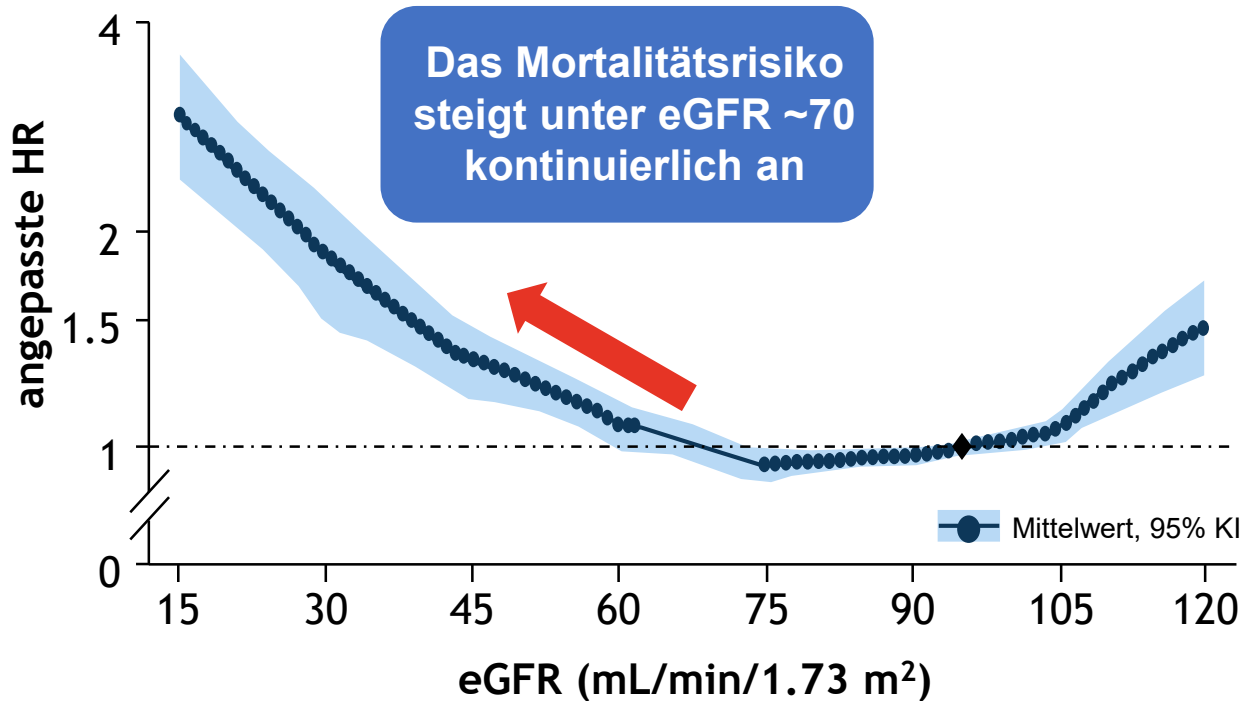
+ 41,5%



Todesursache

Das Fortschreiten der CKD schränkt die Lebenserwartung ein

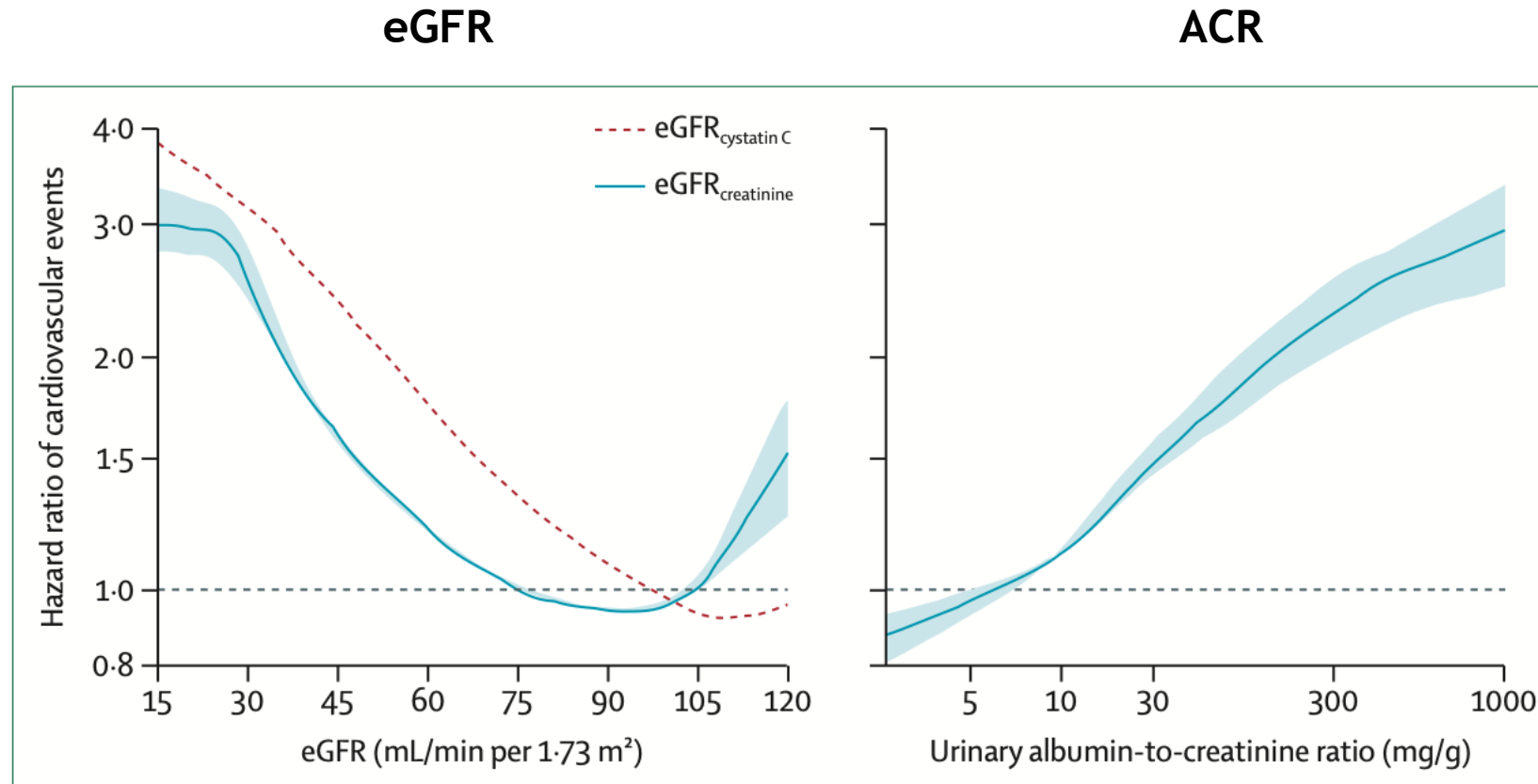
Mortalitätsrisiko nach eGFR-Verlauf



Einfluss der eGFR auf die Lebenserwartung: Weiblich, 50 Jahre

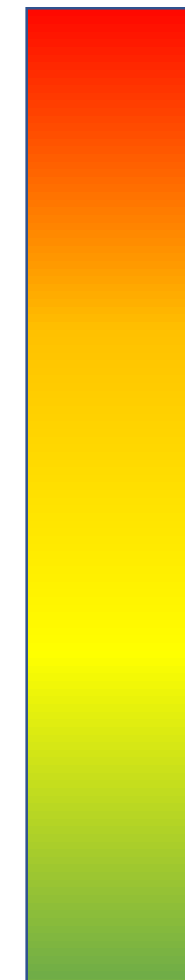
Stadium	eGFR (ml/min/1.73m ²)	Ø Verbleibende Lebenszeit (Jahre)	Differenz zu Stadium 1+2 (verlorene Jahre)
1+2	≥60	26	-
3a	59-45	22,3	-3,7
3b	44-30	13,2	-12,8
4	29-15	7,4	-18,6

CKD - Quantifizierung und Staging



CKD - Quantifizierung und Staging

		Albuminurie Kategorien (mg/g)		
		A1 <30	A2 <30-299	A3 >300
eGFR Stadien (ml/min/1,7m ²)	G1	>90		
	G2	60-89		
	G3a	45-59		
	G3b	30-44		
	G4	15-29		
	G5	<15		



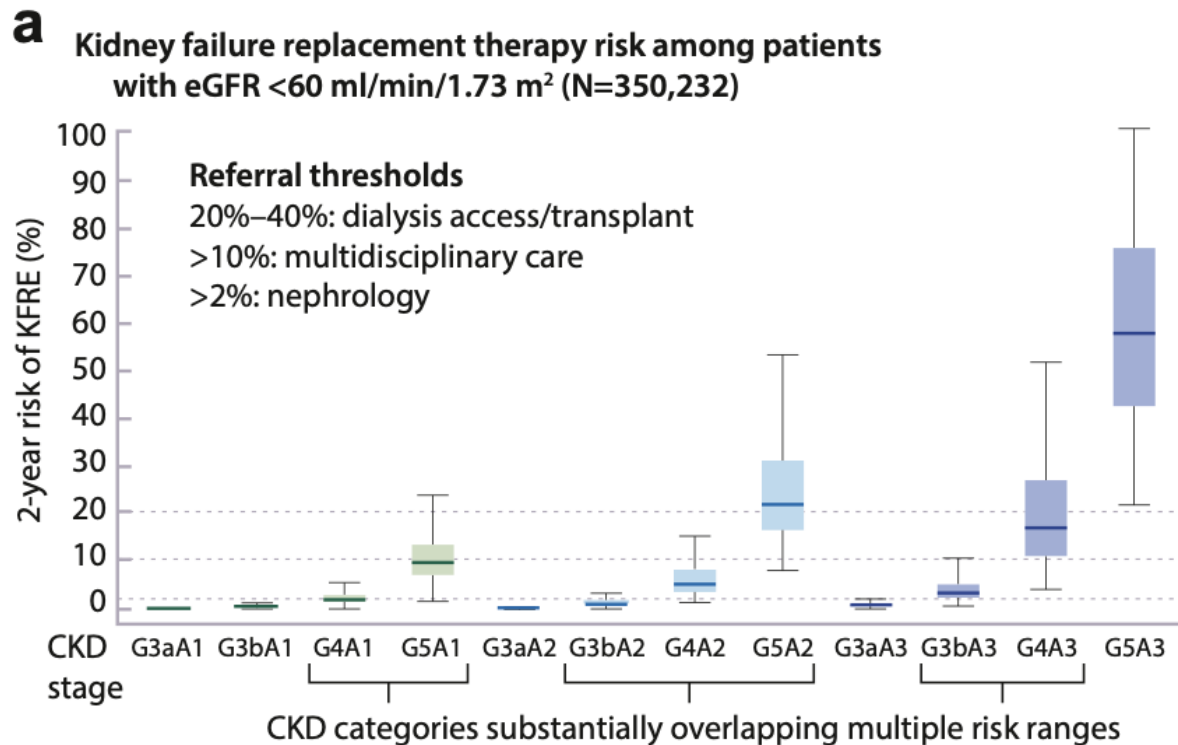
Hoch

Kardiovaskuläre Risiko

Gering

Wer hat ein hohes Risiko für eine Progredienz der Nierenerkrankung?

2-Jahres Risiko für Nierenersatztherapie



Wer muss regelmäßig gescreent werden?



Hypertonie

**Chronische Nieren-
insuffizienz**
Risikomarker:
eGFR/UACR

**Typ-2-
Diabetes**
Risikomarker:
HbA1c

Prädiabetes



Diabetes

**SGLT-2
Inhibition**

Schlaganfall



Koronare
Herzerkrankungen

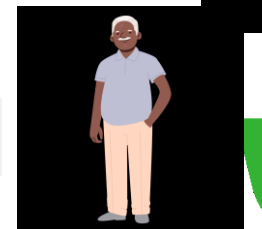
pAVK



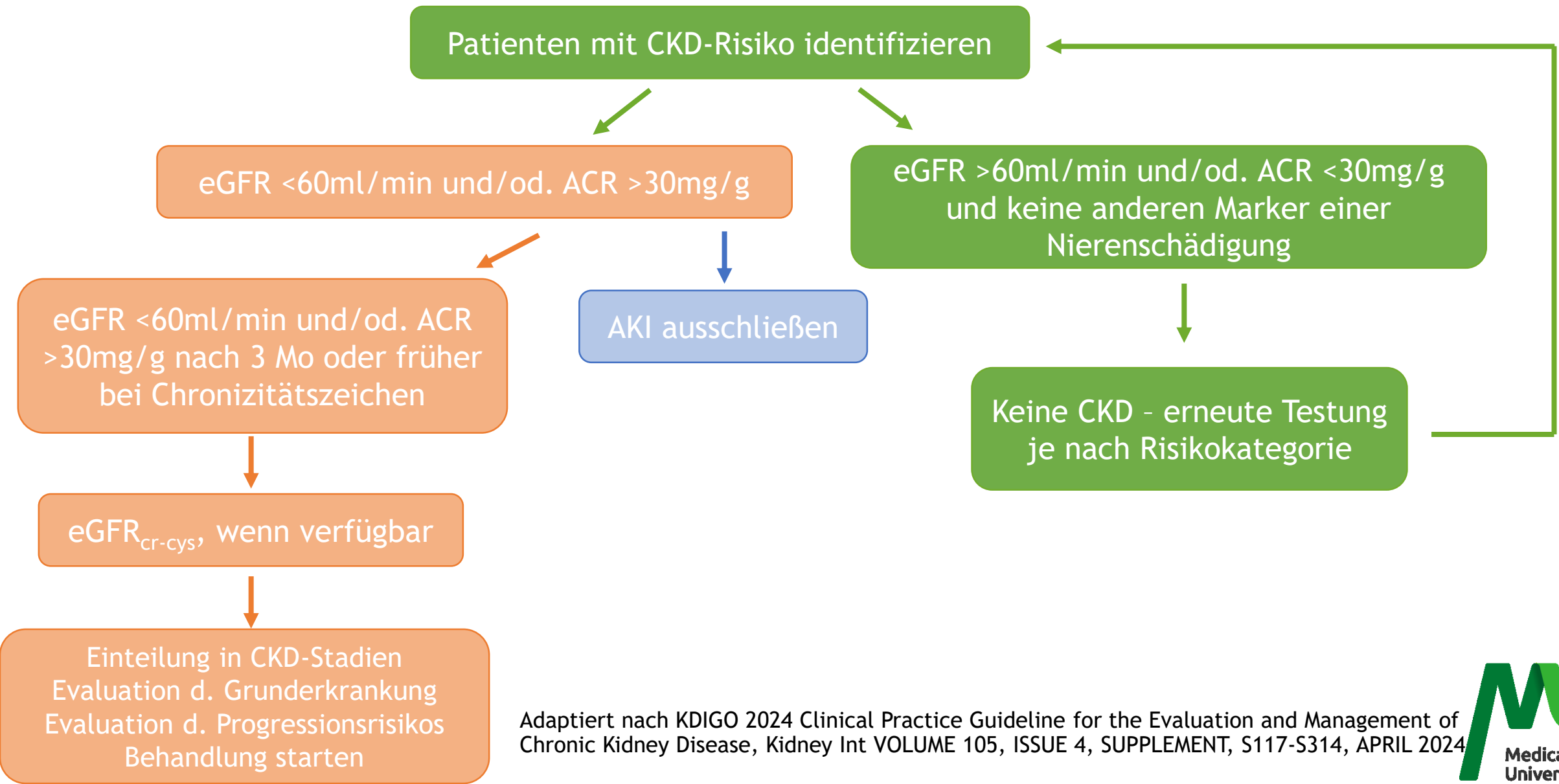
Dyspnoe
Bein/Knöchelödem

**Herz-
insuffizienz**
Risikomarker:
NT-proBNP

Adipositas



Wen auf CKD screenen und wie?



Adaptiert nach KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, Kidney Int VOLUME 105, ISSUE 4, SUPPLEMENT, S117-S314, APRIL 2024

Wie oft soll die Niere pro Jahr überprüft werden?

Risiko für CKD Progression

- Niedriges Risiko (wenn keine anderen Marker für eine Nierenerkrankung, keine CKD)
- Moderat erhöhtes Risiko
- Hohes Risiko
- Sehr hohes Risiko

Fortschreitender Nierenschaden (UACR)

Albuminurie-Kategorien
Beschreibung und Spannweite^a

Prognose von CKD nach eGFR- und Albuminurie-Kategorien			A1	A2	A3
			Normal bis leicht erhöht <30 mg/g	Moderat erhöht 30-299 mg/g	Stark erhöht >300 mg/g
G1	Normal oder hoch	≥90	1	1	3
G2	Leicht erniedrigt	60-89	1	1	3
G3a	Leicht bis moderat erniedrigt	45-59	1	2	3
G3b	Moderat bis stark erniedrigt	30-44	2	3	3
G4	Stark erniedrigt	15-29	3	3	4+
G5	Nierenversagen	<15	4+	4+	4+

Nachlassende Nierenfunktion (eGFR)
 CKD-Kategorien
 (ml/min/1,73 m²)
 - Beschreibung und Reichweite

KDIGO empfiehlt:
 Abklärung durch
 Nephrologen

Abbildung adaptiert nach Early CKD Identification and intervention in primary care (<https://www.theisn.org/initiatives/ckd-early-screening-intervention/>) sowie de Boer et al. 2022 Diabetes Care 2022;45(12):3075-3090; hypothetisches Patientenprofil a: Alternative Einheiten für diese drei UACR-Kategorien umfassen: <3 mg/mmol, 3-30 mg/mmol und >30 mg/mmol². CKD = chronische Nierenerkrankung; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KDIGO = Nierenerkrankung: Verbesserung der globalen Ergebnisse; UACR = Albumin:Kreatinin-Verhältnis im Urin; KDIGO Chronic Kidney Disease Work Group. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.

Wer soll/muss zum Nephrologen?

Unklare Ursache

- CKD - GE unklar
- Hereditäre Nierenerkrankung
- Rekurrenente extensive Nephrolithiasis

eGFR/Dialyse?

- Hohes Risiko für Dialysepflichtigkeit innerhalb von 5a (>5%)
- eGFR < 30ml/min
- Einen GFR-Abfall von >30% nach Einleitung einer hämodynamisch aktiven Therapie

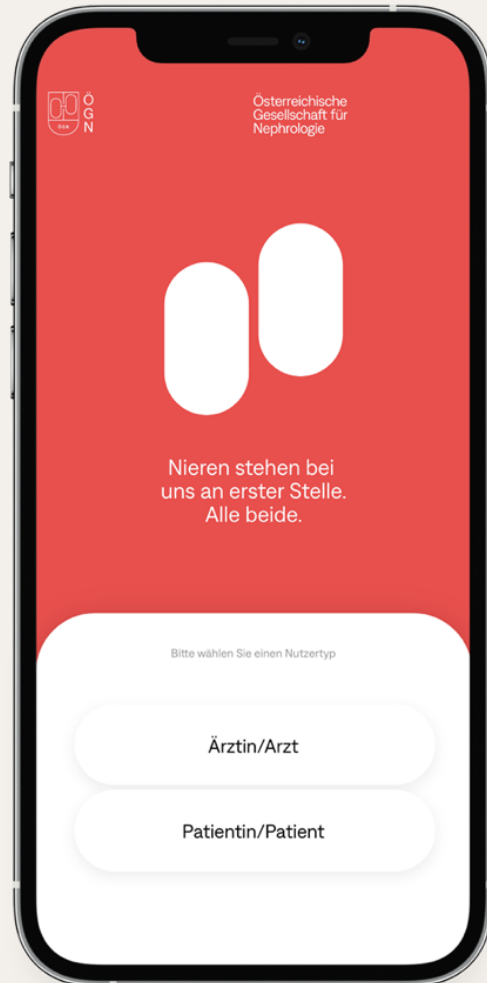
Albuminurie/Mikrohämaturie

- ACR \geq 300mg/g + Hämaturie
- \geq 2fachen Anstieg der ACR bei bereits signifikanter ACR
- ACR \geq 700mg/g
- Ery-Zylinder, RBC >20 pro high power field, länger bestehend, ohne klare Ursache

Andere

- CKD + Hypertonie + \geq 4 RR-Medikamente
- Persistierende Abnormalitäten im Se-Kalium
- Azidose
- Anämie
- Knochenerkrankung
- Malnutrition

Kidney Failure Risk Equation



Für/

[

C



op

QR-Code scannen
um zur App zu gelangen



Anleitung zur Installation

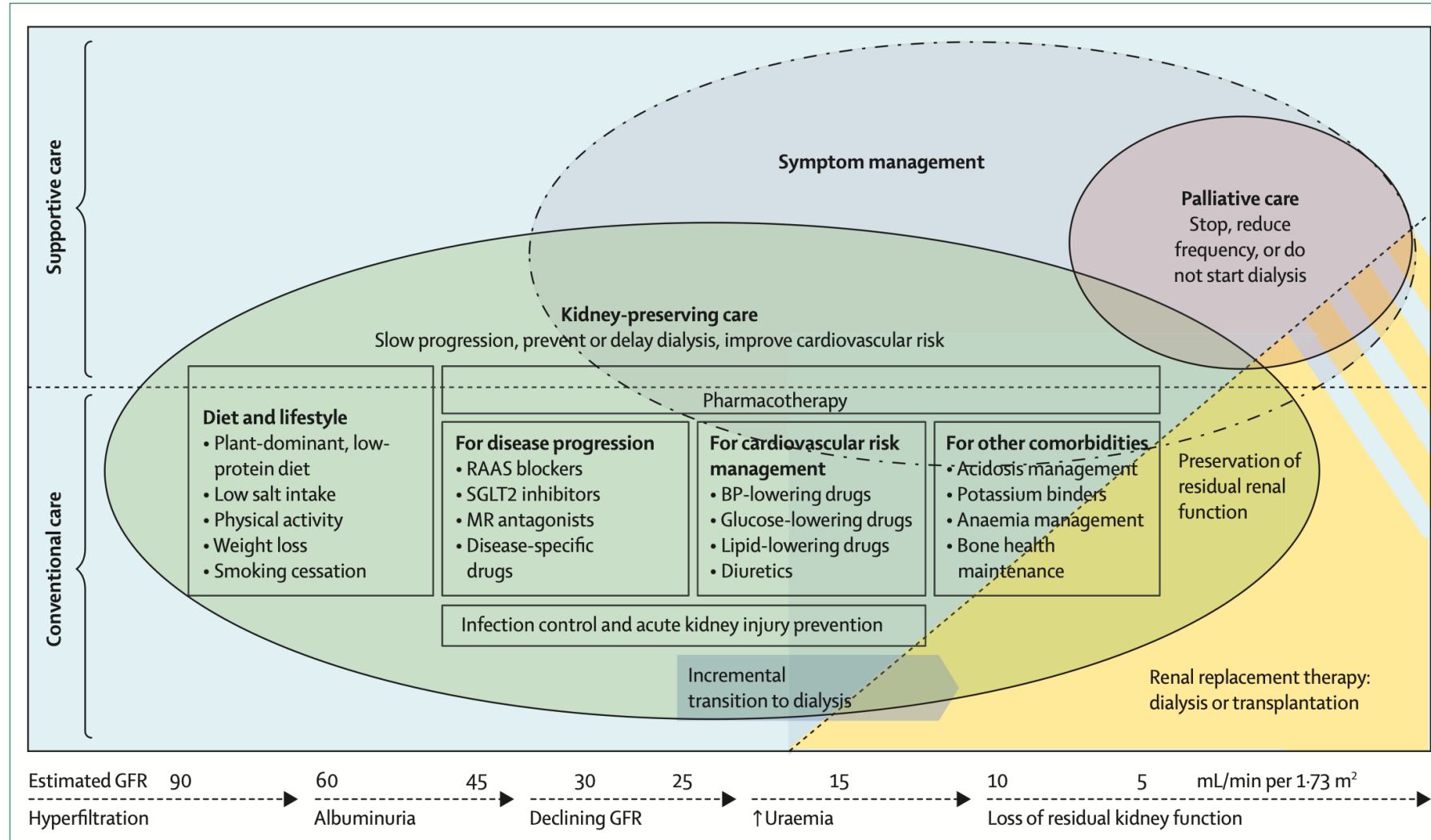
Wer soll behandelt werden?

CKD is classified based on:

- Cause (C)
- GFR (G)
- Albuminuria (A)

				Albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–299 mg/g 3–29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²)	Description and range					
	G1	Normal or high	≥90	Screen 1	Treat 1	Treat 3
	G2	Mildly decreased	60–89	Screen 1	Treat 1	Treat 3
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Treat 1	Treat 2	Treat 3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	Treat 2	Treat 3	Treat 3
	G4	Severely decreased	15–29	Treat* 3	Treat* 3	Treat 4+
G5	Kidney failure	<15	Treat 4+	Treat 4+	Treat 4+	

CKD-Care

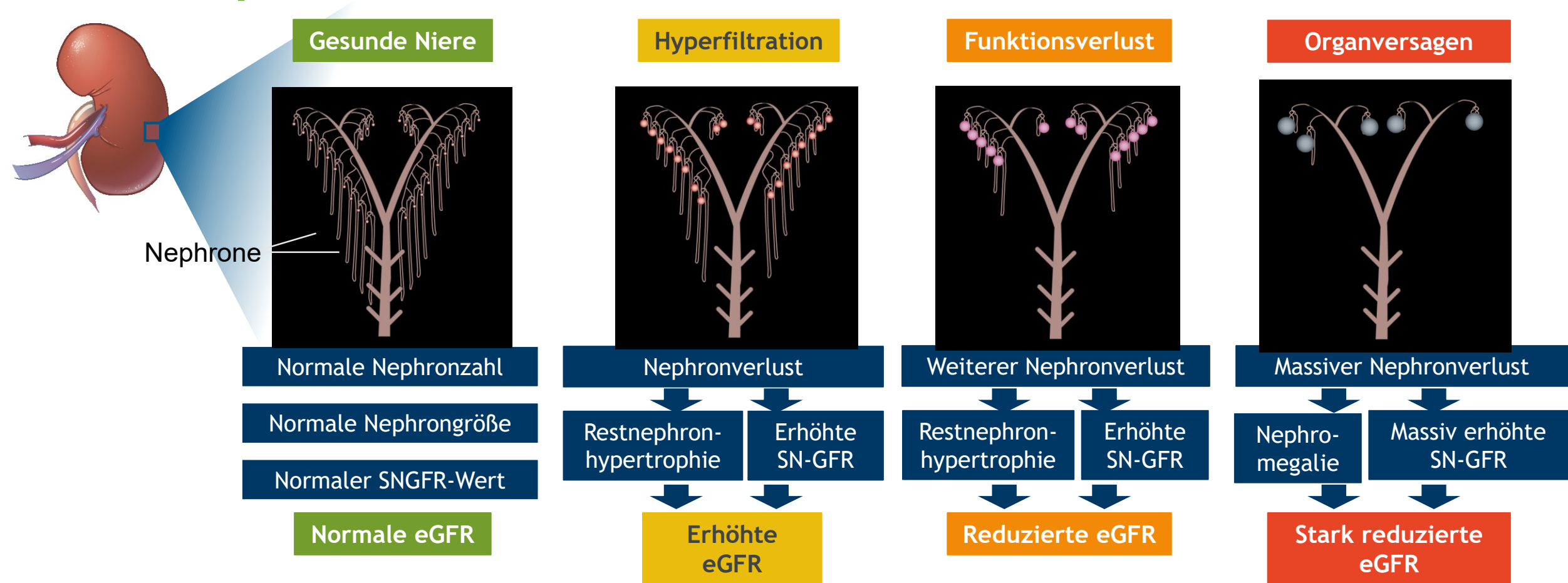


Kalantar-Zadeh K, Lancet 2021

CKD-Therapie

- ▶ Behandlung der Grunderkrankung (50% Typ 2 DM und Hypertonie)
- ▶ Ernährung
- ▶ Azidoseausgleich
- ▶ Anämie
- ▶ Blutdrucktherapie
- ▶ Medikamentöse Progressionsverzögerung
 - RAAS-Inhibitoren (ACE-Hemmer, Sartane)
 - MRA (Spironolacton, Eplerenon, Finerenon)
 - SGLT2-Inhibitor (Dapaglifozin)
 - GLP-1RA (Liraglutide, Semaglutide)

Der Kompensationsmechanismus - Was passiert vor dem eGFR Abfall?



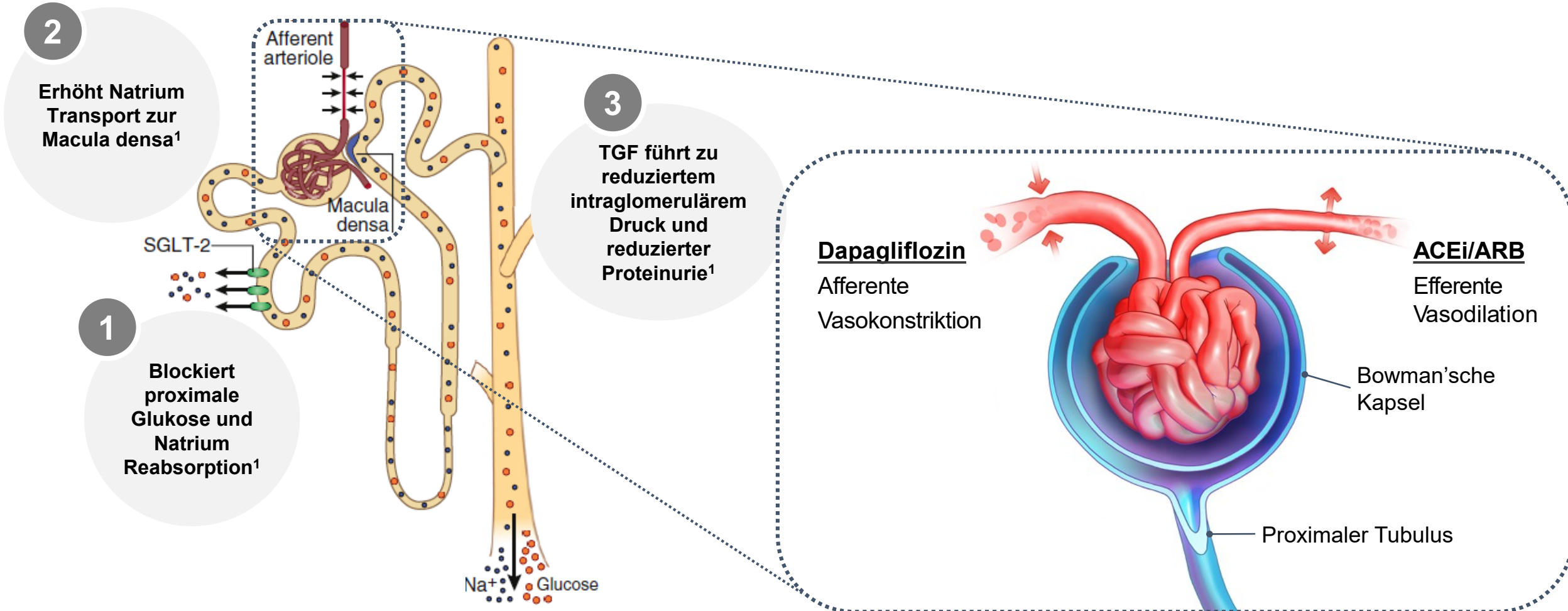
SN-GFR = glomeruläre Filtrationsrate eines einzelnen Nephrons

CKD = chronische Nierenerkrankung; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate;

Anders HJ et al. Nat Rev Nephrol 2018;14:361-377; Szczech LA et al. PLoS One. 2014;9:e110535

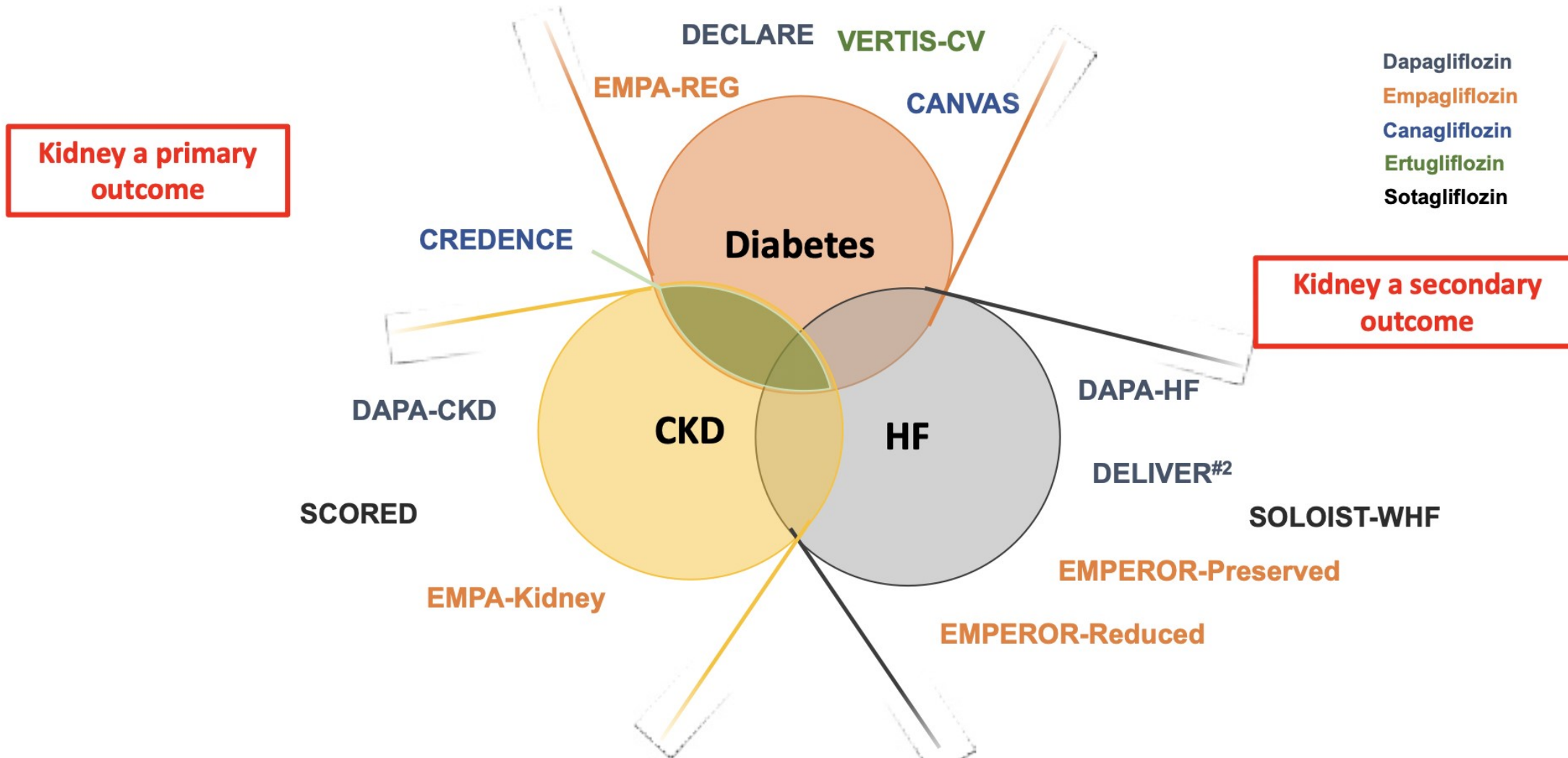
Renoprotektion durch SGLT2-Inhibitoren

Hypothese: Mechanismus von SGLT2i in CKD¹⁻⁴



¹ 2018 Jul;94(1):26-39. Z. Heerspink HJL, et al. *Circulation* 2016;134:752-772; 3. Cherney DZI, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:582-593; 4. AstraZeneca AB. FORXIGA EU Summary of Product Characteristics 2021. Available at: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210805152483/anx_152483_en.pdf (Accessed August 2021); 4. Taliercio JJ, et al. *Cleve Clin J Med* 2020;88:59-63

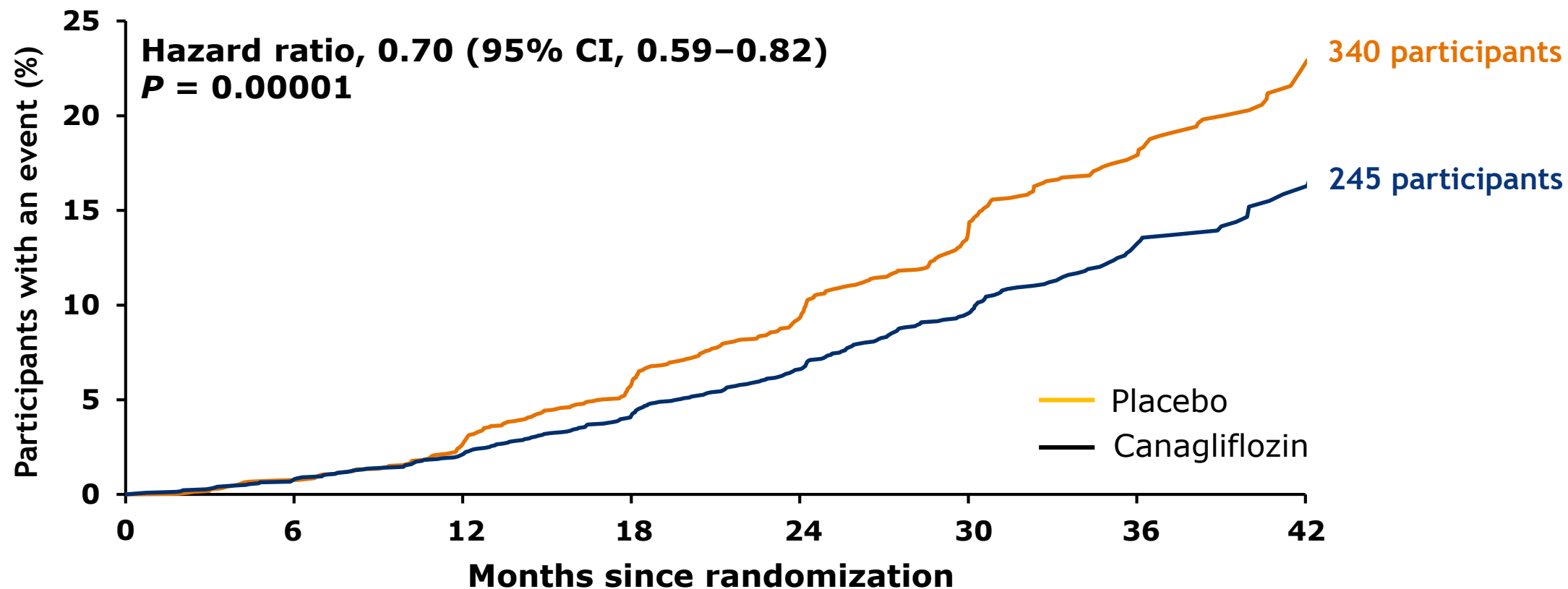
SGLT-2 Studien



Der Beginn

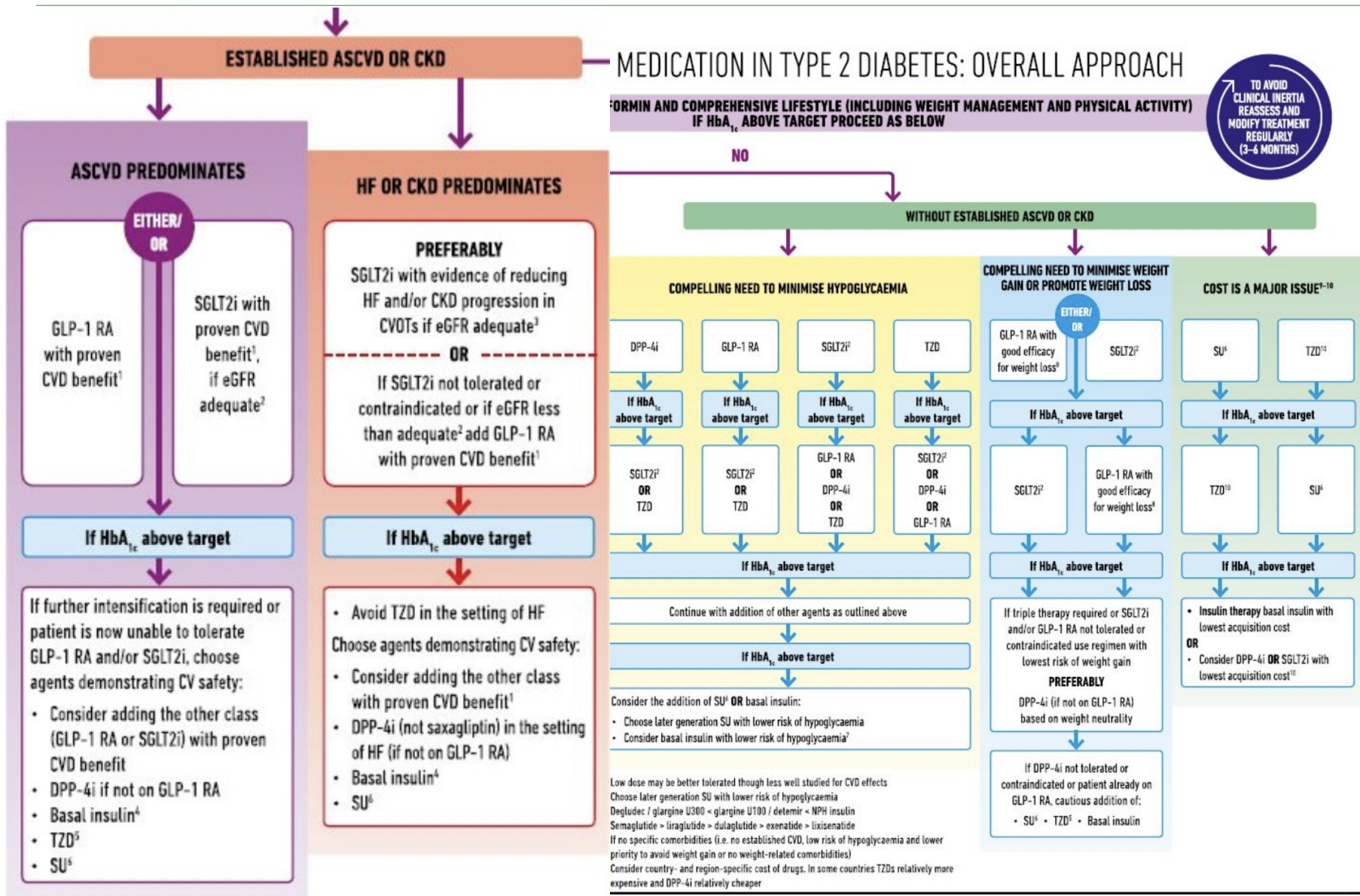
Trial information	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE TIMI-58
Published	November 2015	August 2017	January 2019
Molecule	empagliflozin (10 & 25 mg)	canagliflozin (100 & 300 mg)	dapagliflozin
# of patients enrolled	7,020	10,142	17,160
T2D at enrollment	Yes, all.	Yes, all.	Yes, all.
CVD at enrollment	99%	~65%	~40%
Kidney function parameters at enrollment	Criteria: eGFR \geq 30 (no uACR specifications) Mean eGFR 74.1, uACR $>$ 300 in 11%.	Criteria: eGFR \geq 30 (no uACR specifications) Mean eGFR 76.5, uACR $>$ 300 in 8%.	Criteria: CrCl \geq 60 ml/min (no uACR specifications) Mean eGFR 85.3, uACR $>$ 300 in 7%.
Primary outcome	MACE HR 0.86 [0.74-0.99]	MACE HR 0.86 [0.75-0.97]	MACE HR 0.93 [0.84-1.03]
Kidney outcomes	2° outcome: composite of eGFR \leq 45 + doubling of Cr, need for KRT or kidney-related death HR 0.54 [0.40-0.75]	2° outcomes: (1) progression of albuminuria HR 0.73 [0.67-0.79] (2) composite of: $>$ 40% \downarrow in eGFR, need for KRT or kidney-related death HR 0.60 [0.47-0.77]	2° outcome: composite of $>$ 40% \downarrow in eGFR to $<$ 60, ESKD or kidney-related death HR 0.53 [0.43-0.66]

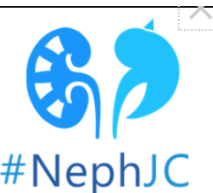
Primary Outcome: ESKD, Doubling of Serum Creatinine, or Renal or CV Death



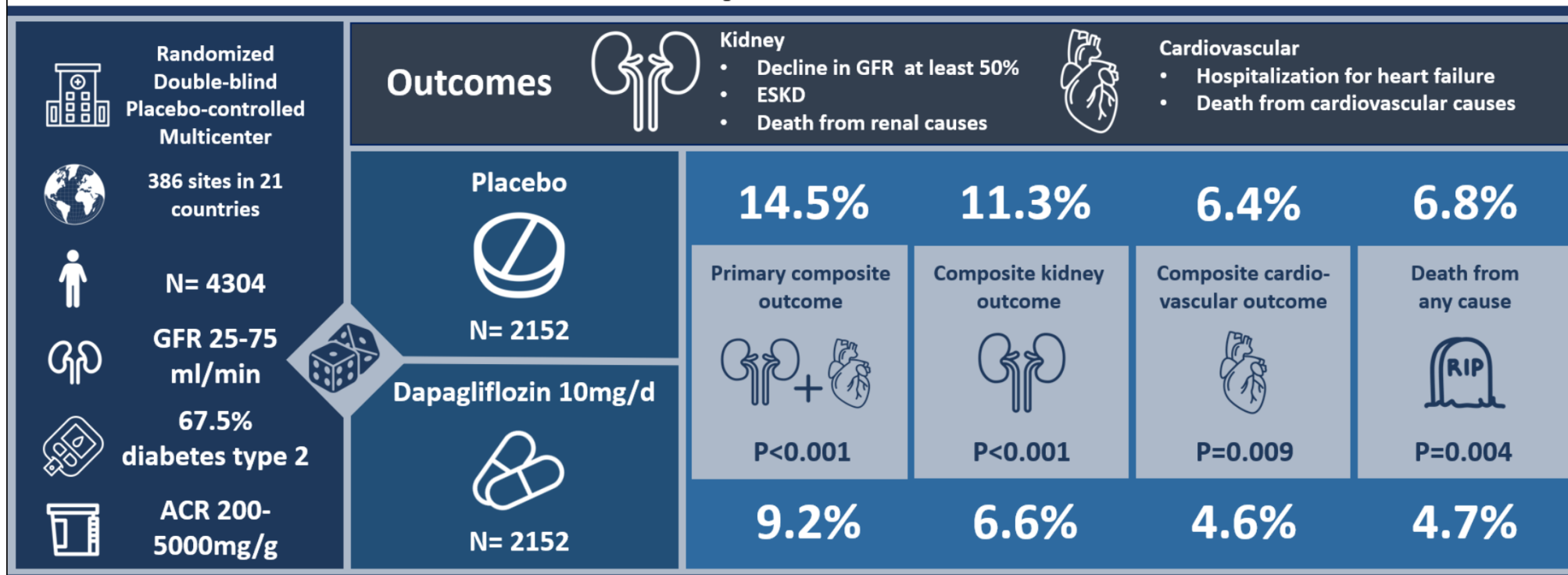
No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42
Placebo	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170
Canagliflozin	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196

ADA-Guidelines





Could dapagliflozin improve kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD?



Conclusion: Among patients with chronic kidney disease, the risk of any composite kidney or cardiovascular outcomes or death was significantly lower with dapagliflozin than with placebo.

Reference: Heerspink HJL *et al.* Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Sep 24. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.

Visual abstract: Denisse Arellano, MD @deniise_am



SGLT2-Inhibitoren bei CKD

		Albuminurie Kategorien (mg/g)		
		A1 <30	A2 <30-299	A3 >300
eGFR Stadien (ml/min/1,7m ²)	G1	>90		
	G2	60-89	CANVAS EMPA-REG DECLARE-TIMI	
	G3a	45-59		CREDENCE DAPA-CKD
	G3b	30-44	EMPA-KIDNEY	
	G4	15-29		
	G5	<15		

Canaglifozin
T2-DM
eGFR 30-90 +
ACR>300

Dapaglifozin
T2-DM und nonDM
eGFR 25-75 +
ACR> 200

Empaglifozin
T2-DM und nonDM
eGFR 20-45 oder
45-90+ACR>200

Neal B, New Engl J Med 2017; Zinman B, New Engl J Med 2015; Wiviott SD, New Engl J Med 2019; Perkovic V, New Engl J Med 2019; Heerspink H, New Engl J Med 2020;

SGLT2-Inhibitoren bei CKD

		Albuminurie Kategorien (mg/g)		
		A1 <30	A2 <30-299	A3 >300
eGFR Stadien (ml/min/1,7m ²)	G1 >90	Green	Yellow	Orange
	G2 60-89	Green	Yellow	Orange
	G3a 45-59	Yellow	Orange	Red
	G3b 30-44	Orange	Red	Red
	G4 15-29	Red	Red	Red
	G5 <15	Red	Red	Red

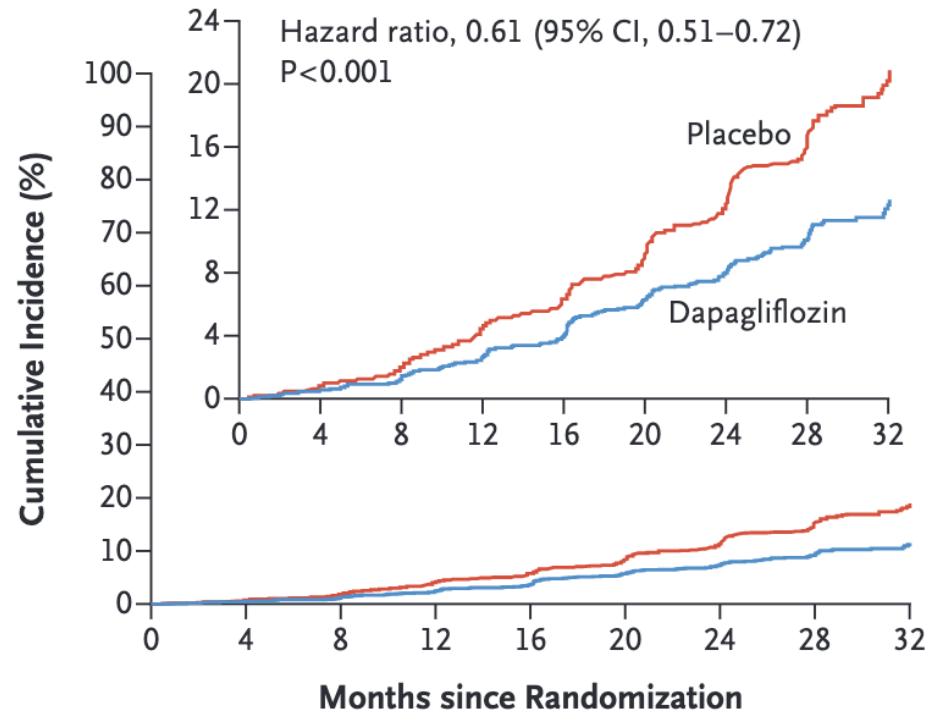


Dapaglifozin
T2-DM und nonDM
eGFR 25-75 +
ACR > 200

Neal B, New Engl J Med 2017; Zinman B, New Engl J Med 2015; Wiviott SD, New Engl J Med 2019; Perkovic V, New Engl J Med 2019; Heerspink H, New Engl J Med 2020;

DAPA-CKD Outcomes

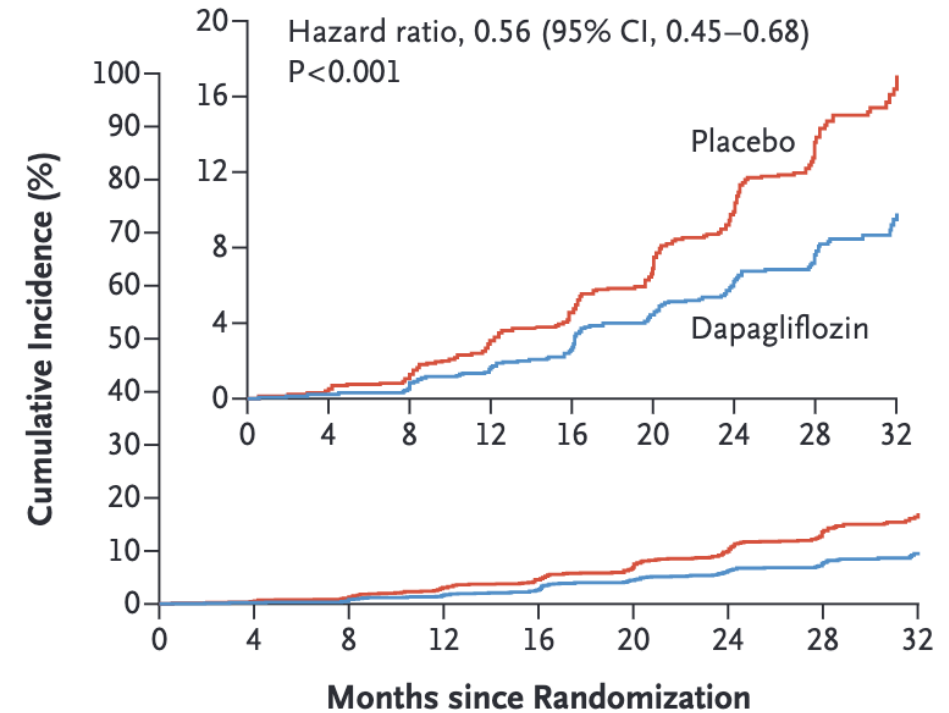
A Primary Composite Outcome



No. at Risk

Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

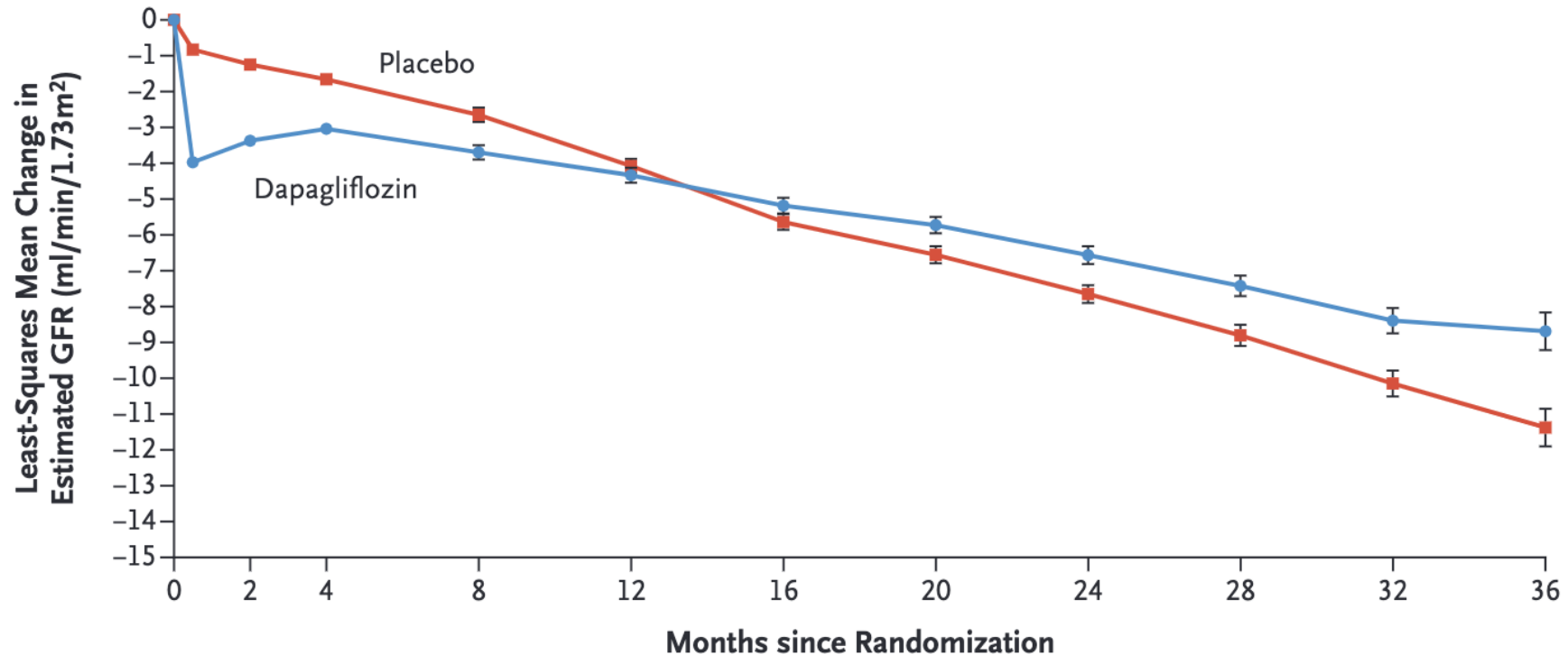
B Renal-Specific Composite Outcome



No. at Risk

Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

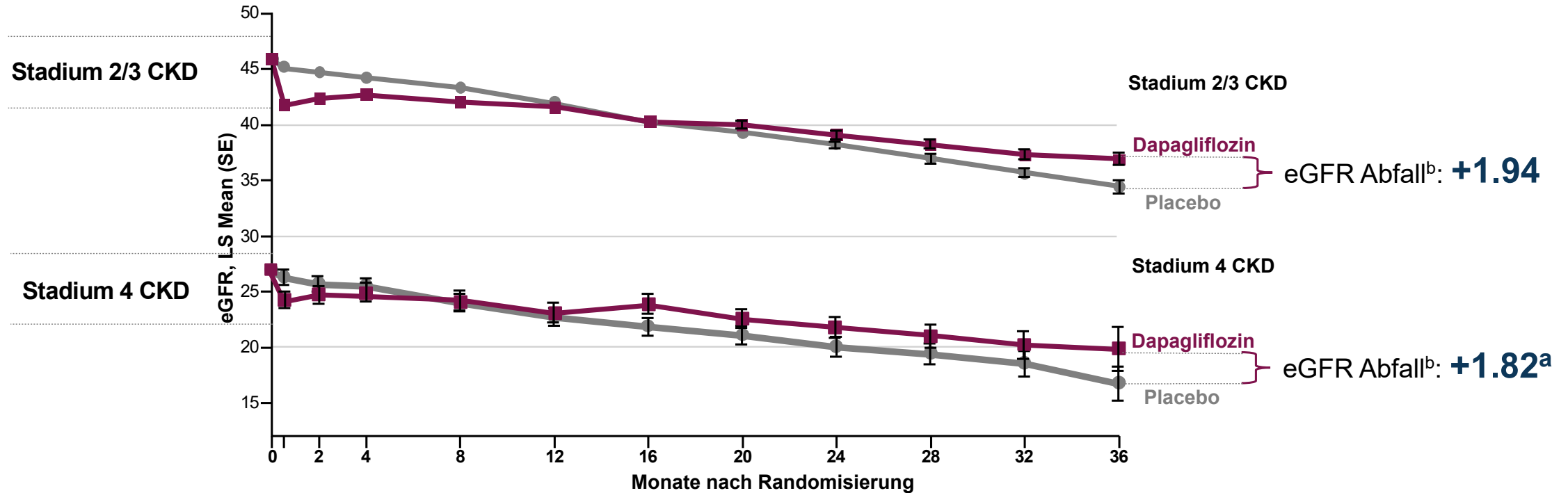
GFR-Verlauf nach SGLT-2 Inhibitor Start



No. of Participants

Placebo	2152	2029	1981	1866	1795	1753	1672	1443	935	447	157
Dapagliflozin	2152	2031	2001	1896	1832	1785	1705	1482	978	496	157

GFR-Verlauf nach SGLT-2 Inhibitor Start je nach CKD Stadium



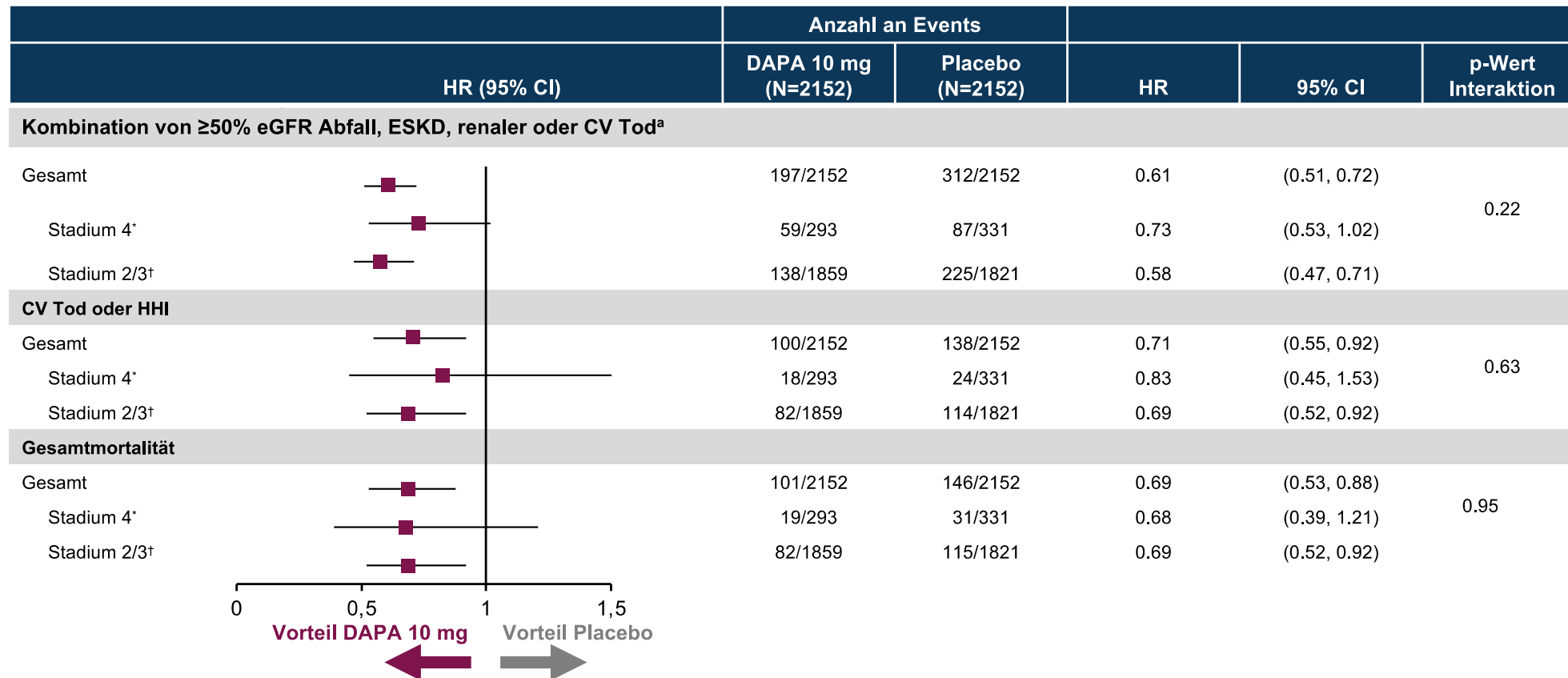
HINWEIS: Stufe 4 CKD = eGFR <30 ml/min/1,73 m²; Stufe 2/3 CKD = eGFR ≥30 ml/min/1,73 m².

^a p<0,005 vs PBO ^b Chronischer eGFR Abfall – Differenz zwischen Woche 2 und Studienende

CKD = chronische Nierenerkrankung; DAPA = Dapagliflozin; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate;

1. Chertow GM et al. J Am Soc Nephrol. 2021 Sep;32(9):2352-2361.

SGLT-2 Inhibitor Outcomes DAPA-CKD - CKD Stadium



CI = Konfidenzintervall; CKD = chronische Nierenerkrankung; CV = Herz-Kreislauf; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESKD = Nierenerkrankung im Endstadium; hHF = Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz;

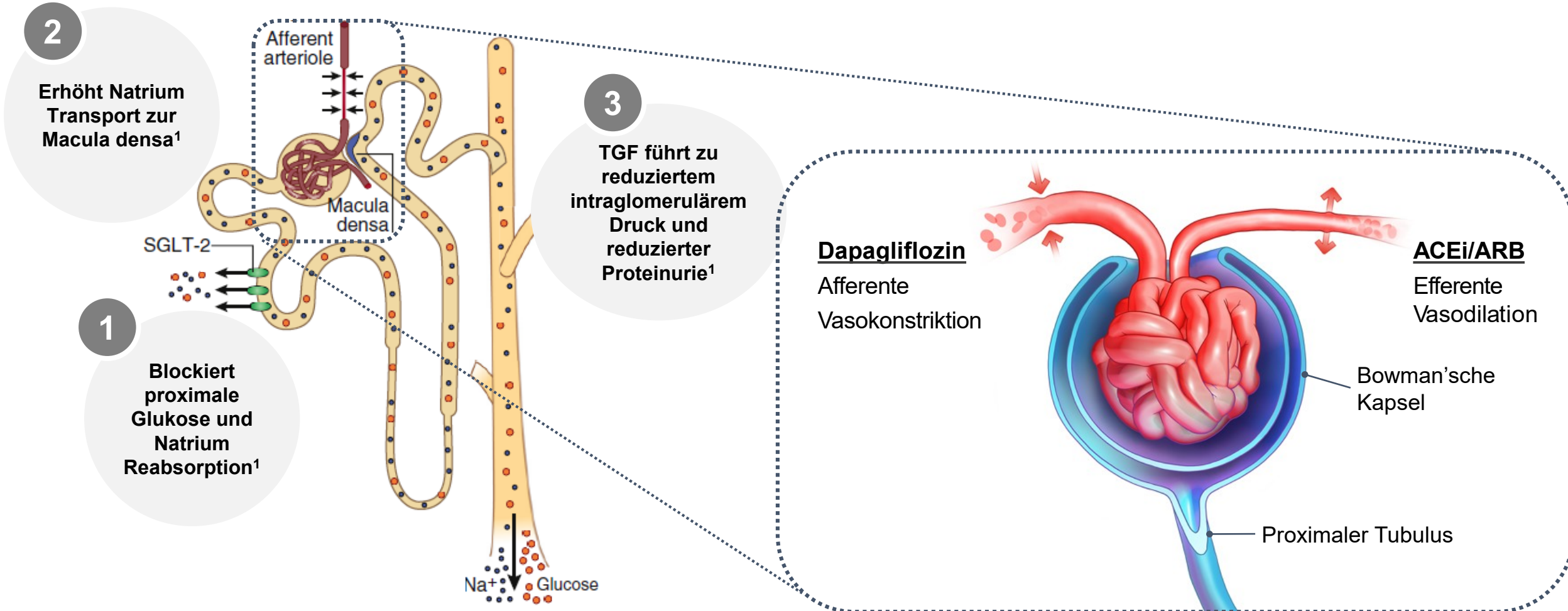
*: CKD-Stadium 4: eGFR <30 ml/min/1,73 m²; †: CKD-Stadium 2/3: eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²

a: ESKD definiert als die Notwendigkeit einer Erhaltungsdialyse (Peritoneal- oder Hämodialyse) für mindestens 28 Tage und einer Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² für mindestens 28 Tage;²

1. Chertow G, et al. JASN September 2021, 32 (9) 2352-2361; 2. Heerspink HJL, et al. N Engl J Med 2020;383:1436-1446

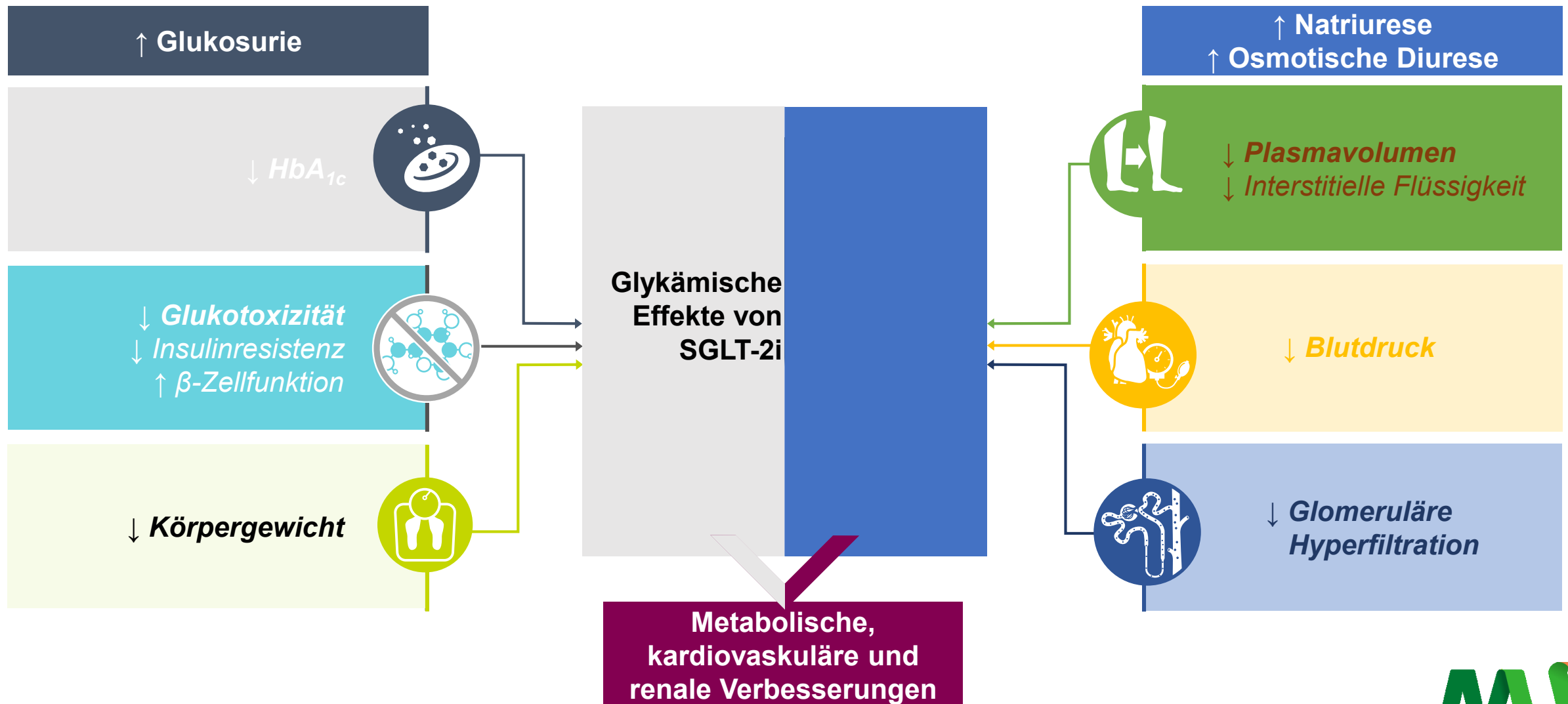
Renoprotektion durch SGLT2-Inhibitoren

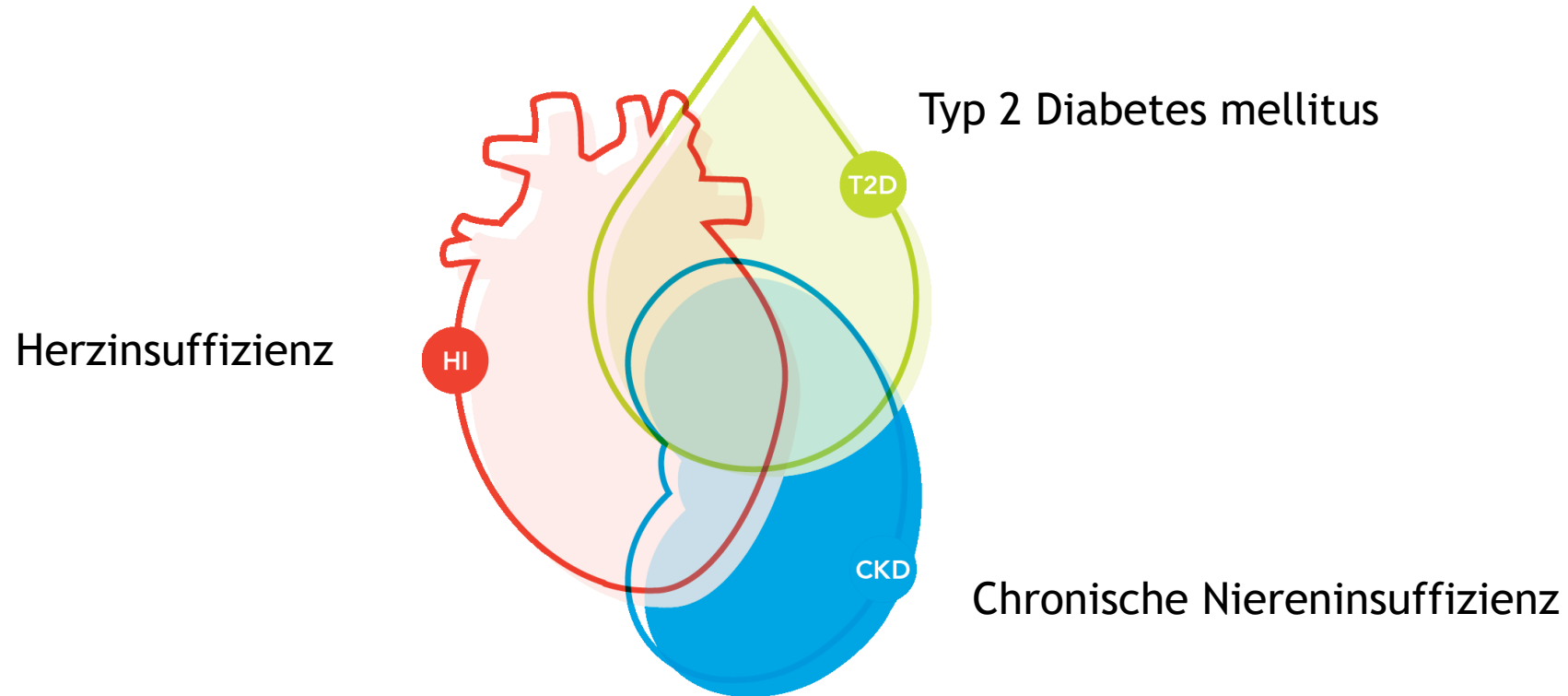
Hypothese: Mechanismus von SGLT2i in CKD¹⁻⁴

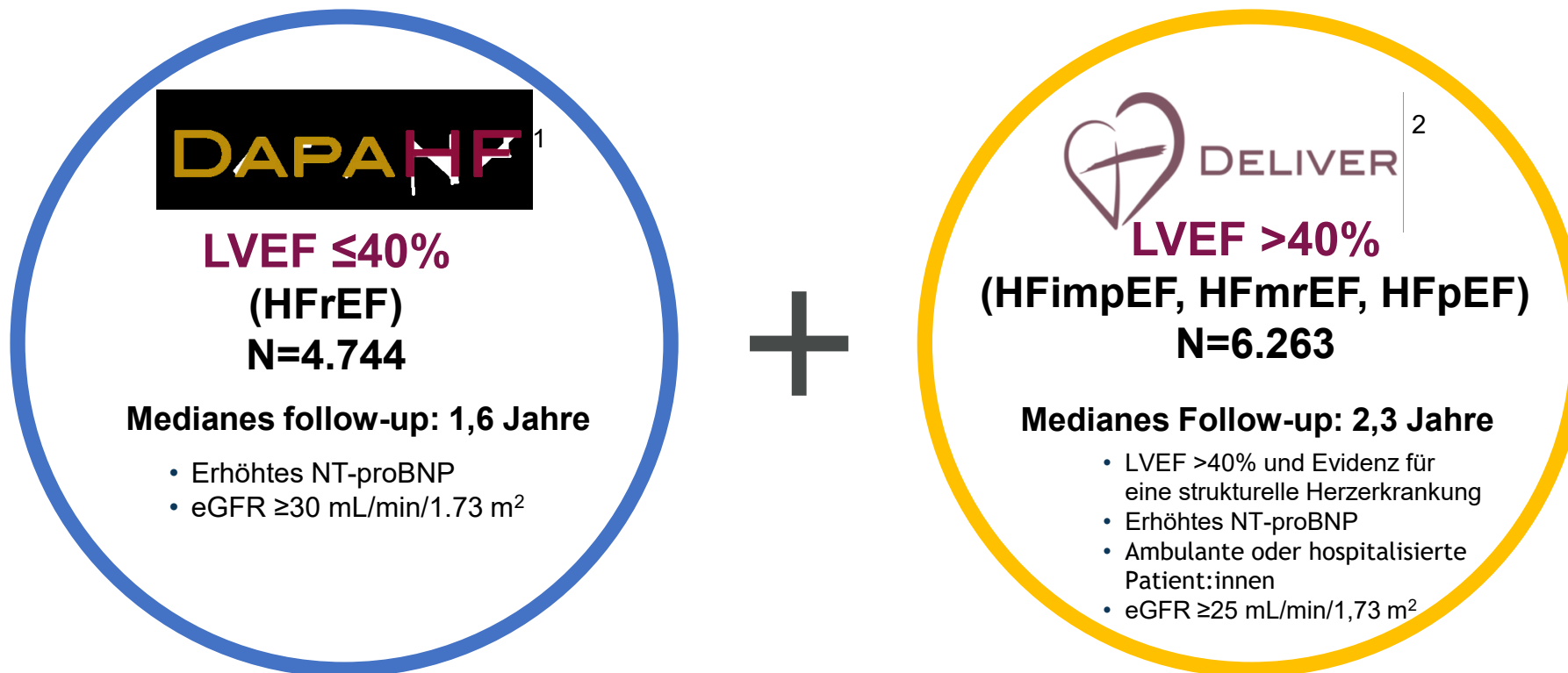


¹ 2018 Jul;94(1):26-39. Z. Heerspink HJL, et al. *Circulation* 2016;134:752-772; 3. Cherney DZI, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:582-593; 4. AstraZeneca AB. FORXIGA EU Summary of Product Characteristics 2021. Available at: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210805152483/anx_152483_en.pdf (Accessed August 2021); 4. Taliercio JJ, et al. *Cleve Clin J Med* 2020;88:59-63

Physiologische Effekte der SGLT2-Inhibition







Gepoolte Analyse:
N=11.007 über die gesamte LVEF
Primärer Endpunkt: CV Tod

Modifiziert nach: 1. McMurray JJV, et al. N Engl J Med 2019; 381:1995-2008 (inkl. Supplement); 2. Solomon SD, et al. N Engl J Med 2022; 387:1089-98 (inkl. Supplement).

Outcomestudien zu Dapagliflozin bei chronischer Herzinsuffizienz

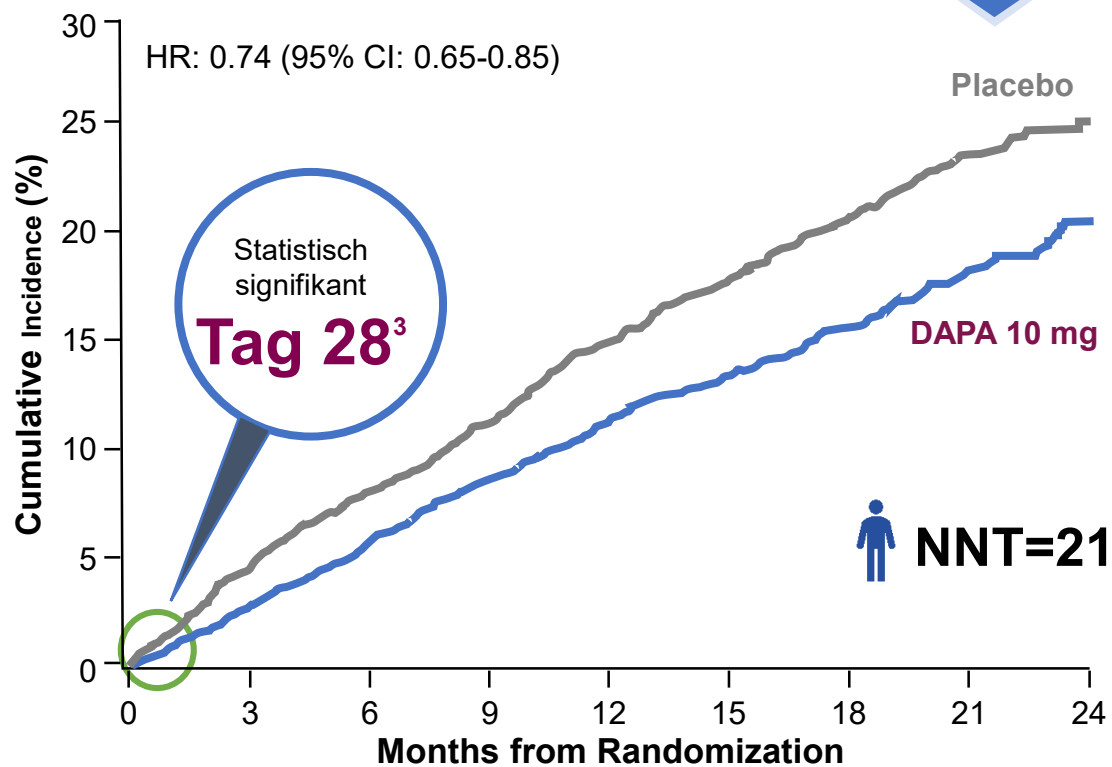
DAPA-HF¹

LVEF ≤40%
N=4.744

26%
RRR

4.9% ARR
P=0.0001

Primärer EP¹:
CV Tod or HI Verschlechterung



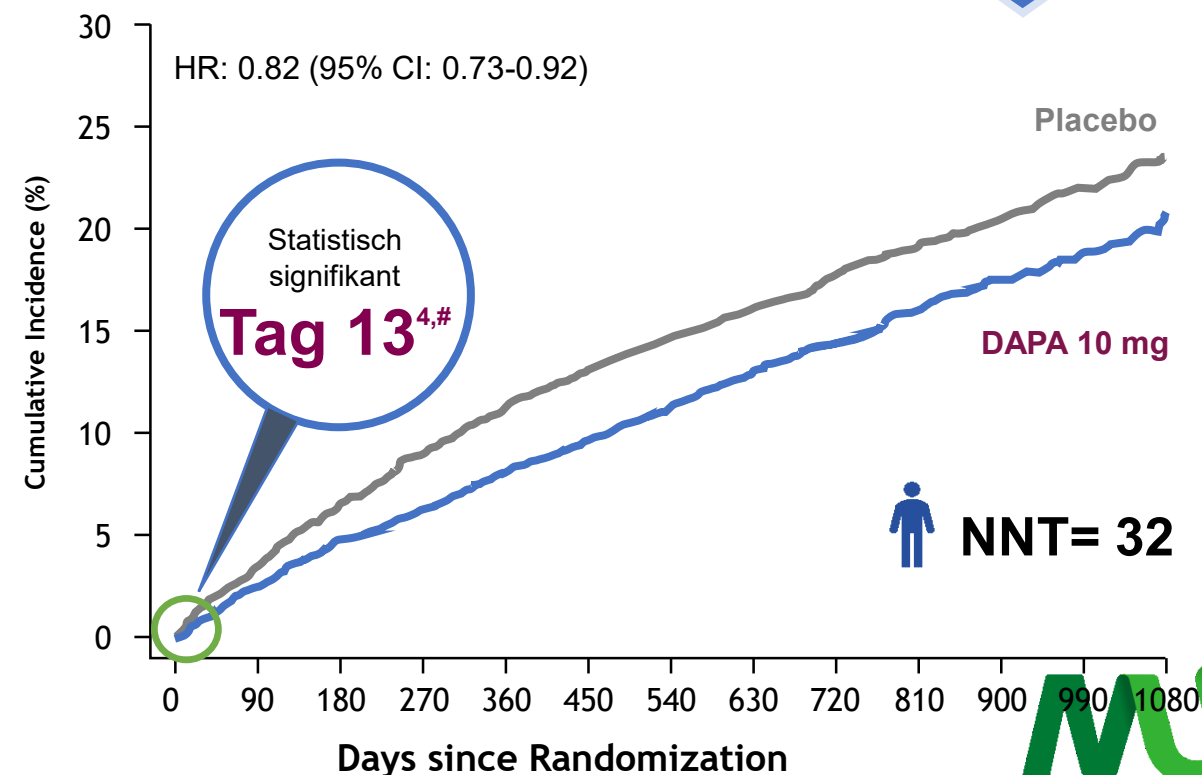
DELIVER²

LVEF >40%
N=6.263

18%
RRR

3.1% ARR
p<0.001²

Primärer EP²:
CV Tod or HI Verschlechterung



#Nominale Signifikanz wurde Tag 13 erreicht, anhaltende statistische Signifikanz ab Tag 15. Modifiziert nach: 1. McMurray JJV, et al. N Engl J Med 2019; 381:1995-2008 (inkl. Supplement); 2. Solomon SD, et al. N Engl J Med 2022; 387:1089-98 (inkl. Supplement). 3 Berg D et al JAMA Cardiol. 2021 May 1;6(5):499-507 4. Vaduganathan M, et al. JAMA Cardiol 2022; doi 10.1001/jamacardio.2022.3750; [Epub ahead of print].

Gepoolte Analyse DAPA-HF und DELIVER: Baselinecharakteristika

	LVEF ≤30%	LVEF >60%	p für Trend
Mittleres Alter, Jahre	65 ± 11	74 ± 9	<0,001
Männlich, %	79	44	<0,001
NYHA-Klasse III/IV, %	32	21	<0,001
Mittlerer BMI, %	28 ± 6	30 ± 6	<0,001
Medianes NT-proBNP, pg/mL	1680 (964; 3163)	903 (542, 1548)	<0,001
Mittlerer systolischer Blutdruck, mmHg	118 ± 15	129±15	<0,001
Frühere HHI, %	49	33	<0,001
Mittlere eGFR, mL/min/1,73m ²	66 ± 20	59 ± 19	<0,001
Typ-2-Diabetes mellitus, %	41	44	0,16
Vorhofflimmern, %	34	57	<0,001

eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP, N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA, New York Heart Association.

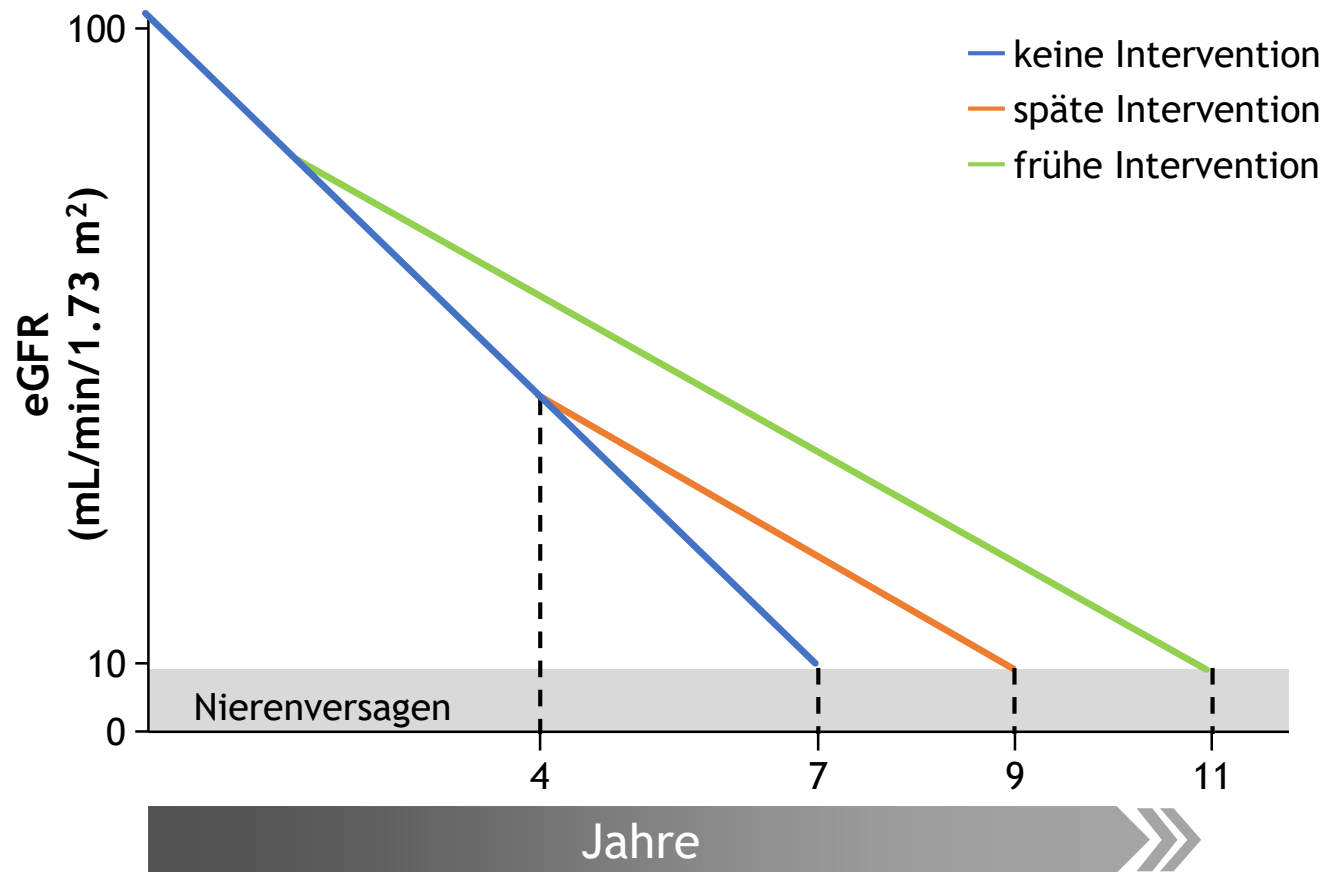
Empfehlung - CKD +/- Diabetes, +/- HI

- ▶ In Österreich: Forxiga 10 mg (1xtgl.)
- ▶ Einleiten, wenn <75 eGFR ≥ 25 ml/min/1.73m² +/- Herzinsuffizienz



Wichtigkeit früher Intervention

Frühe Intervention = Gewinn an dialyse-freien Jahren^{2,3}



Empfehlung - CKD +/- Diabetes

- ▶ In Österreich: Forxiga 10 mg (1xtgl.)
- ▶ Einleiten, wenn $eGFR \geq 25 \text{ ml/min/1.73m}^2$ +/- Herzinsuffizienz
- ▶ Unabhängig von der Albuminurie, allerdings fix überlegen bei Albuminurie! Gleichzeitige Verwendung von RAAS-Blockade ist wichtig
- ▶ eGFR-Abfall bis $< 30\%$ ist akzeptabel
- ▶ Keine Hypoglykämie oder Hyperkaliämie Gefahr
- ▶ Kein HW auf Ketoazidose Risiko in der DAPA-CKD Trial
- ▶ Vorsicht: Volumendepletion und Hypotension
- ▶ Wann (noch) nicht: ADPKD (Vasopressin-Stimulation)

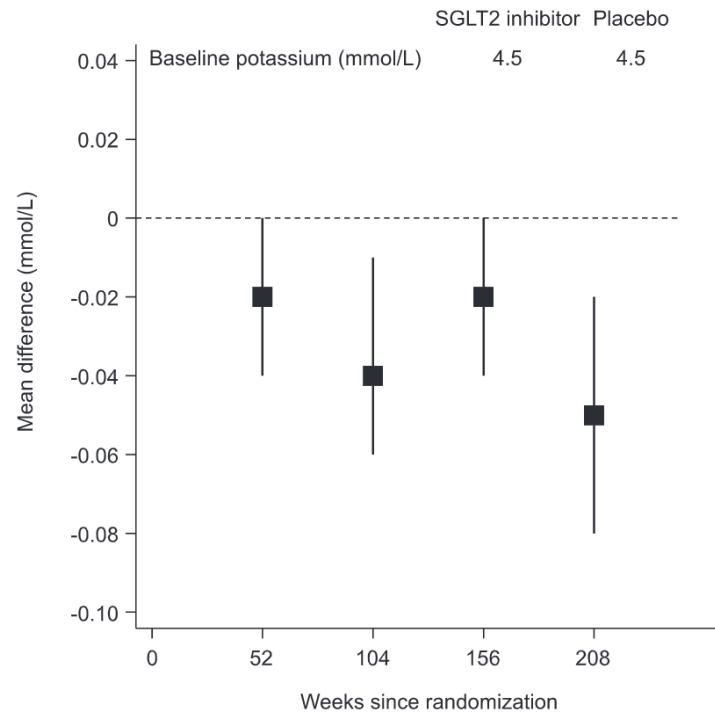


Danke für die Aufmerksamkeit!

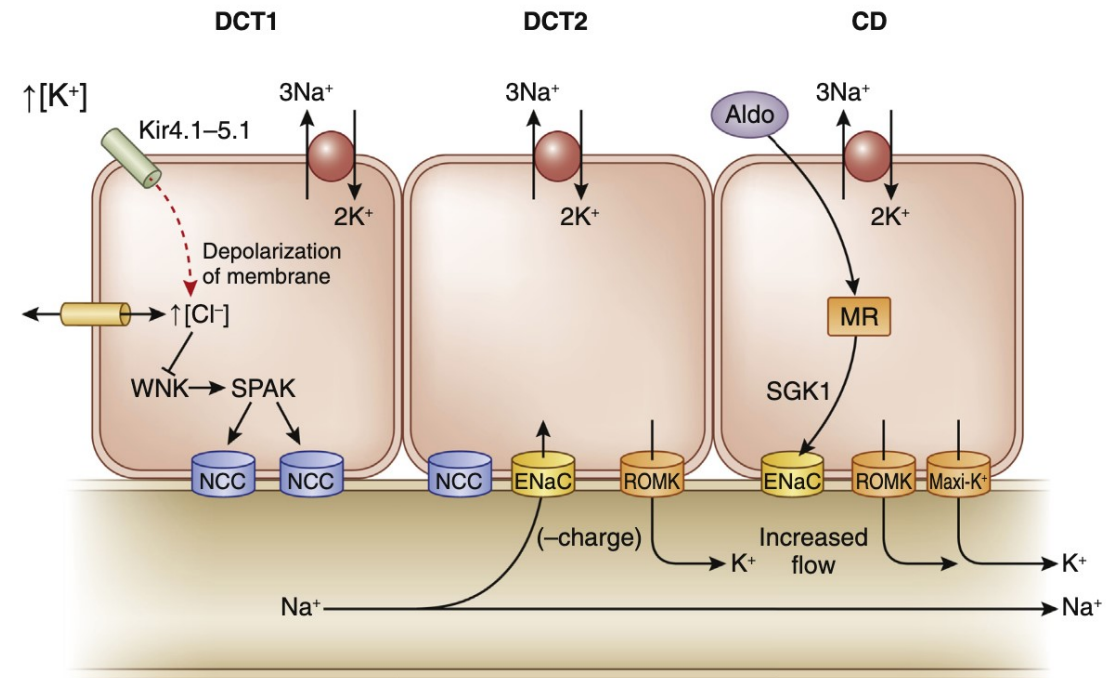


SGLT2-Inhibitoren und HyperK

- ▶ N=50.000 Typ 2 Diabetiker aus CREDESCENCE, CANVAS, EMPA-REG, DECLARE-TIMI, DAPA-CKD, VERTIS-CV)



Number of participants	0	52	104	156	208
SGLT2 inhibitor	27970	17672	14490	11133	7354
Placebo	21423	11950	9518	4222	5031



Conclusions

SGLT2 inhibitors reduce the risk of serious hyperkalemia in people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk or with CKD without increasing the risk of hypokalemia.

Backup

Subgruppenanalyse: T2DM-Status



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse nach Diabetes-Status

Demographie und Ausgangscharakteristika nach Diabetes-Status

Charakteristika ¹	T2D		Kein T2D	
	Dapagliflozin 10 mg (n=1.455)	Placebo (n=1.451)	Dapagliflozin 10 mg (n=697)	Placebo (n=701)
Mittleres Alter (SD), Jahre	64,1 (9,8)	64,7 (9,5)	56,9 (14,6)	56,0 (14,6)
Weibliches Geschlecht, n (%)	494 (34)	471 (32)	215 (31)	245 (35)
Ethnizität, n (%)				
Weiß	751 (52)	790 (54)	373 (54)	376 (54)
Schwarz oder afroamerikanisch	76 (5)	61 (4)	28 (4)	26 (4)
Asiatisch	481 (33)	451 (31)	268 (38)	267 (38)
Andere	147 (10)	149 (10)	28 (4)	32 (5)
Mittleres Körpergewicht (SD), kg	83,2 (20,9)	83,8 (21,2)	77,9 (17,8)	78,3 (19,9)
Mittlerer BMI, kg/m ²	30,3 ^{2,*}		27,9 ^{2,**}	
Aktueller Raucher, n (%)	195 (13)	200 (14)	88 (13)	101 (14)
Mittlerer Blutdruck (SD), mmHg				
Systolisch				
Diastolisch				
Mittleres Hämoglobin (SD), g/L	126,3 (17,8)	125,6 (18,0)	133,4 (17,9)	132,7 (17,2)
Mittleres Serumkalium (SD), mmol/L	4,7 (0,6)	4,7 (0,6)	4,6 (0,5)	4,6 (0,5)

*n=2.899; **n=1.397.

BMI = Body-Mass-Index; T2D = Typ 2 Diabetes; SD = Standardabweichung

1. Wheeler DC, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9:22-31.2. Wheeler DC, et al. Nephrol Dial Transplant 2020; 35:1700-11.



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse nach Diabetes-Status

Renale Ausgangscharakteristika nach Diabetes-Status (alle randomisierten Patienten)

Charakteristika ¹	T2D		Kein T2D	
	Dapagliflozin 10 mg (n=1.455)	Placebo (n=1.451)	Dapagliflozin 10 mg (n=697)	Placebo (n=701)
Mittleres Serumkreatinin, md/dL	1,6 ²		1,8 ²	
eGFR (mL/min/1,73m²)	44,0 (12,6)	43,6 (12,6)	41,7 (11,5)	41,8 (11,9)
eGFR ≥60 mL/min/1,73m ² , n (%)	179 (12)	169 (12)	55 (8)	51 (7)
eGFR 45 bis <60 mL/min/1,73m ² , n (%)	450 (31)	468 (32)	196 (28)	214 (31)
eGFR 30 bis <45 mL/min/1,73m ² , n (%)	636 (44)	603 (42)	343 (49)	316 (45)
eGFR <30 mL/min/1,73m ² , n (%)	190 (13)	211 (15)	103 (15)	120 (17)
Mediane UACR (IQR), mg/g	1024,5 (472,5–2111,0)	1004,5 (493,3–2017,0)	870,5 (472,0–1533,5)	841,5 (458,5–1554,5)
UACR 30–300 mg/g (Stadium A2), %	10,6 ²		9,7 ²	
UACR >300 mg/g (Stage A3), %	89,4 ²		90,3 ²	
UACR >1000 mg/g , n (%)	741 (51)	732 (50)	307 (44)	299 (43)



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse nach Diabetes-Status

Medizinische Vorgeschichte und Ausgangsmedikation nach Diabetes-Status
(alle randomisierten Patienten)

Charakteristika ¹	T2D		Kein T2D	
	Dapagliflozin 10 mg) (n=1.455)	Placebo (n=1.451)	Dapagliflozin 10 mg) (n=697)	Placebo (n=701)
Mittlerer HbA _{1c} (SD), %	7,8 (1,7)	7,8 (1,6)	5,6 (0,4)	5,6 (0,4)
Mittlerer HbA _{1c} (SD), mmol/L	62 (18,6)	62 (17,5)	38 (4,4)	38 (4,4)
Adipositas (BMI ≥30 kg/m ²), %	49,4 ²		34,3 ²	
Hypertonie, %	98,3 ²		90,5 ²	
Vorgeschichte einer CVD, %	44,1 ²		23,5 ²	
MI, %	11,0 ²		5,1 ²	
Schlaganfall, %	7,9 ²		4,9 ²	
HI, n (%)	177 (12)	184 (13)	58 (8)	49 (7)
Vorherige Medikation, n (%)				
ACEi	451 (31)	443 (31)	222 (32)	238 (34)
ARB	984 (68)	874 (67)	460 (66)	452 (64)
Diuretika	718 (49)	747 (51)	210 (30)	207 (30)
Statin	1039 (71)	1043 (72)	356 (51)	356 (51)
Metformin (Biguanid)	629 (44)	613 (43)	-	-
SU-Derivat	389 (27)	385 (27)	-	-
DPP-4i	364 (25)	378 (26)	-	-
GLP-1-Analog	63 (4)	59 (4)	-	-
Insulin*	814 (56)	784 (54)	-	-

*Dapagliflozin n=1444; Placebo n=1442.

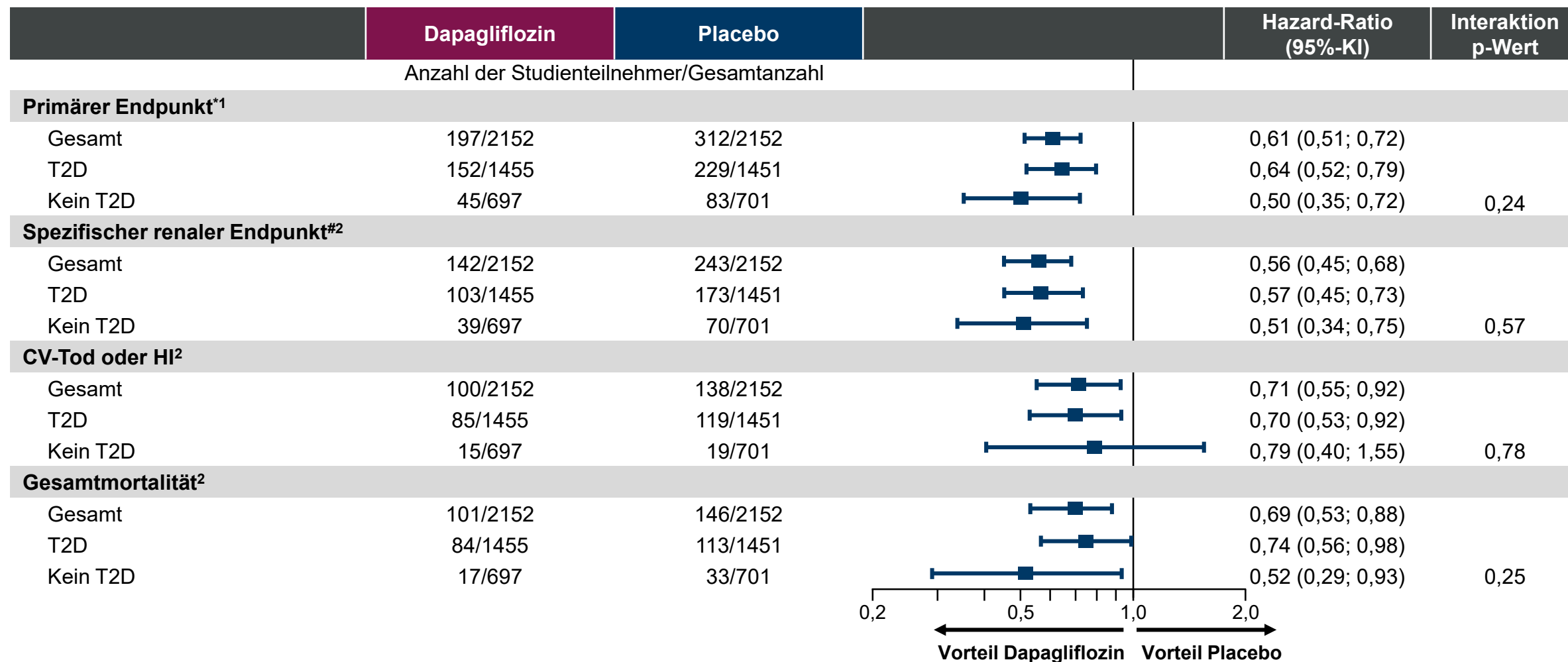
ACEi = Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor; ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker; CVD = kardiovaskuläre Erkrankung; DPP-4i = Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitor; GLP-1 = Glukagon-like-Peptid-1; HI = Herzinsuffizienz; SU = Sulfonylharnstoff; T2D = Typ 2 Diabetes. SD = Standardabweichung

Modifiziert nach: 1. Wheeler DC, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9:22-31; 2. Wheeler DC, et al. Nephrol Dial Transplant 2020; 35:1700-11.



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse nach Diabetes-Status

Primäre und sekundäre Endpunkte nach Diabetes-Status



*Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$, ESRD, renaler oder CV-Tod; #Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$, ESRD, renaler Tod.

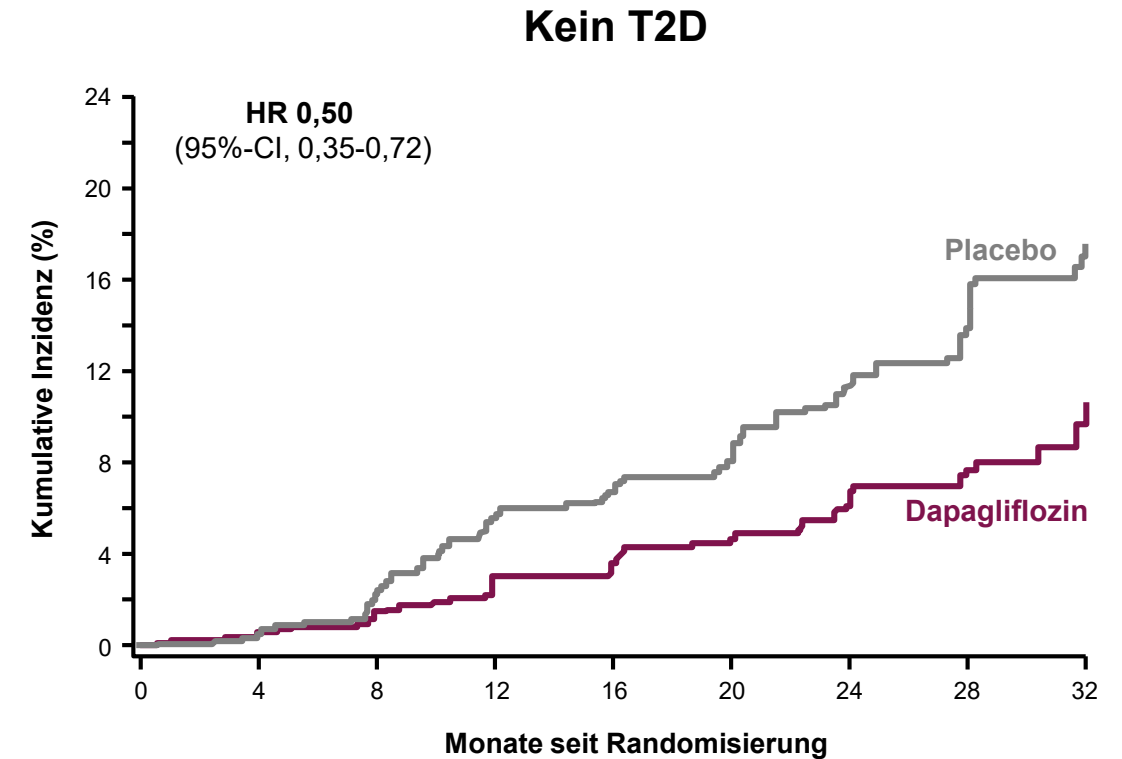
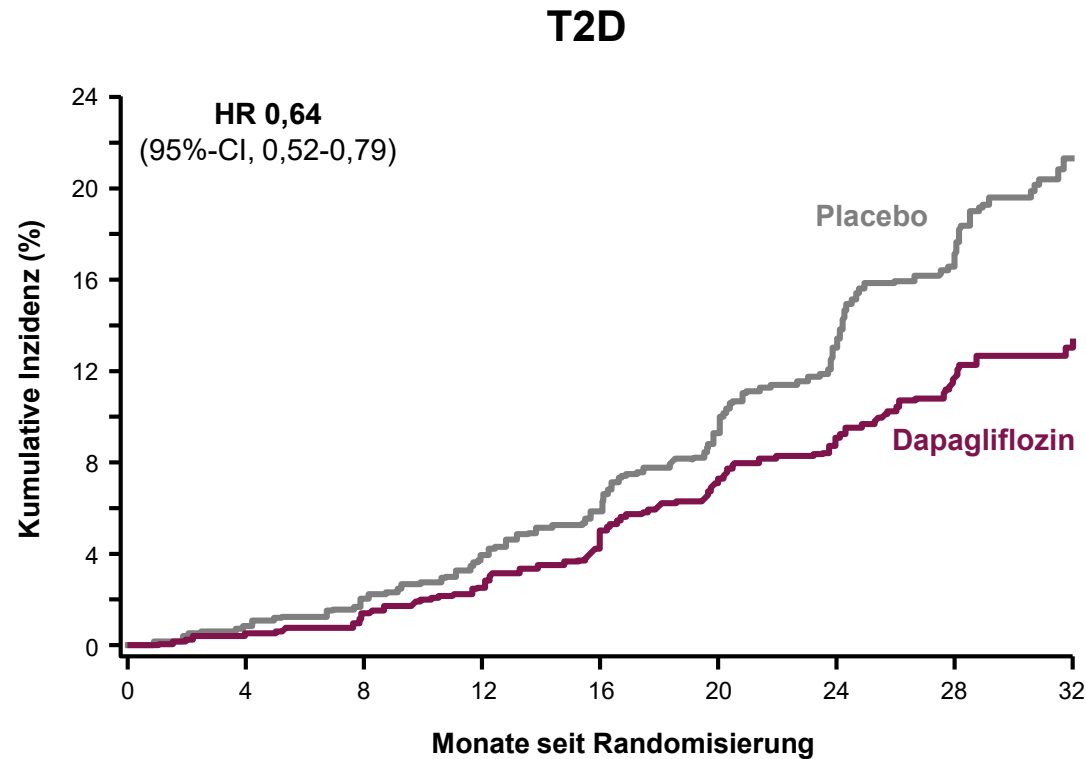
CV = kardiovaskulär; HI = Herzinsuffizienz; T2D = Typ 2 Diabetes.

Modifiziert nach: 1. Wheeler DC, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9:22-31. 2. Wheeler DC, et al. Nephrol Dial Transplant 2020; 35:1700-11.



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse nach Diabetes-Status¹

Primärer Endpunkt: Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$, ESRD, renaler Tod* nach Diabetes-Status



p-Wert Interaktion=0,24

*ESRD war definiert als die Notwendigkeit einer Erhaltungsdialyse (Peritoneal- oder Hämodialyse) für mindestens 28 Tage und einer Nierentransplantation oder eine anhaltende eGFR < 15 mL/min/1,73 m² für mindestens 28 Tage. Renaler Tod war definiert als Tod aufgrund von ESRD, wenn die Dialysebehandlung aus irgendeinem Grund absichtlich verweigert wurde.²

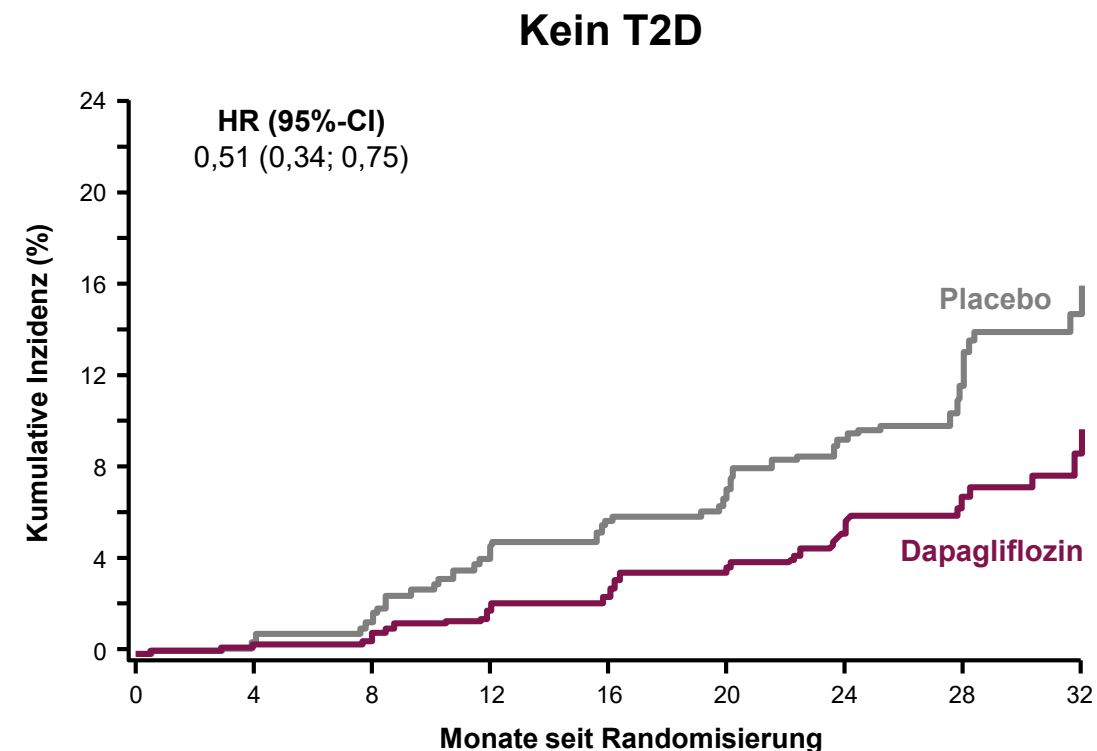
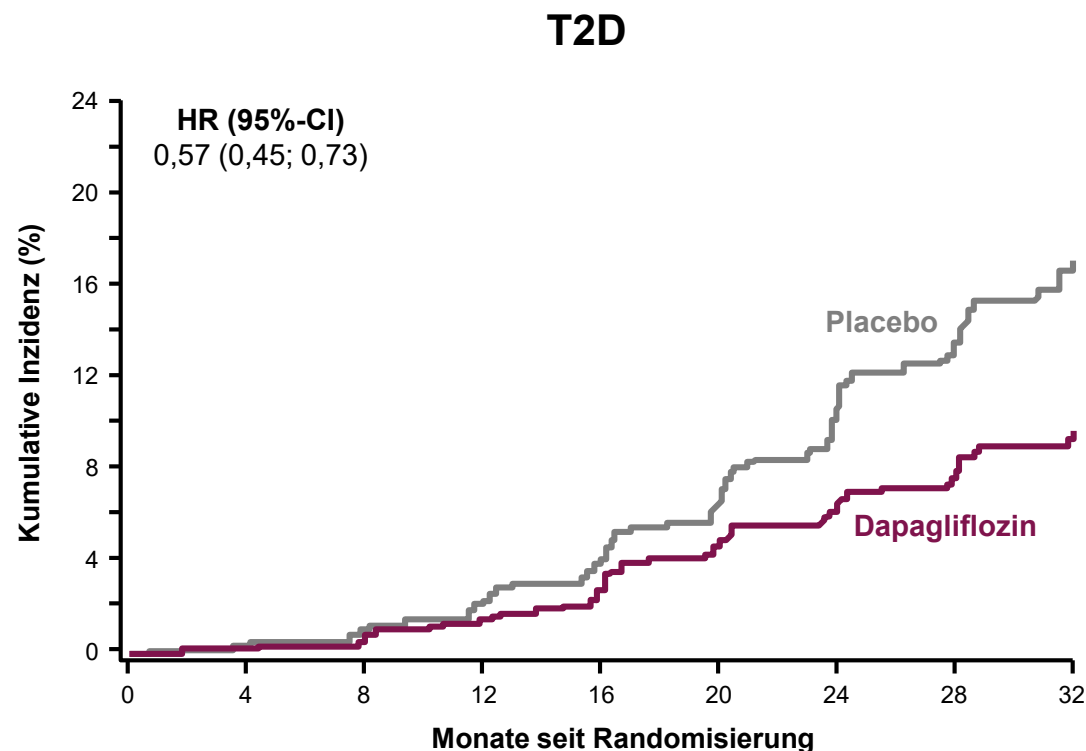
eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD = terminale Niereninsuffizienz; HR = Hazard-Ratio; CI = Konfidenzintervall; T2D = Typ 2 Diabetes.

1. Wheeler DC, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9:22-31; 2. Heerspink HJL, et al. Nephrol Dial Transplant 2020; 35:274-82.



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse nach Diabetes-Status¹

Sekundärer renaler Endpunkt: Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$, ESRD, renaler Tod* nach Diabetes-Status



p-Wert Interaktion=0,57

*ESRD war definiert als die Notwendigkeit einer Erhaltungsdialyse (Peritoneal- oder Hämodialyse) für mindestens 28 Tage und einer Nierentransplantation oder eine anhaltende eGFR < 15 mL/min/1,73 m² für mindestens 28 Tage. Renaler Tod war definiert als Tod aufgrund von ESRD, wenn die Dialysebehandlung aus irgendeinem Grund absichtlich verweigert wurde.²

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD = terminale Niereninsuffizienz; HR = Hazard-Ratio; CI = Konfidenzintervall; T2D = Typ 2 Diabetes.

1. Wheeler DC, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9:22-31; 2. Heerspink HJL, et al. Nephrol Dial Transplant 2020; 35:274-82.



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse nach Diabetes-Status¹

Verträglichkeit nach Diabetes-Status

Verträglichkeitsergebnisse*, %	T2D		Kein T2D	
	Dapagliflozin (n=1.453)	Placebo (n=1.450)	Dapagliflozin (n=696)	Placebo (n=699)
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	5,6	6,5	5,2	4,1
Jegliches schwerwiegendes UE	33,2	38,8	21,6	23,9
UE von Interesse				
Amputation [#]	2,4	2,6	0	0,1
Jede definitive oder wahrscheinliche DKA	0	0,1	0	0
Fraktur [†]	4,5	3,5	2,9	2,6
Renal-bedingtes UE [†]	8,3	10,2	4,9	5,7
Schwere Hypoglykämie [‡]	1,0	1,9	0	0
Volumendepletion [†]	6,3	4,9	5,0	2,7

*Verträglichkeitsergebnisse wurden bei Teilnehmern mit und ohne Behandlung dokumentiert; [#]Chirurgische oder spontane/nicht-chirurgische Amputation, ausgenommen sind Amputationen aufgrund eines Traumas;

[†]Basierend auf der zuvor definierten Preferred-Terms-Liste; [‡]Unerwünschte Ereignisse mit den folgenden Kriterien, die durch den Prüfarzt bestätigt wurden: Symptome einer schweren Beeinträchtigung des Bewusstseins oder Verhaltens, Bedarf externer Hilfe, Intervention zur Behandlung von Hypoglykämie, zeitnahe Erholung von akuten Symptomen nach der Intervention.

DKA, diabetische Ketoazidose; T2DM, Typ 2 Diabetes mellitus; UE, unerwünschtes Ereignis.

1. Wheeler DC, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9:22-31.



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse nach Diabetes-Status¹

Therapieabbruch und SUE bezüglich Harnwegs- und Genitalinfektionen nach Diabetes-Status*

	T2D		Kein T2D	
	Dapagliflozin (n=1.453)	Placebo (n=1.450)	Dapagliflozin (n=696)	Placebo (n=699)
Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines beliebigen UE einer Harnwegsinfektion, n (%)	7 (0,5)	3 (0,2)	1 (0,1)	0
Harnwegsinfektion	6 (0,4)	3 (0,2)	1 (0,1)	0
Bakterielle Urogenitalinfektion	1 (0,1)	0	0	0
Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines beliebigen UE einer Urogenitalinfektion, n (%)	3 (0,2)	0	0	0
Mykotische Vulvovaginalinfektion	2 (0,1)	0	0	0
Bakterielle Urogenitalinfektion	1 (0,1)	0	0	0
Jegliches SUE einer Harnwegsinfektion, n (%)	23 (1,6)	14 (1,0)	6 (0,9)	4 (0,6)
Harnwegsinfektion	17 (1,2)	10 (0,7)	3 (0,4)	3 (0,4)
Akute Pyelonephritis	2 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,2)	0
Zystitis	1 (0,1)	2 (0,1)	0	0
Harnwegsinfektion durch <i>E. coli</i>	1 (0,1)	0	0	0
Pyonephrosis	1 (0,1)	0	0	0
Bakterielle Harnwegsinfektion	1 (0,1)	0	0	0
Bakterielle Urogenitalinfektion	1 (0,1)	0	0	0
Pyelonephritis	0	0	0	0
Jegliches SUE einer Genitalinfektion, n (%)	3 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)
Balanoposthitis	1 (0,1)	0	0	0
Bakterielle Urogenitalinfektion	1 (0,1)	0	0	0
Vaginale Cellulitis	1 (0,1)	0	0	0

*: Es gab keine Todesfälle durch Harnwegs- oder Genitalinfektionen. (Sicherheitsdatensatz.)

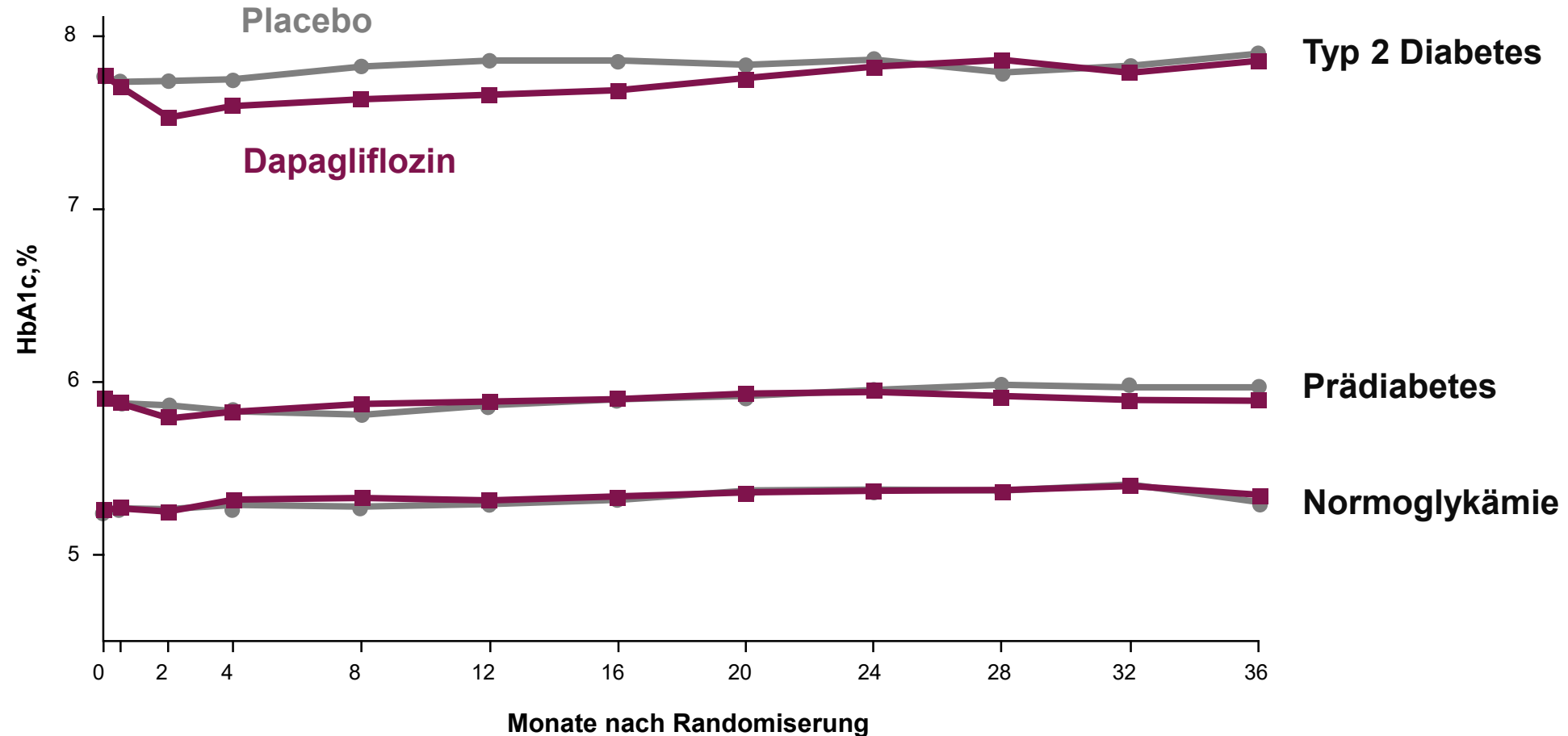
SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T2D = Typ 2 Diabetes; UE = unerwünschtes Ereignis.

1. Wheeler DC, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9:22-31.

**Subgruppenanalyse:
DAPA-CKD-Subgruppenanalyse
Wirksamkeit und Sicherheit nach glykämischem
Ausgangszustand**



Veränderung des HbA1c über die Studiendauer nach dem glykämischen Ausgangszustand^{1,a}



a: Normoglykämie (HbA1c <5,7%); Prädiabetes (HbA1c ≥5,7 % und <6,5 %); Typ-2-Diabetes (Diabetes in der Vorgeschichte oder HbA1c ≥6,5%).

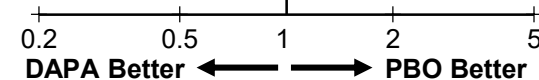
HbA1c = glykiertes Hämoglobin.

1. Persson F et al. Article and supplementary appendix. *Diabetes Care*. 2021. DOI: 10.2337/dc21-0300.



Primärer zusammengesetzter Outcome und ausgewählte Komponenten nach glykämischem Ausgangszustand^{1,a}

	DAPA	PBO	DAPA	PBO		Hazard Ratio (95% CI)	P-Wert für Interaktion
	n/N		Ereignisse/100 Patientenjahre				
Primärer Outcome: $\geq 50\%$ eGFR Abfall, ESKD^b, renaler oder CV Tod							
Gesamt	197/2152	312/2152	4.6	7.5		0.61 (0.51, 0.72)	0.19
Normoglykämie	28/368	41/370	4.1	6.1		0.62 (0.39, 1.01)	
Prädiabetes	17/329	42/331	2.6	6.5		0.37 (0.21, 0.66)	
Typ 2 Diabetes	152/1455	229/1451	5.2	8.0		0.64 (0.52, 0.79)	
ESKD^b							
Gesamt	109/2152	161/2152	2.5	3.8		0.64 (0.50, 0.82)	0.72
Normoglykämie	19/368	32/370	2.8	4.7		0.54 (0.30, 0.95)	
Prädiabetes	13/329	20/331	2.0	3.1		0.57 (0.28, 1.15)	
Typ 2 Diabetes	77/1455	109/1451	2.6	3.7		0.69 (0.51, 0.92)	
$\geq 50\%$ eGFR decline							
Gesamt	112/2152	201/2152	2.6	4.8		0.53 (0.42, 0.67)	0.60
Normoglykämie	20/368	31/370	2.9	4.6		0.58 (0.33, 1.01)	
Prädiabetes	13/329	30/331	2.0	4.6		0.39 (0.20, 0.74)	
Typ 2 Diabetes	79/1455	140/1451	2.7	4.9		0.55 (0.42, 0.72)	



a: Normoglykämie (HbA1c <5,7%); Prädiabetes (HbA1c $\geq 5,7\%$ bis <6,5 %); Typ-2-Diabetes (Diabetes in der Vorgeschichte/HbA1c $\geq 6,5\%$); b: ESKD definiert als die Notwendigkeit einer Erhaltungsdialyse (Peritoneal- oder Hämodialyse) für mindestens 28 Tage und einer Nierentransplantation oder einer anhaltenden eGFR < 15 ml/min/1,73 m² für mindestens 28 Tage.²

CV = Herz-Kreislauf; DAPA, Dapagliflozin; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESKD, Nierenerkrankung im Endstadium; PBO, Placebo.

1. Persson F et al. Article and supplementary appendix. *Diabetes Care*. 2021. DOI: 10.2337/dc21-0300; 2. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:274–282.



Sekundärer Outcome nach glykämischen Ausgangsstatus^{1,a}

	DAPA	PBO	DAPA	PBO		Hazard Ratio (95% CI)	P-Wert für Interaktion
	n/N		Ereignisse/100 Patientenjahre				
≥50% eGFR Abfall, ESKD^b, renaler Tod							
Gesamt	142/2152	243/2152	3.3	5.8		0.56 (0.45, 0.68)	
Normoglykämie	25/368	37/370	3.6	5.5		0.61 (0.37, 1.02)	0.42
Prädiabetes	14/329	33/331	2.2	5.1		0.37 (0.20, 0.70)	
Typ 2 Diabetes	103/1455	173/1451	3.5	6.0		0.57 (0.45, 0.73)	
CV Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz							
Gesamt	100/2152	138/2152	2.2	3.0		0.71 (0.55, 0.92)	
Normoglykämie	8/368	6/370	1.1	0.8		1.31 (0.45, 3.76)	0.43
Prädiabetes	7/329	13/331	1.0	1.9		0.54 (0.22, 1.36)	
Typ 2 Diabetes	85/1455	119/1451	2.7	3.8		0.70 (0.53, 0.92)	
Gesamtmortalität							
Gesamt	101/2152	146/2152	2.2	3.1		0.69 (0.53, 0.88)	
Normoglykämie	10/368	13/370	1.3	1.8		0.76 (0.33, 1.73)	0.25
Prädiabetes	7/329	20/331	1.0	2.9		0.35 (0.15, 0.83)	
Typ 2 Diabetes	84/1455	113/1451	2.6	3.5		0.74 (0.56, 0.98)	

0.2 0.5 1 2 5
DAPA Better ← → PBO Better

a: Normoglykämie (HbA1c <5,7%); Prädiabetes (HbA1c ≥5,7 % bis <6,5 %); Typ-2-Diabetes (Diabetes in der Vorgeschichte/HbA1c ≥6,5%); b: ESKD definiert als die Notwendigkeit einer Erhaltungsdialyse (Peritoneal- oder Hämodialyse) für mindestens 28 Tage und einer Nierentransplantation oder einer anhaltenden eGFR < 15 ml/min/1,73 m² für mindestens 28 Tage.²

CV = Herz-Kreislauf; DAPA = Dapagliflozin; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESKD = Nierenerkrankung im Endstadium; PBO = Placebo.

1. Persson F et al. Article and supplementary appendix. *Diabetes Care*. 2021. DOI: 10.2337/dc21-0300; 2. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:274–282.

Subgruppenanalyse: CKD-Ätiologie



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CKD-Ätiologie¹

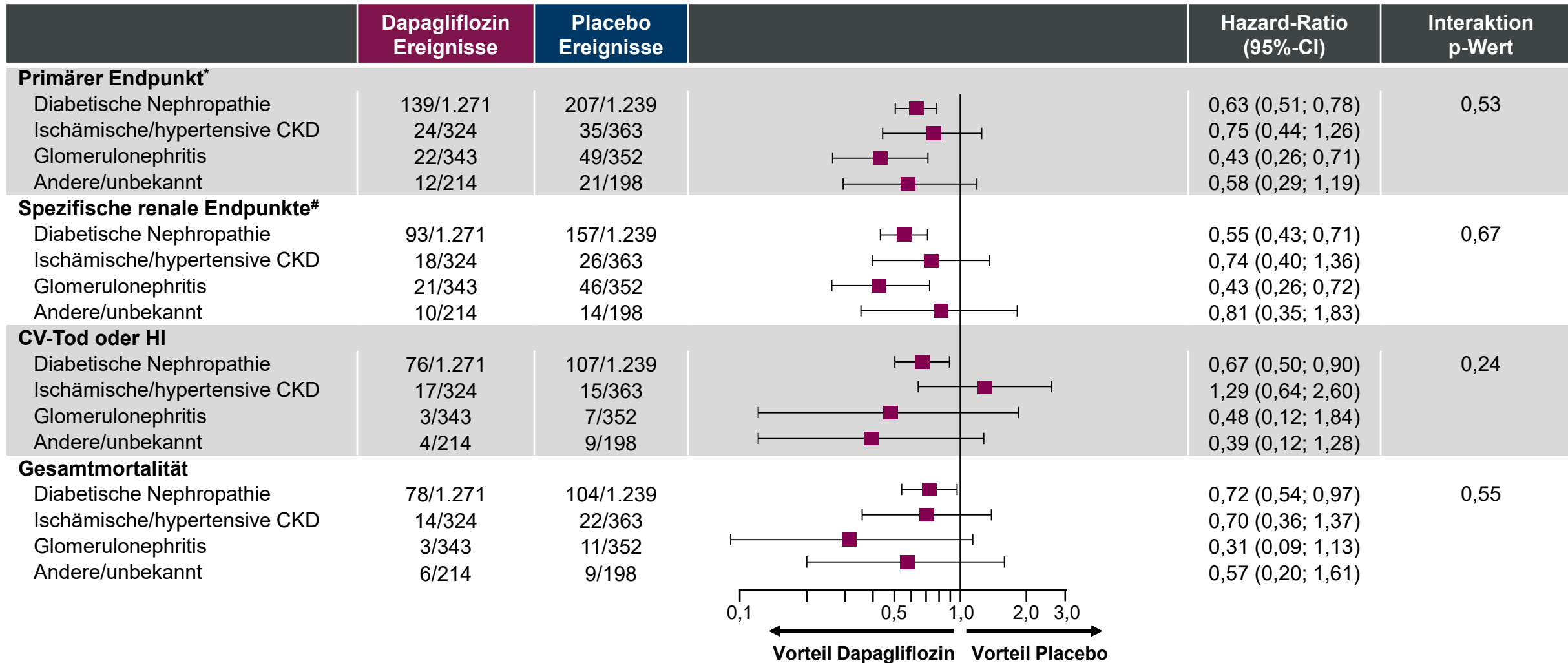
Ausgangscharakteristika nach CKD-Ätiologie

Charakteristika	Diabetische Nephropathie		Ischämische/hypertensive CKD		Glomerulonephritis		Andere/Unbekannt	
	DAPA (n=1.271)	Placebo (n=1239)	DAPA (n=324)	Placebo (n=363)	DAPA (n=343)	Placebo (n=352)	DAPA (n=214)	Placebo (n=198)
Mittleres Alter, Jahre	64,2	65,0	64,2	63,1	51,9	51,7	59,6	58,4
Weibliches Geschlecht, %	34,2	33,0	26,9	27,5	34,1	38,9	32,7	35,4
Ethnizität, %								
Weiß	51,7	54,6	54,6	54,5	48,1	50,0	58,4	58,6
Schwarz oder afroamerikanisch	5,2	4,0	7,7	8,0	1,7	0,9	3,3	3,0
Asiatisch	32,2	30,1	32,1	30,0	47,2	46,6	34,6	36,4
Andere	10,9	11,4	5,6	7,4	2,9	2,6	3,7	2,0
Mittleres Körpergewicht, kg	82,9	83,4	82,7	83,5	77,2	77,2	78,1	79,6
Mittlerer Blutdruck, mmHg	139/76	140/76	138/80	140/80	129/79	129/78	134/79	135/81
Mittlere eGFR, mL/min/1,73m²	44,2	43,5	42,0	42,0	42,9	42,8	40,2	41,7
Medianes UACR, mg/g	1056	1038	801	711	975	981	795	841



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CKD-Ätiologie¹

Primäre und sekundäre Endpunkte nach CKD-Ätiologie



*Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$, ESRD, renaler oder CV-Tod; #Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$, ESRD, renaler Tod.

CKD = chronische Niereninsuffizienz; CV = kardiovaskulär; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD = terminale Niereninsuffizienz; CI = Konfidenzintervall.

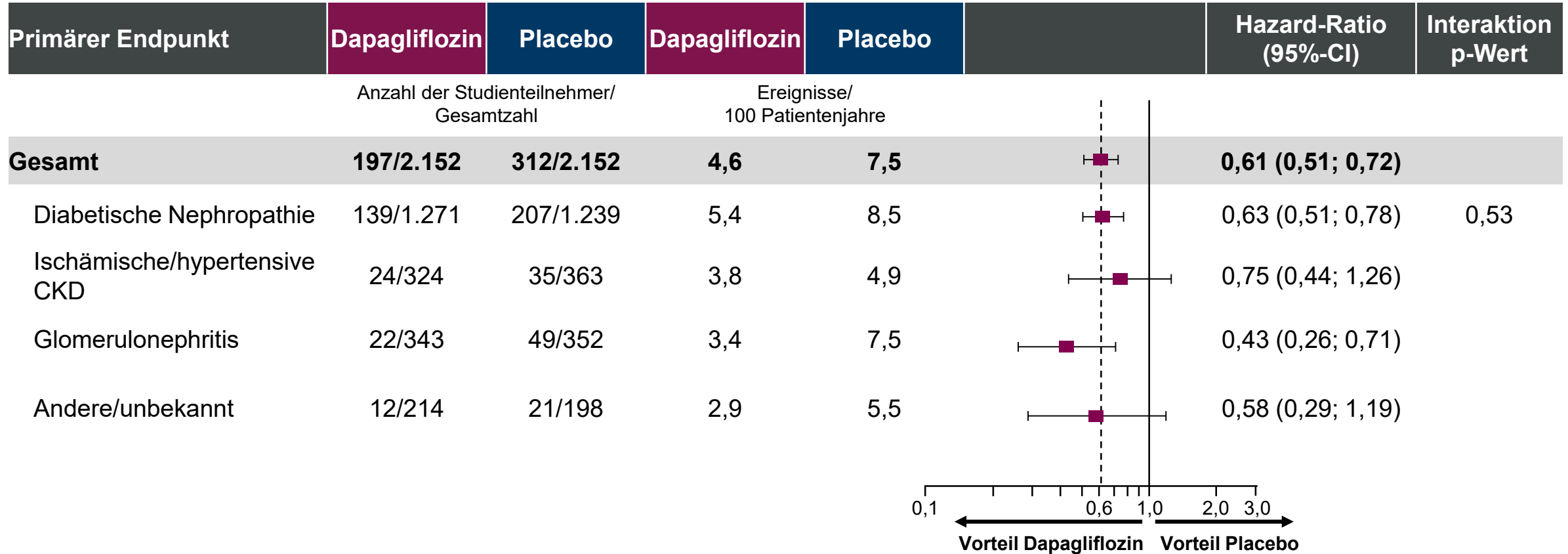
1. Wheeler DC, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9:22-31.



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CKD-Ätiologie¹

Primärer Endpunkt nach CKD-Ätiologie

Zusammengesetzter Endpunkt aus anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$, ESRD, renalem oder CV-Tod

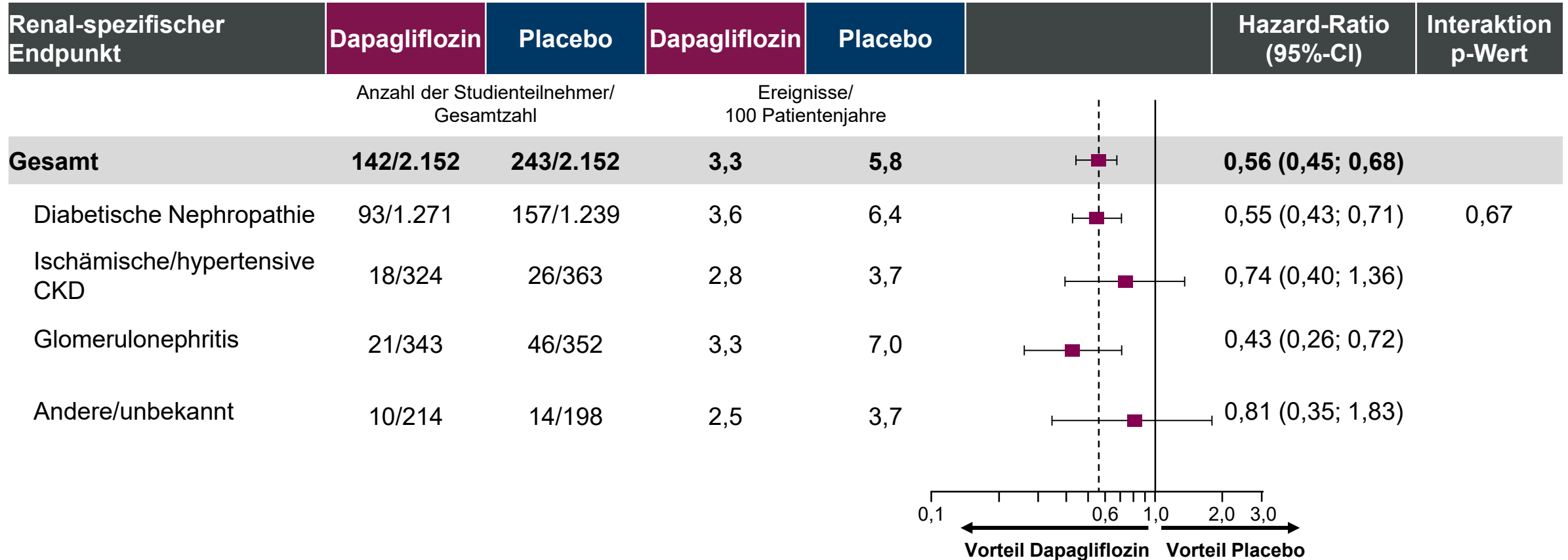




DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CKD-Ätiologie¹

Sekundärer Endpunkt: spezifischer renaler Endpunkt nach CKD-Ätiologie

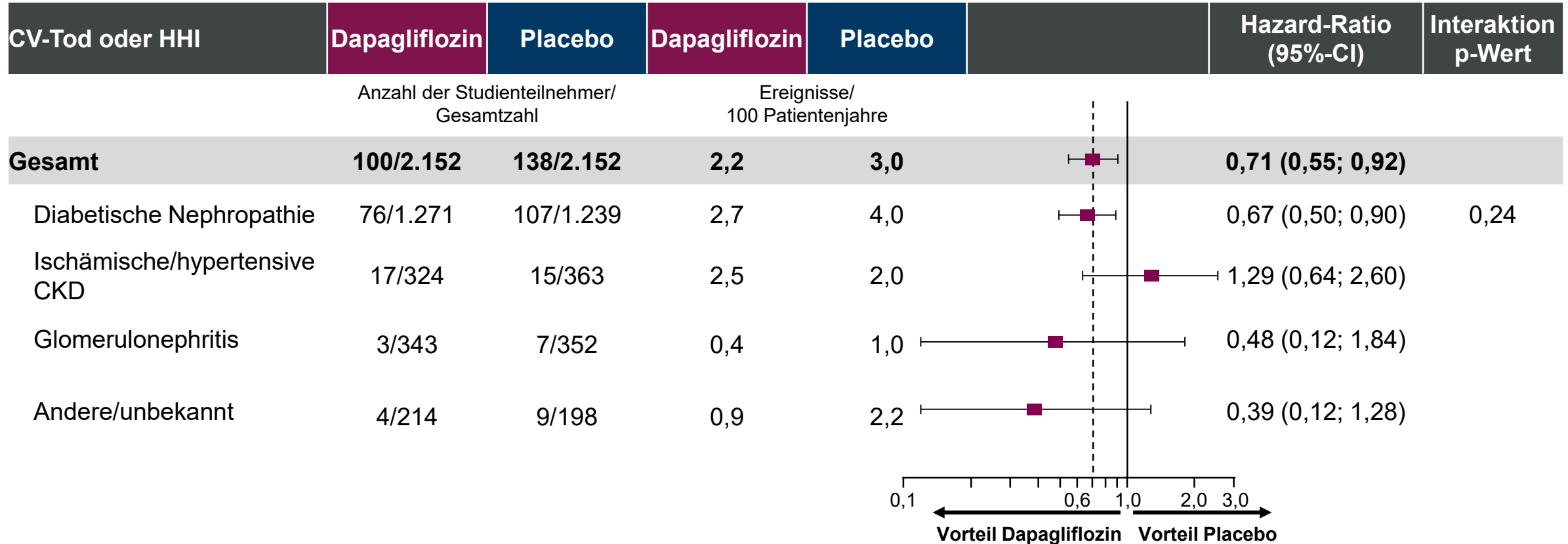
Zusammengesetzter Endpunkt aus anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$, ESRD oder renalem Tod





DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CKD-Ätiologie¹

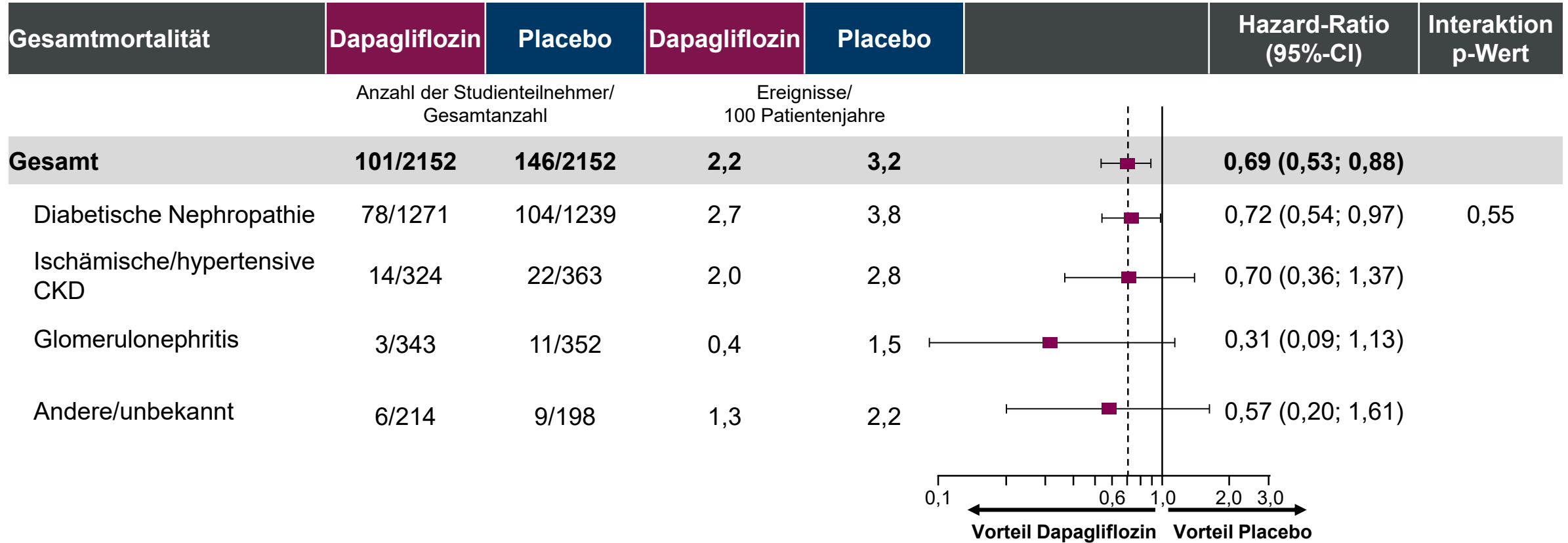
Sekundärer Endpunkt: CV-Tod oder HHI nach CKD-Ätiologie





DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CKD-Ätiologie¹

Sekundärer Endpunkt: Gesamtmortalität nach CKD-Ätiologie





DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CKD-Ätiologie¹

Verträglichkeitsergebnisse nach CKD-Ätiologie

Verträglichkeit, %	Diabetische Nephropathie		Ischämische/hypertensive Nephropathie		Glomerulonephritis		Andere / Unbekannt	
	DAPA (n=1.269)	Placebo (n=1.239)	DAPA (n=324)	Placebo (n=362)	DAPA (n=343)	Placebo (n=351)	DAPA (n=213)	Placebo (n=197)
Behandlungsabbruch wegen UE	5,6	6,6	5,2	5,0	4,7	5,7	6,6	1,5
Jegliches schwerwiegendes UE*	33,6	39,7	29,0	29,8	18,7	25,9	22,5	19,3

*Einschließlich Tod.
 CKD = chronische Niereninsuffizienz; UE = unerwünschtes Ereignis.
 1. Wheeler DC, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9:22-31.

Subgruppenanalyse: IgA-Nephropathie



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse IgA-Nephropathie¹

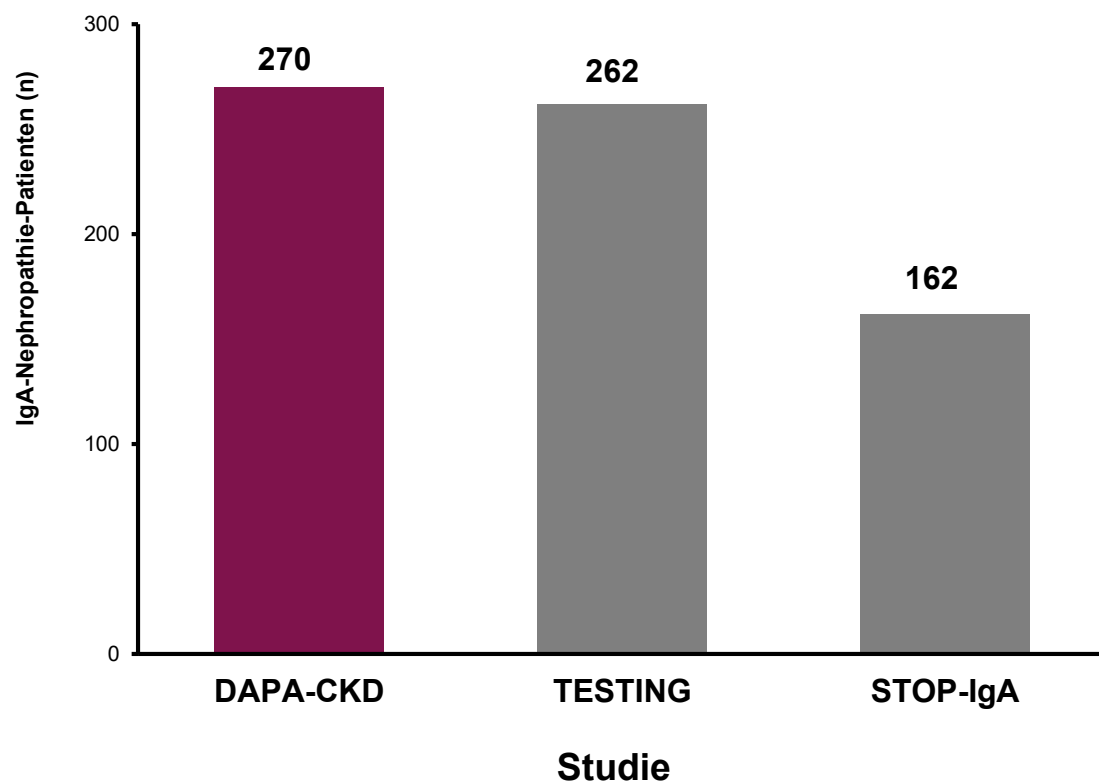
Ausgangscharakteristika der Patienten mit IgA-Nephropathie

Charakteristika	Dapagliflozin (n=137)	Placebo (n=133)	Gesamt (n=270)
Mittleres Alter, Jahre	52	50	51
Weibliches Geschlecht, %	32	33	33
Ethnizität, %			
Weiß	39	41	40
Schwarz oder afroamerikanisch	0	1	0
Asiatisch	60	58	59
Andere	1	1	1
Mittleres Gewicht, kg	75	79	77
Mittlerer systolischer/diastolischer BD, mmHg	128/79	127/80	127/79
Mittlere eGFR, mL/min/1,73m²	44	43	44
Medianes UACR, mg/g	890	903	900
UACR ≤1000 mg/g, %	56	55	56
UACR >1000 mg/g, %	44	45	44
Durch vorherige Biopsie bestätigte IgA-Nephropathie, %	94	94	94

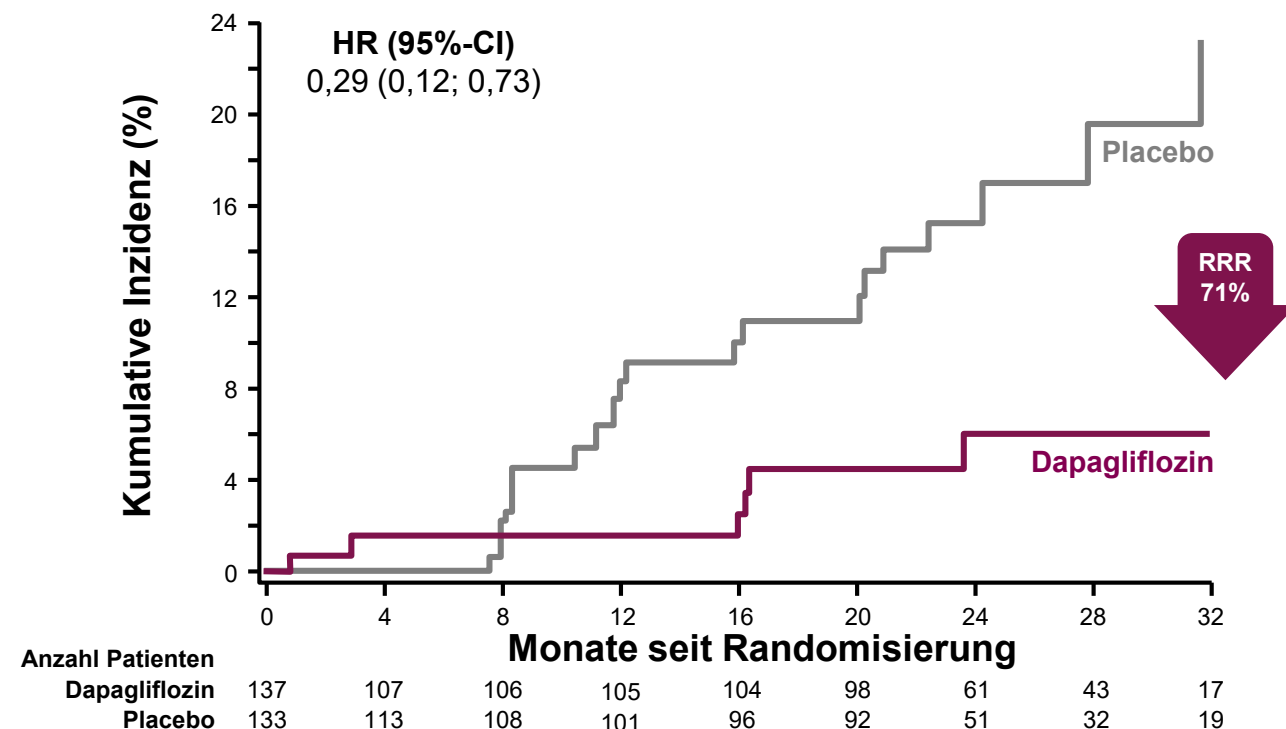


DAPA-CKD – Subgruppenanalyse IgA-Nephropathie¹

Anzahl der Teilnehmer mit IgA-Nephropathie in klinischen Studien¹



Primärer Endpunkt* bei Patienten mit IgA-Nephropathie²



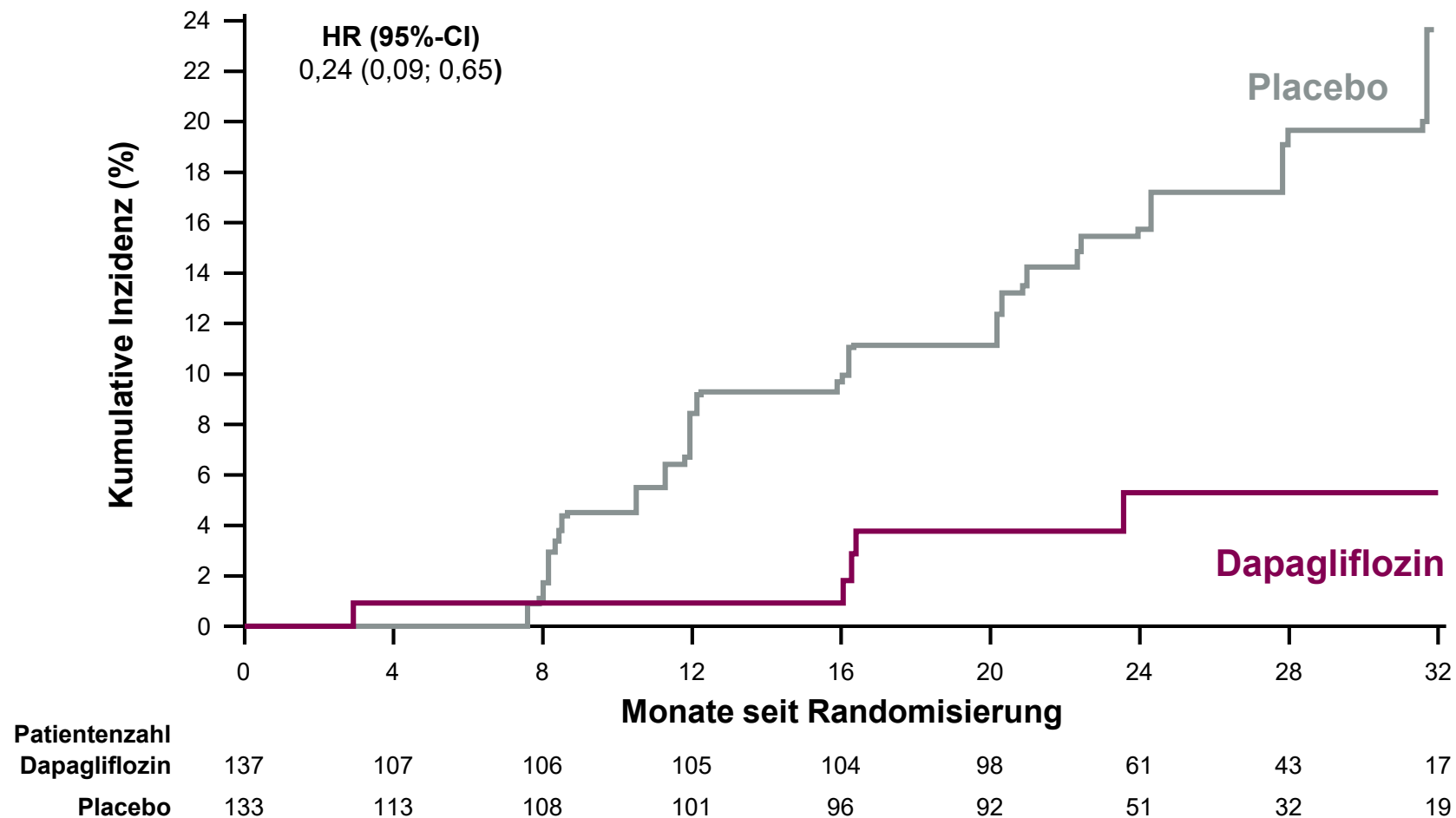
*Zusammengesetzt aus anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$, Beginn einer ESRD oder Tod durch renale oder CV-Ursachen.
CKD = chronische Niereninsuffizienz; HR = Hazard-Ratio; IgA = Immunglobulin A; CI = Konfidenzintervall.

1. Wheeler DC, et al. Nephrol Dial Transplant. 2020;35:1700–1711; 2. Wheeler DC, et al. Kidney Int. 2021 Jul;100(1):215-224.



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse IgA-Nephropathie¹

Renaler Endpunkt* bei Patienten mit IgA-Nephropathie



*Zusammengesetzt aus anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$, Beginn einer ESRD, oder Tod durch renale Ursache.

CKD = chronische Niereninsuffizienz; HR = Hazard-Ratio; IgA = Immunglobulin A; CI = Konfidenzintervall; RRR = relative Risikoreduktion

1. Wheeler DC, et al. Kidney Int. 2021 Jul;100(1):215-224.



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse IgA-Nephropathie¹

Schlüssellendpunkte bei Patienten mit IgA-Nephropathie

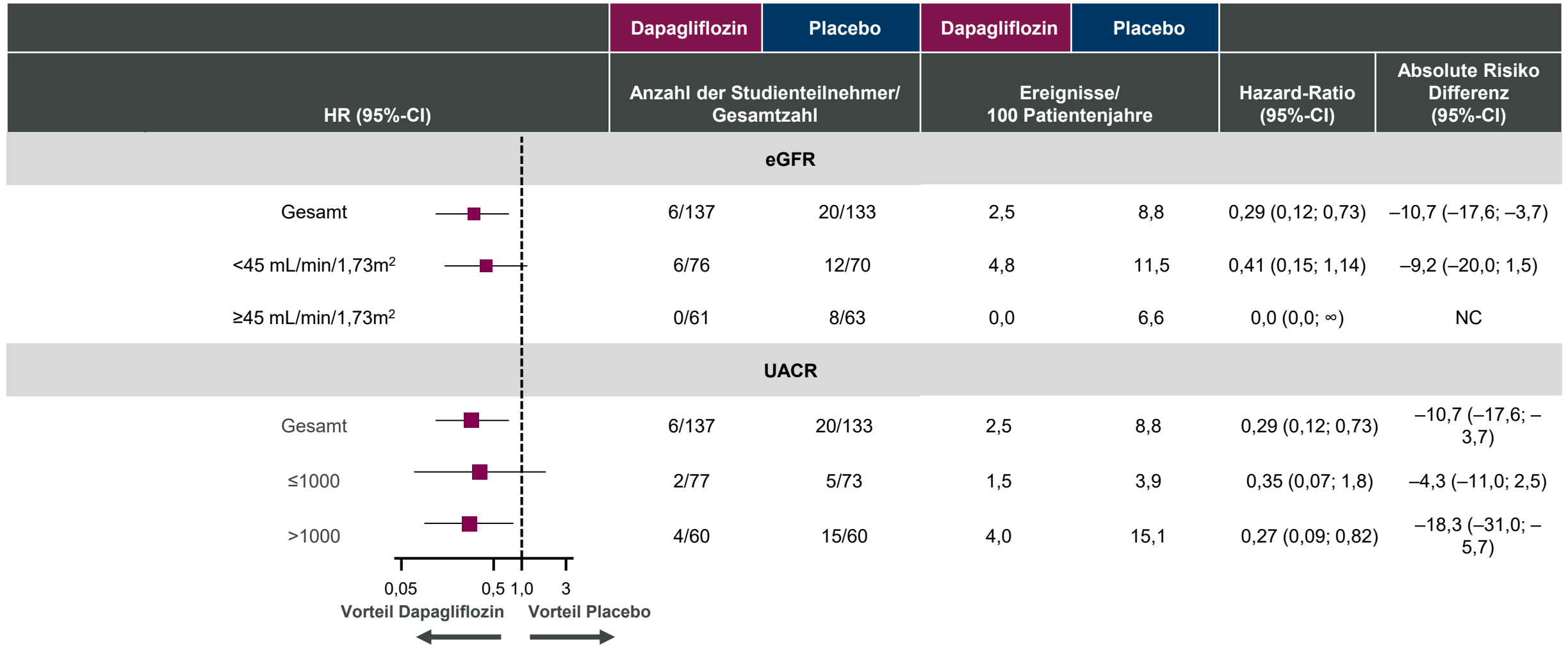
	DAPA	PBO	DAPA	PBO		HR (95%-CI)	p-Wert
	Anzahl der Patienten/ Gesamtanzahl		Ereignisse/ 100 Patientenjahre				
Primärer Endpunkt*	6/137	20/133	2,5	8,8		0,29 (0,12; 0,73)	0,005
Renaler Endpunkt#	5/137	20/133	2,1	8,8		0,24 (0,09; 0,65)	0,002
ESRD§	5/137	16/133	2,1	6,9		0,30 (0,11; 0,83)	0,014
Zusammengesetzter Endpunkt§	2/137	10/133	0,8	4,0		0,23 (0,05; 1,04)	NC

*: Zusammengesetzt aus anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$, Beginn einer ESRD oder Tod durch renale oder CV-Ursachen. #: Zusammengesetzt aus anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$, Beginn einer ESRD, oder Tod durch renale Ursache. §: Erhaltungsdialyse für mindestens 28 Tage, Nierentransplantation oder eGFR $eGFR < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ bestätigt durch eine zweite Messung nach 28 Tagen. \$: Zusammengesetzt aus chronische Dialysepflicht, Nierentransplantation und renalem Tod. CKD = chronische Niereninsuffizienz; CV = kardiovaskulär; DAPA = Dapagliflozin; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD = terminale Niereninsuffizienz; HR = Hazard-Ratio; IgA = Immunglobulin A; CI = Konfidenzintervall; PBO = Placebo.
1. Wheeler DC, et al. Kidney Int. 2021 Jul;100(1):215-224.



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse IgA-Nephropathie¹

Renaler Endpunkt* nach eGFR und UACR bei Patienten mit IgA-Nephropathie



*: Zusammengesetzt aus anhaltender Abnahme der eGFR um ≥50%, Beginn einer ESRD, oder Tod durch renale Ursache.

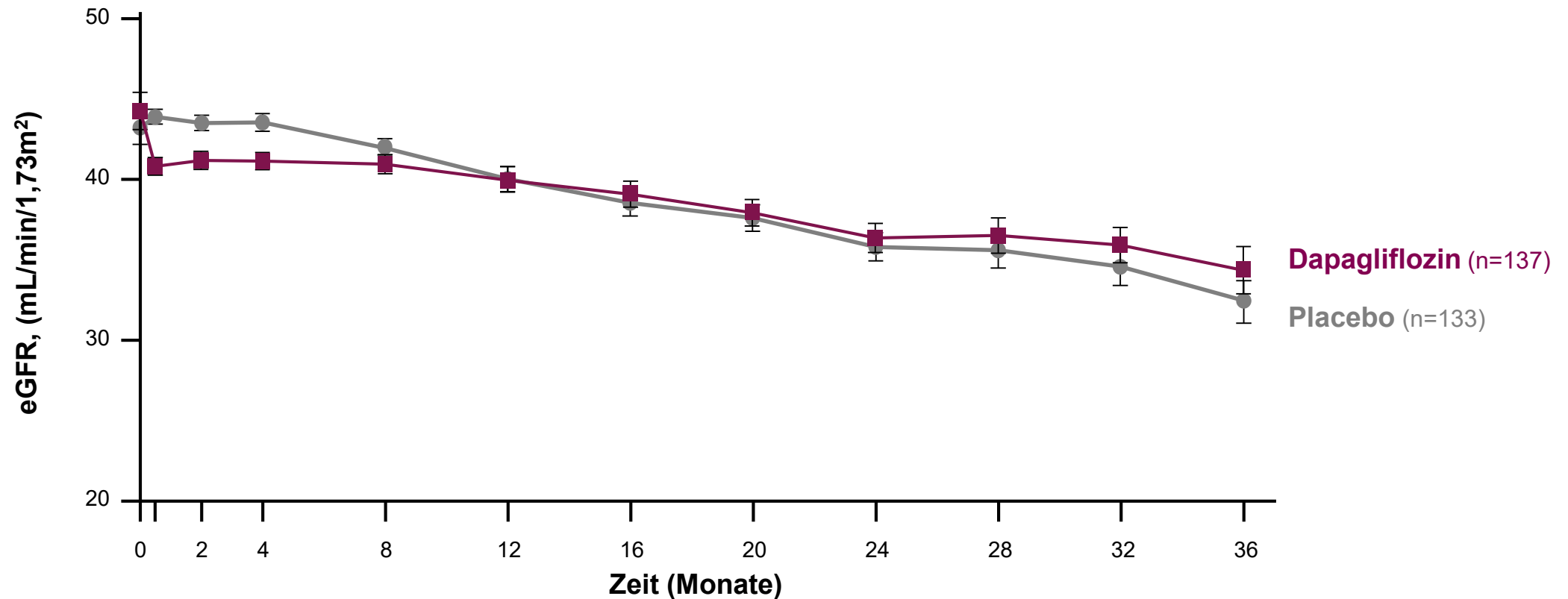
CKD = chronische Niereninsuffizienz; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR = Hazard-Ratio; IgA = Immunglobulin A; CI = Konfidenzintervall; NC = nicht kalkulierbar; UACR = Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin.

1. Wheeler DC, et al. Kidney Int. 2021 Jul;100(1):215-224.



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse IgA-Nephropathie¹

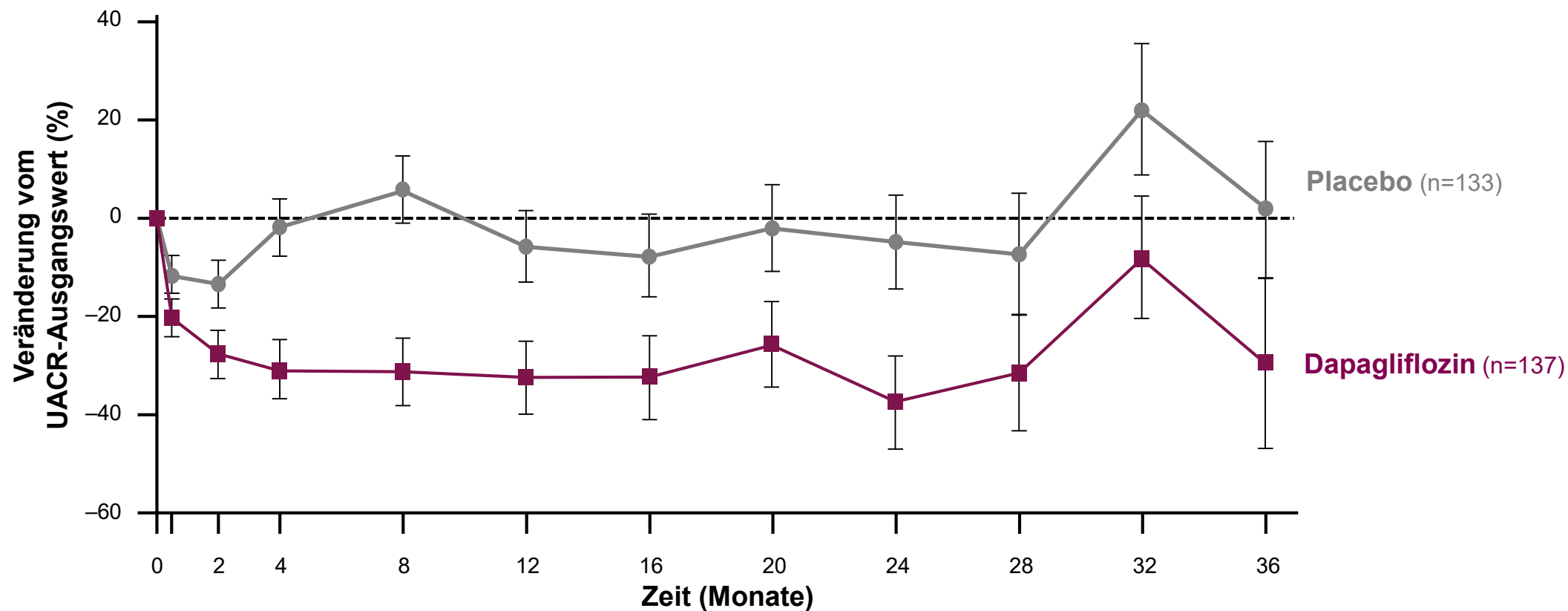
eGFR-Verlauf bei Patienten mit IgA-Nephropathie





DAPA-CKD – Subgruppenanalyse IgA-Nephropathie¹

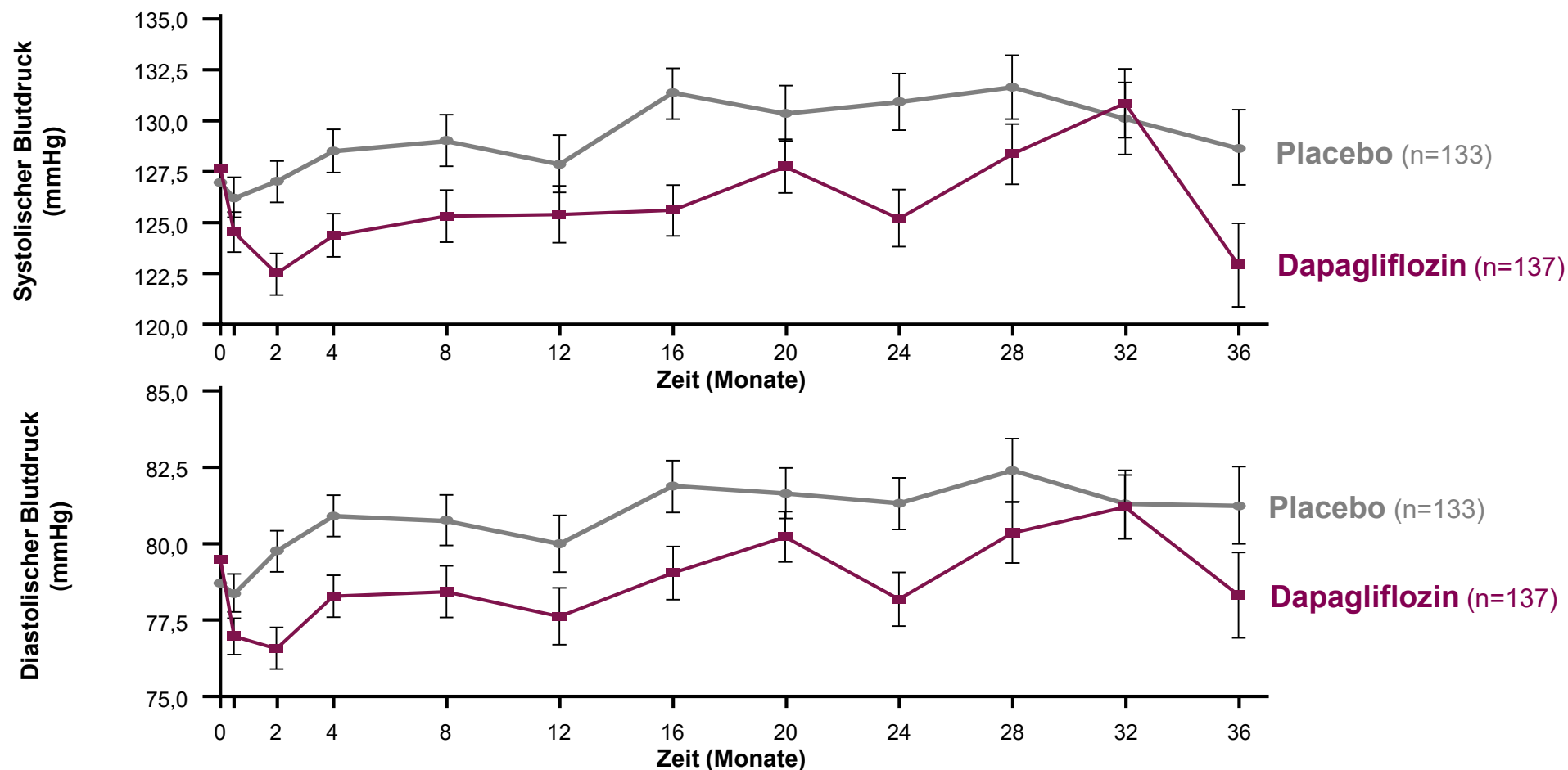
UACR-Verlauf bei Patienten mit IgA-Nephropathie





DAPA-CKD – Subgruppenanalyse IgA-Nephropathie¹

SBD und DBD im Studienverlauf bei Patienten mit IgA-Nephropathie





DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CKD-Ätiologie¹

Unerwünschte Ereignisse nach Diagnose der Nierenerkrankung zu Studienbeginn

Ätiologie, n ¹	Dapagliflozin 10 mg (n=2.149)	Placebo (n=2.149)	Odds-Ratio (95%-CI)	p-Wert für Interaktion
Diabetische Nephropathie	1.269	1.239		
Hypertensive CKD	324	362		
Glomerulonephritis	343	351		
IgA-Nephropathie ²	137	133		
Andere / Unbekannt	213	197		
Ereignis, n (%)¹				
Abbruch aufgrund von UE, n (%)				0,0352
Diabetische Nephropathie	71 (5,6)	82 (6,6)	0,84 (0,60; 1,16)	
Hypertensive CKD	17 (5,2)	18 (5,0)	1,06 (0,53; 2,10)	
Glomerulonephritis	16 (4,7)	20 (5,7)		
IgA-Nephropathie ²	6 (4,4)	7 (5,3)	0,81 (0,41; 1,59)	
Andere / Unbekannt	14 (6,6)	3 (1,5)	4,55 (1,46; 19,96)	
Schweres unerwünschtes Ereignis, n (%)[*]				0,1363
Diabetische Nephropathie	427 (33,6)	492 (39,7)	0,77 (0,65; 0,91)	
Hypertensive CKD	94 (29,0)	108 (29,8)	0,96 (0,69; 1,34)	
Glomerulonephritis	64 (18,7)	91 (25,9)		
IgA-Nephropathie ²	22 (16,1)	34 (25,6)	0,66 (0,46; 0,94)	
Andere / Unbekannt	48 (22,5)	38 (19,3)	1,22 (0,76; 1,97)	

^{*}Einschließlich Tod.

CKD = chronische Niereninsuffizienz; IgA = Immunglobulin A; CI = Konfidenzintervall; UE = unerwünschtes Ereignis.

Modifiziert nach: 1. Wheeler DC, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9:22-31; 2. Wheeler DC, et al. Kidney Int. 2021 Jul;100(1):215-224.

**Subgruppenanalyse:
CKD-Stadium 4 (eGFR <30 mL/min/1,73m²)**



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CKD-Stadium 4 ¹

Ausgangscharakteristika nach CKD-Stadium

Charakteristika	CKD-Stadium 4*		CKD-Stadium 2/3†	
	Dapagliflozin (n=293)	Placebo (n=331)	Dapagliflozin (n=1.859)	Placebo (n=1.821)
Mittleres Alter, Jahre	62	63	62	62
Weibliches Geschlecht, %	35	37	33	33
Ethnizität, %				
Weiß	53	54	52	54
Schwarz oder afroamerikanisch	4	3	5	4
Asiatisch	33	34	35	33
Andere	10	8	8	9
Mittlerer BMI, kg/m ²	30	29	29	30
Mittlerer Blutdruck, mmHg	139/78	137/76	136/77	138/78
Mittlere eGFR, mL/min/1,73m ²	26,8	26,8	45,8	45,9
Medianes UACR, mg/g	1.279	1.212	920	911
T2D, %	65	64	68	68
CVD, %	34	40	39	37

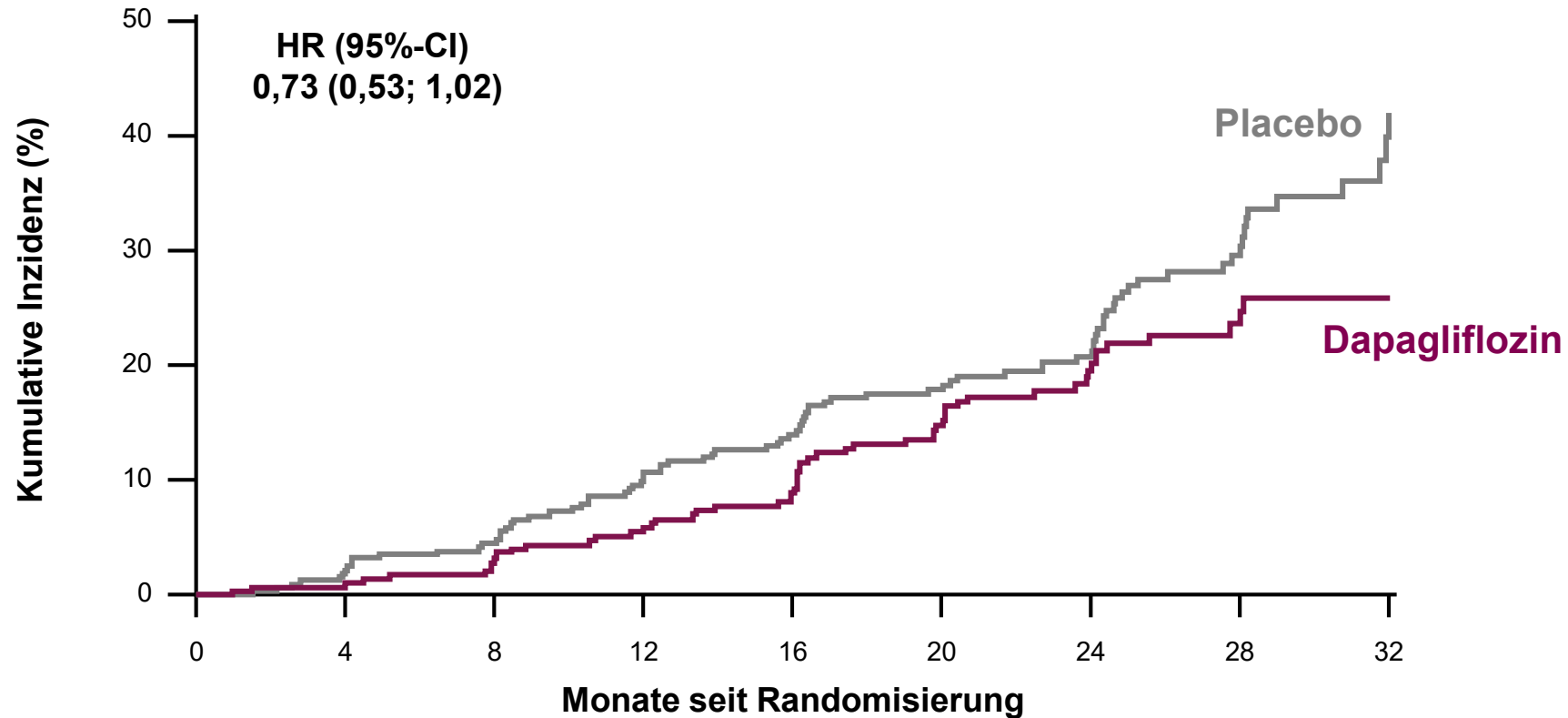
*: CKD-Stadium 4 = eGFR <30 mL/min/1,73m²; †: CKD-Stadium 2/3 = eGFR ≥30 mL/min/1,73m²

BMI = Body-Mass-Index; CKD = chronische Niereninsuffizienz; CVD = kardiovaskuläre Erkrankung; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; UACR = Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin; T2D = Typ 2 Diabetes mellitus.

1. Chertow GM, et al. J Am Soc Nephrol. 2021 Sep;32(9):2352-2361.

DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CKD-Stadium 4 ¹

Primärerer Endpunkt bei Patienten mit CKD-Stadium 4



Endpunkt zusammengesetzt aus anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$, ESRD, renaler oder CV-Tod. CKD-Stadium 4 = eGFR < 30 mL/min/1,73m².

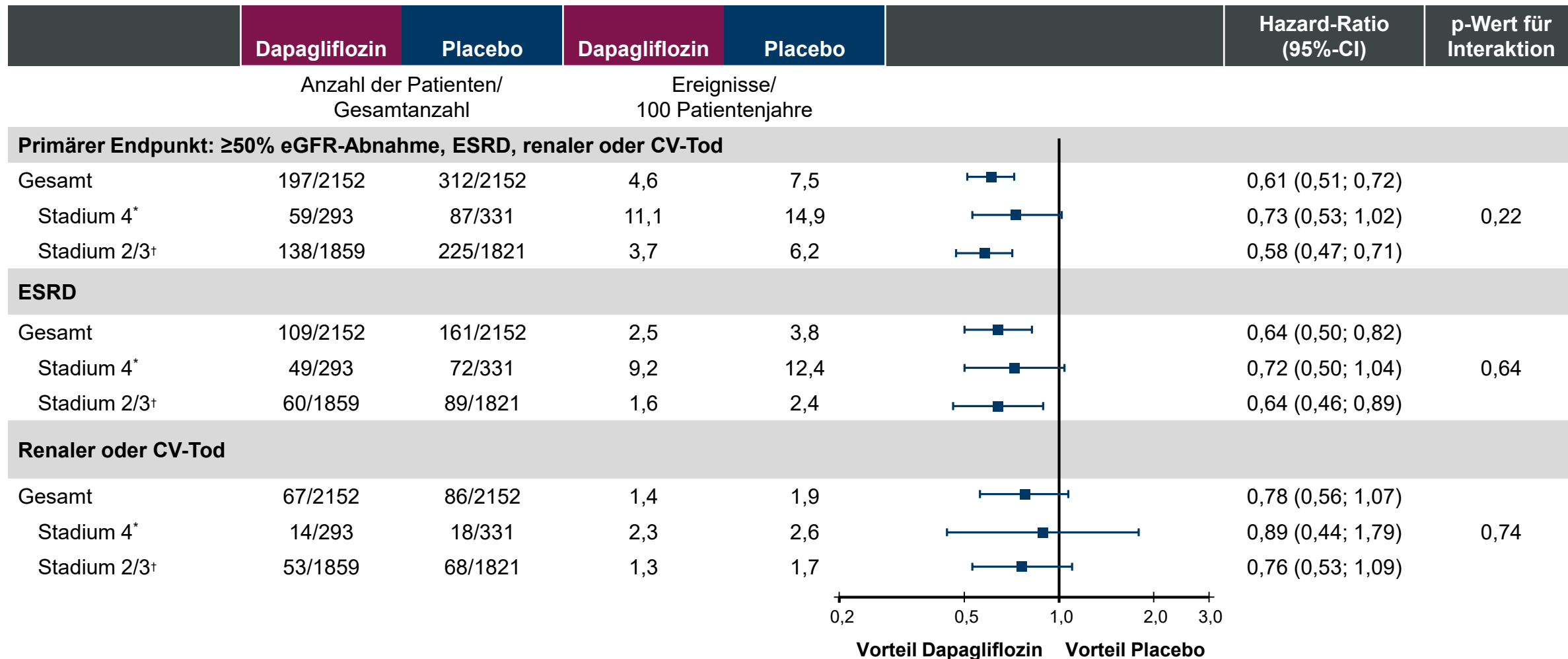
CKD = chronische Niereninsuffizienz; CV = kardiovaskulär; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD = terminale Niereninsuffizienz; HR = Hazard-Ratio; CI = Konfidenzintervall.

1. Chertow GM, et al. J Am Soc Nephrol. 2021 Sep;32(9):2352-2361.



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CKD-Stadium 4¹

Primärer Endpunkt nach CKD-Stadium



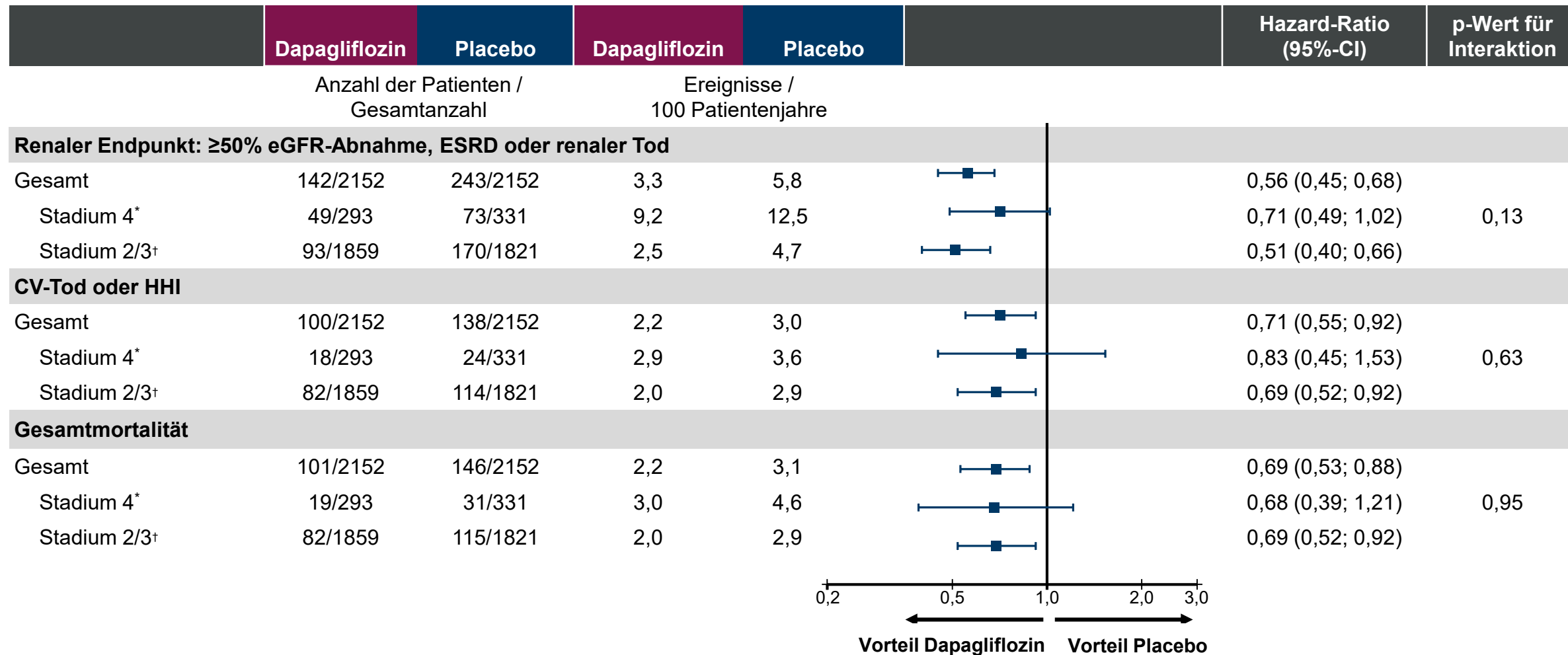
*: CKD-Stadium 4 = eGFR <30 mL/min/1,73m²; †: CKD-Stadium 2/3 = eGFR \geq 30 mL/min/1,73m²

CKD = chronische Niereninsuffizienz; CV = kardiovaskulär; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD = terminale Niereninsuffizienz; HR = Hazard-Ratio; CI = Konfidenzintervall.

1. Chertow GM, et al. J Am Soc Nephrol. 2021 Sep;32(9):2352-2361.

DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CKD-Stadium 4¹

Sekundäre Endpunkte nach CKD-Stadium



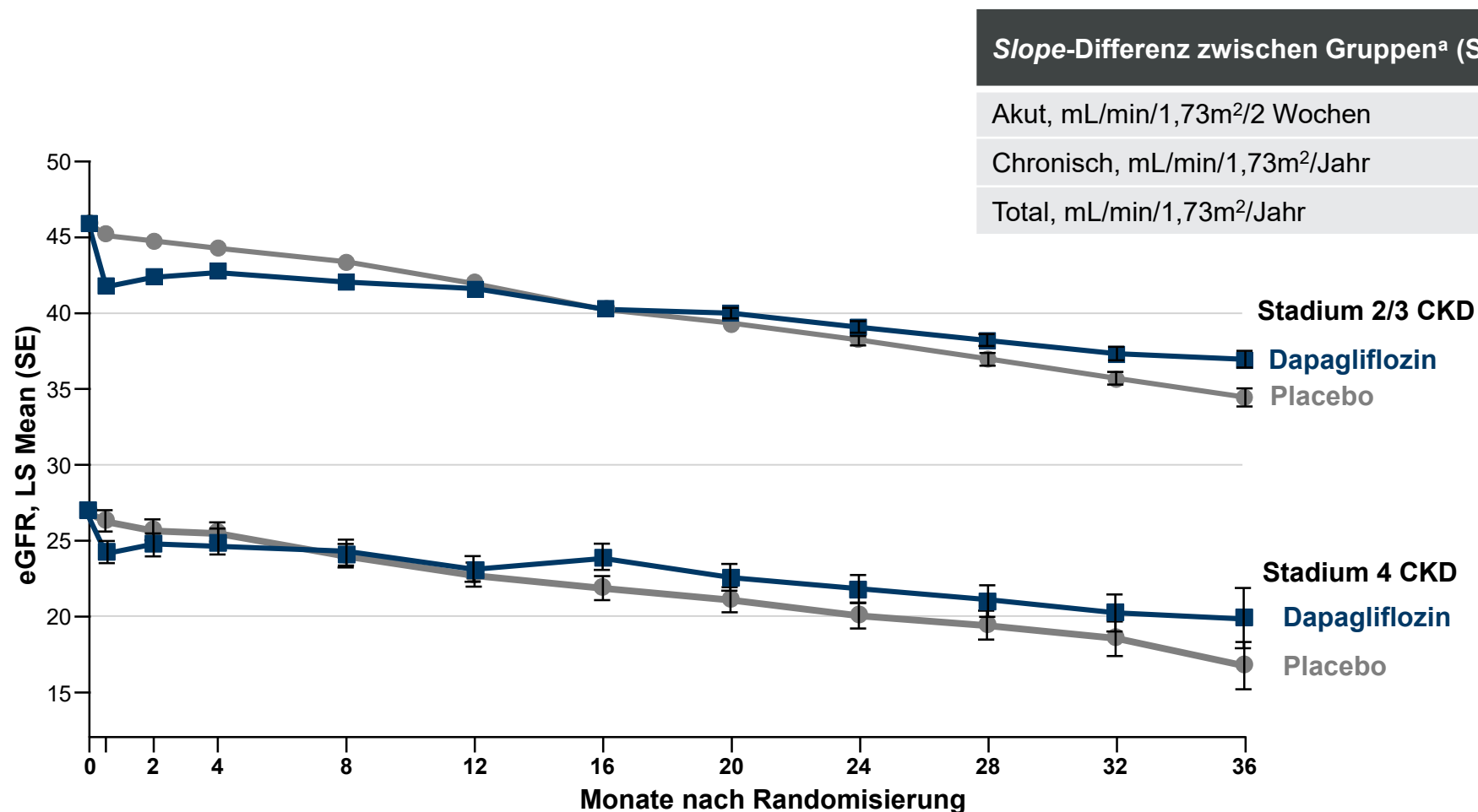
*: CKD-Stadium 4 = eGFR <30 mL/min/1,73m²; †: CKD-Stadium 2/3 = eGFR ≥30 mL/min/1,73m²

CKD = chronische Niereninsuffizienz; CV = kardiovaskulär; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HHI = Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HR = Hazard-Ratio; CI = Konfidenzintervall.

1. Chertow GM, et al. J Am Soc Nephrol. 2021 Sep;32(9):2352-2361.

DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CKD-Stadium 4¹

eGFR-Abnahme im Studienverlauf nach CKD-Stadium zu Studienbeginn



Slope-Differenz zwischen Gruppen ^a (SE)	CKD-Stadium 4*	CKD-Stadium 2/3†
Akut, mL/min/1,73m ² /2 Wochen	-1,4 (0,5)	-2,6 (0,2)
Chronisch, mL/min/1,73m ² /Jahr	1,8 (0,4)	1,9 (0,2)
Total, mL/min/1,73m ² /Jahr	1,2 (0,4)	0,9 (0,2)

*: CKD-Stadium 4 = eGFR <30 mL/min/1,73m²; †: CKD-Stadium 2/3 = eGFR ≥30 mL/min/1,73m²

a: Dapagliflozin vs. Placebo.

CKD = chronische Niereninsuffizienz; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LS = least square.

1. Chertow GM, et al. J Am Soc Nephrol. 2021 Sep;32(9):2352-2361.



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CKD-Stadium 4 ¹

Sicherheitsergebnisse nach CKD-Stadium

Sicherheitsergebnisse, %	CKD-Stadium 4*		CKD-Stadium 2/3†	
	Dapagliflozin (n=293)	Placebo (n=331)	Dapagliflozin (n=1.859)	Placebo (n=1.821)
Abbruch aufgrund von unerwünschten Effekten	9,6	10,9	4,8	4,8
Jegliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis⁺	34,5	41,7	28,7	32,5
Unerwünschtes Ereignis von Interesse				
Amputation	1,0	1,2	1,7	1,9
Definitive oder wahrscheinliche DKA	0	0,3	0	0,1
Fraktur	3,8	4,5	4,0	3,0
Renal-bedingtes unerwünschtes Ereignis [#]	14,7	13,3	6,0	7,9
Schwere Hypoglykämie	0,7	2,4	0,6	1,1
Volumendepletion	4,8	4,5	6,1	4,1

*: CKD-Stadium 4 = eGFR <30 mL/min/1,73m²; †: CKD-Stadium 2/3 = eGFR ≥30 mL/min/1,73m²

+ : Einschließlich Tod. #: Akuter klinisch relevanter Abfall der Nierenfunktion nach Einschätzung des Studienarztes

CKD = chronische Niereninsuffizienz; DKA = diabetische Ketoazidose; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

1. Chertow GM, et al. J Am Soc Nephrol. 2021 Sep;32(9):2352-2361.

Subgruppenanalyse: CVD in der Vorgeschichte



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CVD in der Vorgeschichte¹

Ausgangscharakteristika

	CV-Erkrankung in der Vorgeschichte (n=1610)		Keine CV-Erkrankung in der Vorgeschichte (n=2694)	
	Dapagliflozin (n=813)	Placebo (n=797)	Dapagliflozin (n=1339)	Placebo (n=1355)
Mittleres Alter, Jahre	66,5	66,2	59	59,4
Männer, n (%)	587 (72,2)	548 (68,8)	856 (63,9)	888 (65,5)
Ethnizität, n (%)				
Weiß	539 (66,3)	523 (65,6)	585 (43,7)	643 (47,5)
Schwarz oder afroamerikanisch	37 (4,6)	43 (5,4)	67 (5)	44 (3,2)
Asiatisch	180 (22,1)	173 (21,7)	569 (42,5)	545 (40,2)
Andere	57 (7,0)	58 (7,3)	118 (8,8)	123 (9,1)
Herzfrequenz (Puls), Schläge/min	71,6	70,7	73,7	74,1
Systolischer Blutdruck, mmHg	138,8	139,7	135,5	136,1
HbA_{1c}, %	7,4	7,4	6,9	6,8
Hämoglobin, g/dL	130,1	127,9	127,7	127,9
Aktueller Raucher, n (%)	97 (11,9)	117 (14,7)	186 (13,9)	184 (13,6)
Body-Mass-Index, kg/m²	30,3	30,9	28,8	28,9
Adipositas (BMI ≥30 kg/m²), n (%)	415 (51,0)	435 (54,6)	526 (39,3)	541 (39,9)
Mittlere eGFR, mL/min/1,73 m²	43,3	43,0	43,2	42,9
eGFR-Kategorien, n (%)				
≥60 ml/min/1,73 m ²	94 (11,6)	88 (11,0)	140 (10,5)	132 (9,7)
45-59 ml/min/1,73 m ²	233 (28,7)	254 (31,9)	413 (30,8)	428 (31,6)
30-44 ml/min/1,73 m ²	388 (47,7)	322 (40,4)	591 (44,1)	597 (44,1)
<30 ml/min/1,73 m ²	98 (12,1)	133 (16,7)	195 (14,6)	198 (14,6)
Mediane UACR, mg/g (IQR)	1012 (446-1956)	944 (473-1825)	937 (487-1856)	933 (488-1911)



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CVD in der Vorgeschichte¹

Medizinische Vorgeschichte

n (%)	CV-Erkrankung in der Vorgeschichte (n=1610)		Keine CV-Erkrankung in der Vorgeschichte (n=2694)	
	Dapagliflozin (n=813)	Placebo (n=797)	Dapagliflozin (n=1339)	Placebo (n=1355)
Jegliche atherosklerotische CV-Erkrankung	663 (81,5)	666 (83,6)	-	-
Hypertonie	803 (98,8)	788 (98,9)	1262 (94,2)	1268 (93,6)
Herzinsuffizienz	235 (28,9)	233 (29,2)	-	-
Vorhofflimmern oder –flattern	115 (14,1)	112 (14,1)	-	-
Angina pectoris	201 (24,7)	204 (25,6)	-	-
Myokardinfarkt	185 (22,8)	207 (26,0)	-	-
Koronararterien-Bypass	74 (9,1)	102 (12,8)	-	-
Perkutane Koronarintervention	145 (17,8)	149 (18,7)	-	-
Schlaganfall	144 (17,7)	154 (19,3)	-	-
Transitorisch ischämische Attacke	41 (5,0)	38 (4,8)	-	-
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	154 (18,9)	171 (21,5)	-	-
Amputation	59 (7,3)	50 (6,3)	36 (2,7)	36 (2,7)
Type 2 Diabetes	640 (78,7)	641 (80,4)	815 (60,9)	810 (59,8)



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CVD in der Vorgeschichte¹

Therapie bei Studienbeginn

	CV-Erkrankung in der Vorgeschichte (n=1610)		Keine CV-Erkrankung in der Vorgeschichte (n=2694)	
	Dapagliflozin (n=813)	Placebo (n=797)	Dapagliflozin (n=1339)	Placebo (n=1355)
Device-Therapie, n (%)				
ICD	8 (1,0)	6 (0,8)	-	-
CRT	2 (0,2)	4 (0,5)	-	-
Herzschrittmacher	27 (3,3)	28 (3,5)	-	-
CV und renale Medikation, n (%)				
BB	495 (60,9)	474 (59,5)	351 (26,2)	360 (26,6)
Diuretika	437 (53,8)	443 (55,6)	491 (36,7)	511 (37,7)
MRA	65 (8,0)	74 (9,3)	44 (3,3)	46 (3,4)
ACEi, ARB oder anderer RAS-Blocker	798 (98,2)	761 (95,5)	1296 (96,8)	1319 (97,3)
Thrombozytenaggregationshemmer	577 (71,0)	547 (68,6)	375 (28,0)	381 (28,1)
Statine	622 (76,5)	609 (76,4)	773 (57,7)	790 (58,3)
Andere lipidsenkende Therapie	132 (16,2)	115 (14,4)	188 (14,0)	210 (15,5)
Antidiabetika, n (%)				
Biguanide	272 (33,5)	274 (34,4)	362 (27,0)	342 (25,2)
SU	158 (19,4)	156 (19,6)	232 (17,3)	230 (17,0)
DPP-4i	133 (16,4)	145 (18,2)	231 (17,2)	233 (17,2)
GLP-1-RA	30 (3,7)	23 (2,9)	33 (2,5)	36 (2,7)
Insulin	382 (47,0)	367 (46)	432 (32,3)	417 (30,8)

ACEi = Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker; BB = Betablocker; CRT = kardiale Resynchronisationstherapie; CV = kardiovaskulär; CVD = kardiovaskuläre Erkrankung; DPP-4i = Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitor; GLP-1 RA = Glukagon-like-Peptid-1 Rezeptoragonist; ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; RAS = Renin-Angiotensin-System; SU = Sulfonylharnstoff.

1. McMurray JJV, et al. Circulation. 2021 Feb 2;143(5):438-448.

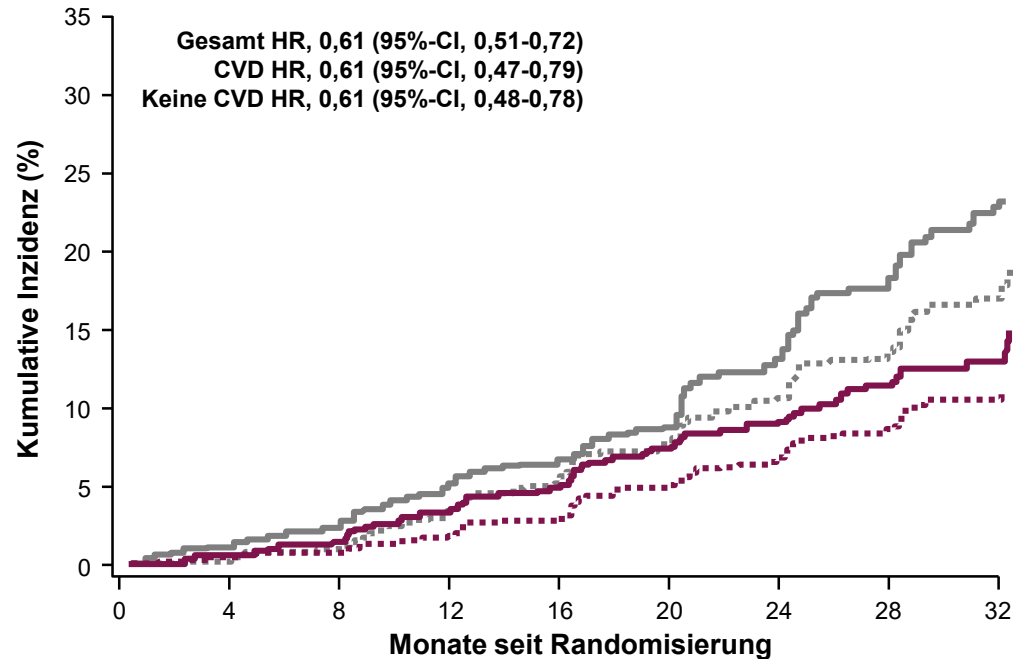


DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CVD in der Vorgeschichte¹

Primärer und sekundäre Schlüsselendpunkt

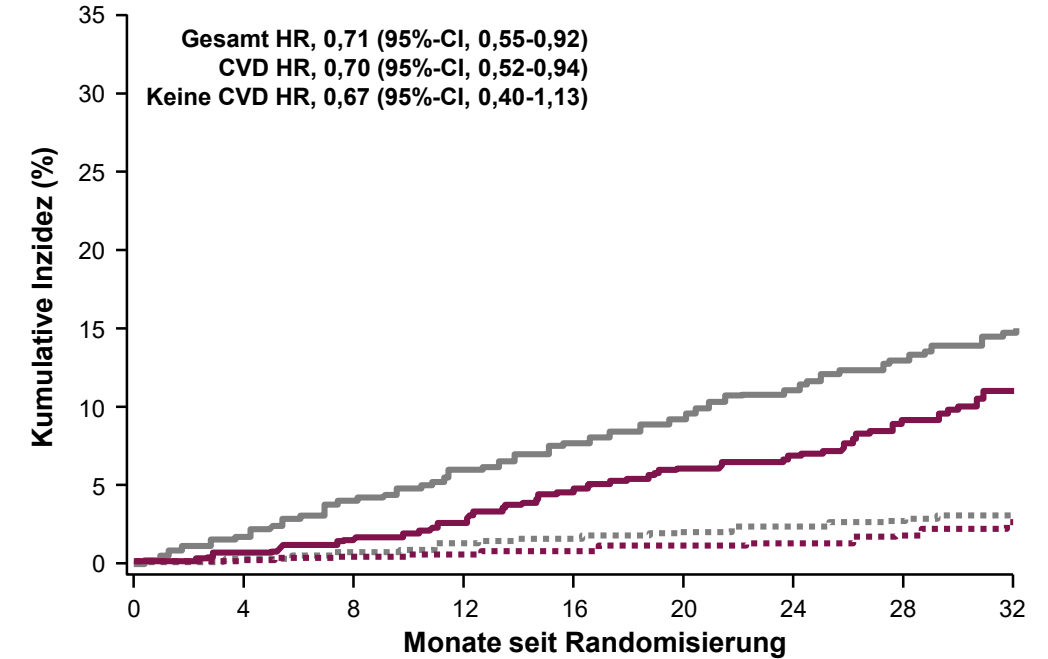
Primärer Endpunkt

eGFR Abnahme $\geq 50\%$, ESRD, renaler Tod oder CV-Tod



Sekundärer Endpunkt

HHI oder CV-Tod



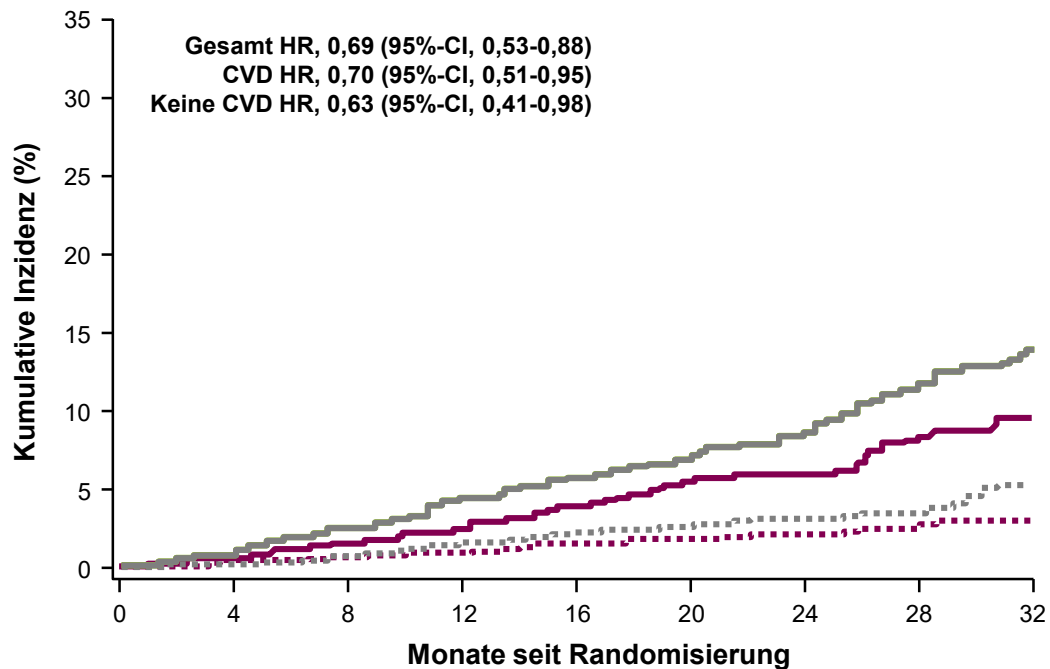
— Dapagliflozin CVD — Placebo CVD
..... Dapagliflozin keine CVD Placebo keine CVD



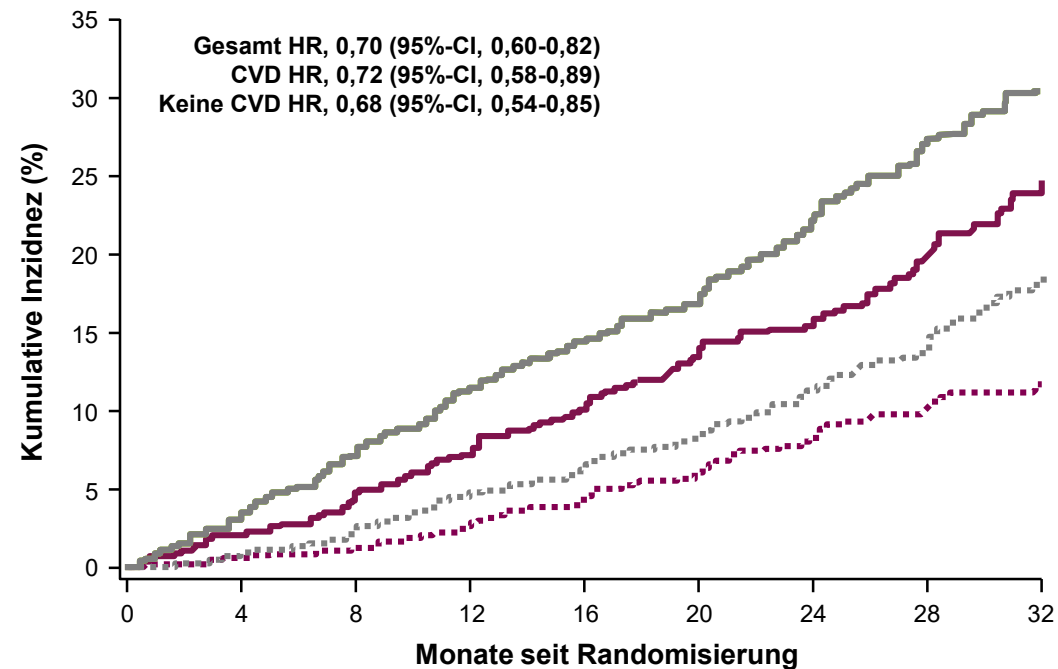
DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CVD in der Vorgeschichte¹

Ergebnisse

Sekundärer Endpunkt Gesamtmortalität



Post-hoc-Endpunkt MI, Schlaganfall, HHI, ESRD oder Tod

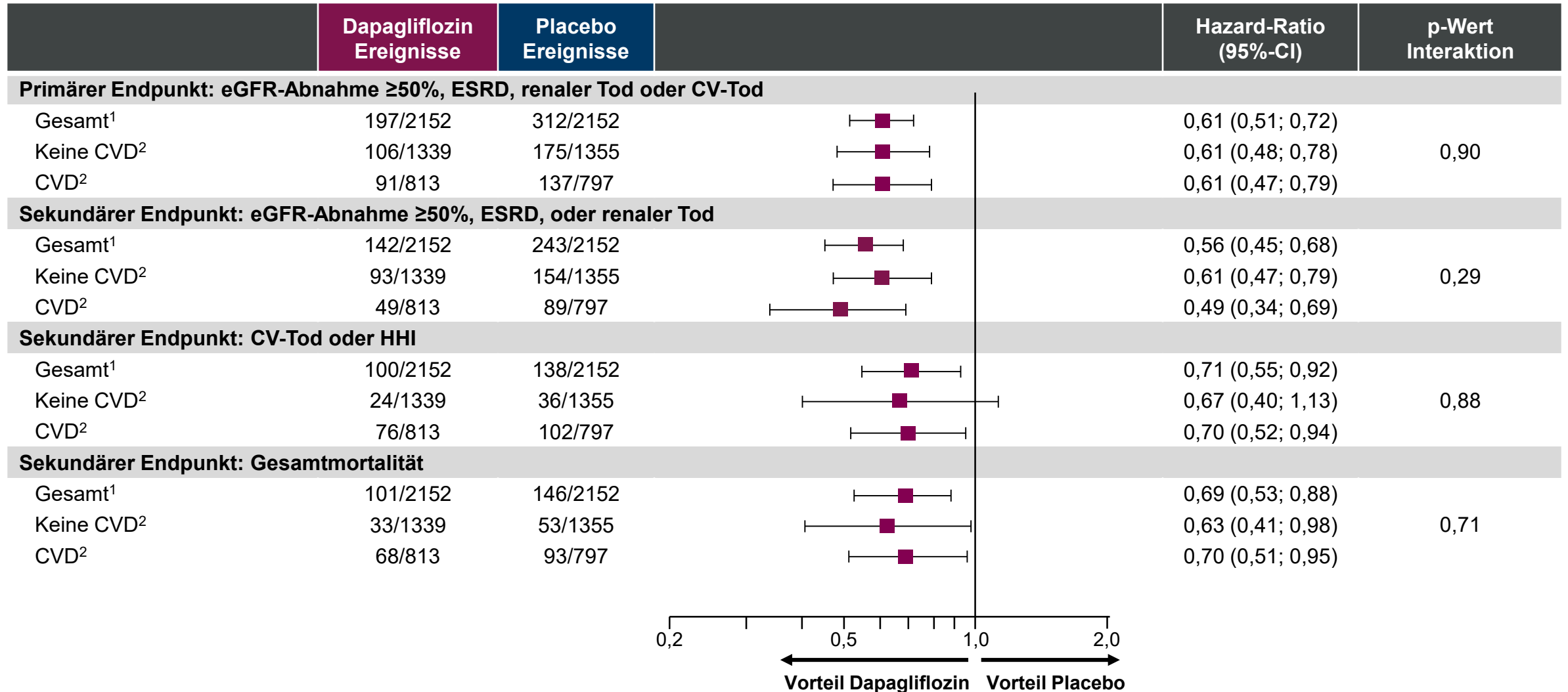


— Dapagliflozin CVD — Placebo CVD
 Dapagliflozin keine CVD Placebo keine CVD



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CVD in der Vorgeschichte¹

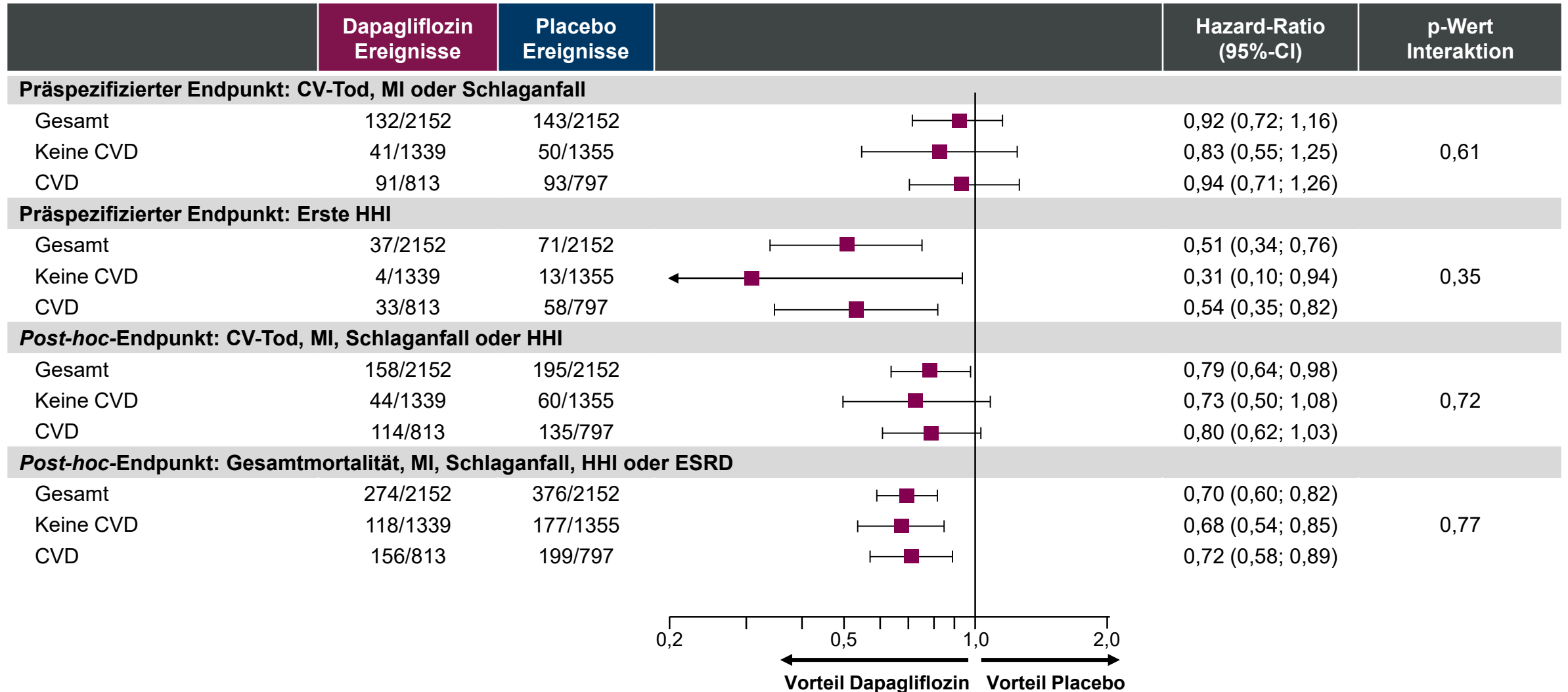
Primäre und sekundäre Ergebnisse





DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CVD in der Vorgeschichte¹

Präspezifizierte und *post-hoc* explorative Endpunkte





DAPA-CKD – Subgruppenanalyse CVD in der Vorgeschichte¹

Sicherheit

n (%)		Dapagliflozin Kein CVD n=1337 CVD n=812	Placebo Kein CVD n=1352 CVD n=797	p-Wert Interaktion
Jegliches schwerwiegendes UE[#]	Keine CVD CVD	287 (21,5) 346 (42,6)	371 (27,4) 358 (44,9)	0,09
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	Keine CVD CVD	73 (5,5) 45 (5,5)	70 (5,2) 53 (6,6)	0,36
Amputation	Keine CVD CVD	10 (0,7) 25 (3,1)	15 (1,1) 24 (3,0)	0,40
Fraktur	Keine CVD CVD	44 (3,3) 41 (5,0)	44 (3,3) 25 (3,1)	0,15
Renales UE	Keine CVD CVD	76 (5,7) 79 (9,7)	99 (7,3) 89 (11,2)	0,61
Volumendepletion	Keine CVD CVD	75 (5,6) 52 (6,4)	46 (3,4) 44 (5,5)	0,20
Schwere Hypoglykämie*	Keine CVD CVD	3 (0,2) 11 (1,4)	13 (1,0) 15 (1,9)	0,12

[#]: Definitive oder wahrscheinliche Ketoazidose trat bei 2 Patienten mit CVD auf, die für Placebo randomisiert wurden; es gab keine Fälle für Ketoazidose in der Dapagliflozin-Gruppe. *: Die folgenden Kriterien wurden durch den Prüfarzt bestätigt: Symptome einer schweren Beeinträchtigung des Bewusstseins oder des Verhaltens, Notwendigkeit einer externen Unterstützung, Intervention zur Behandlung der Hypoglykämie und schnelle Erholung von akuten Symptomen nach der Intervention.

CVD = kardiovaskuläre Erkrankung; UE = unerwünschtes Ereignis.

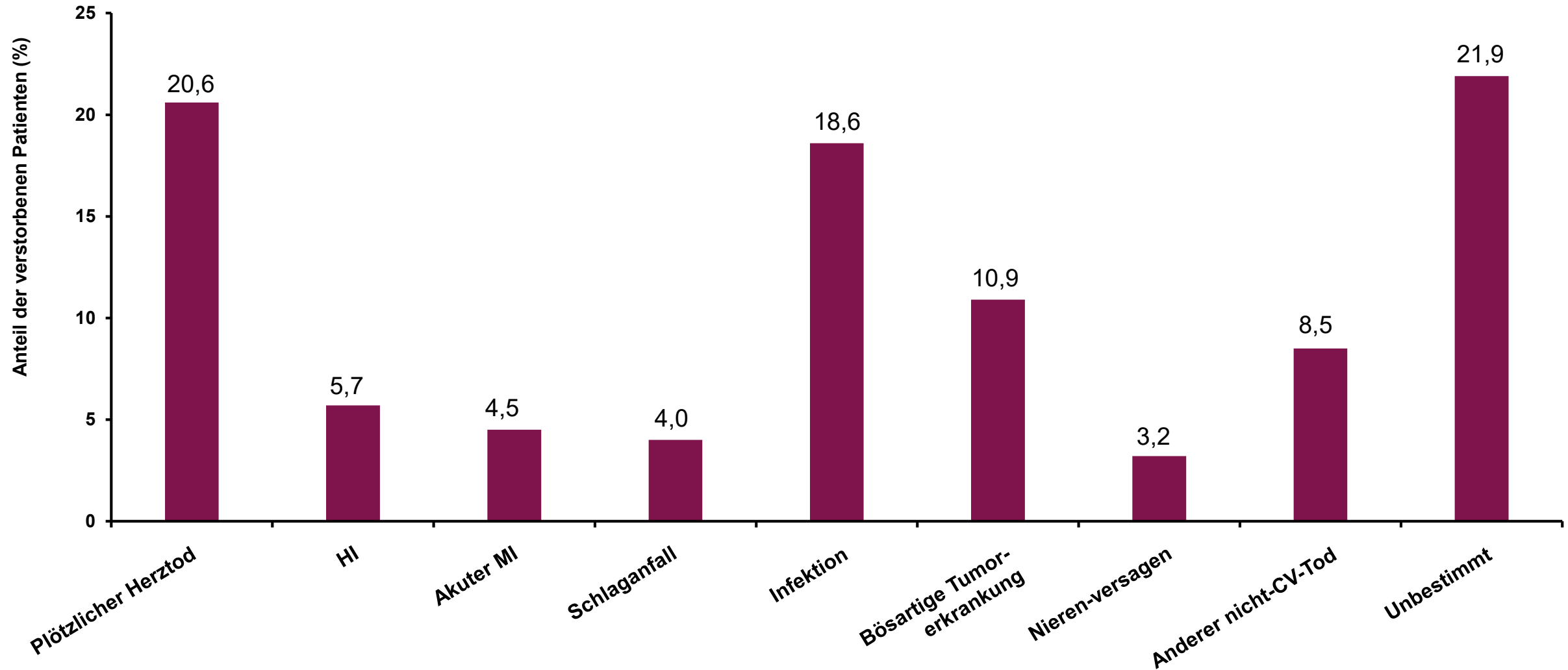
1. McMurray JJV, et al. Circulation. 2021 Feb 2;143(5):438-448.

Weitere Analyse: Todesursachen



DAPA-CKD – Subgruppenanalyse Todesursachen¹

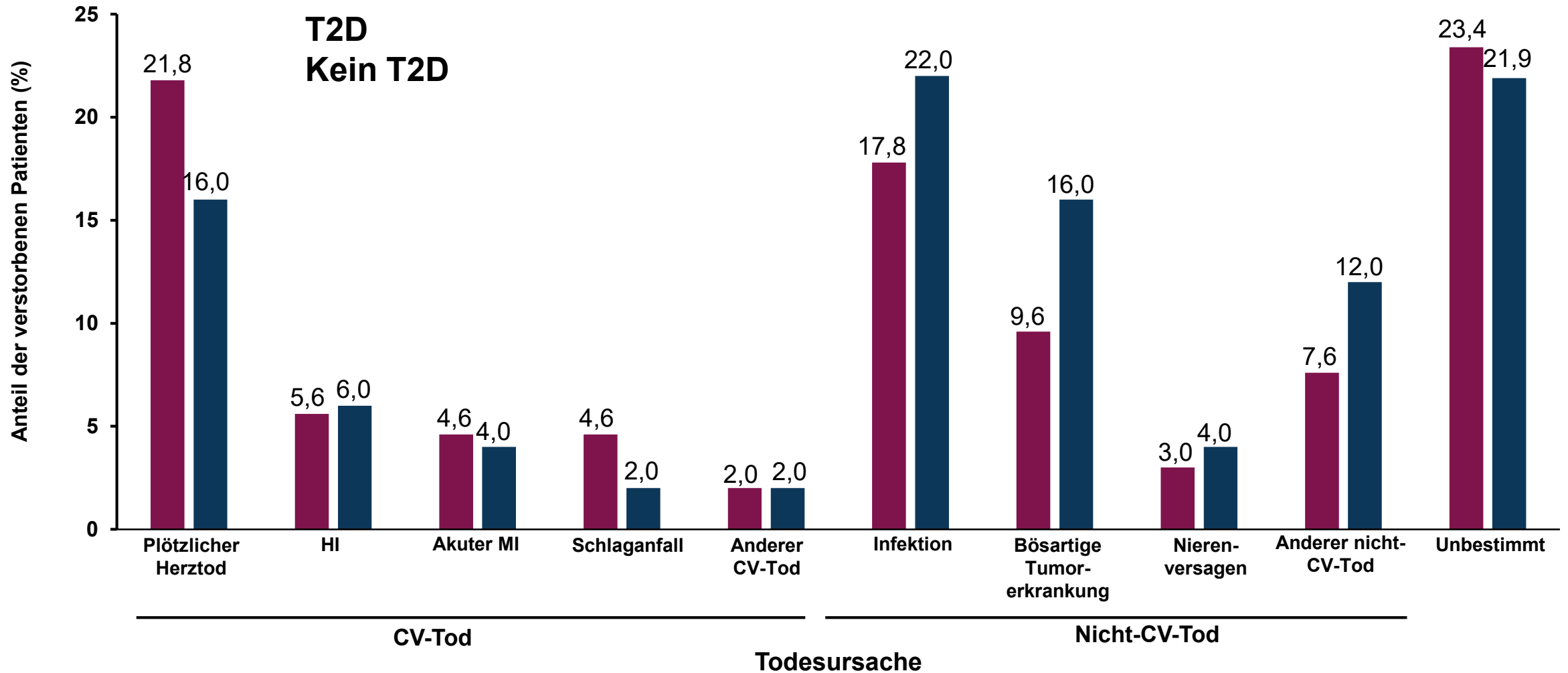
Häufigste Todesursachen in DAPA-CKD





DAPA-CKD – Subgruppenanalyse Todesursachen¹

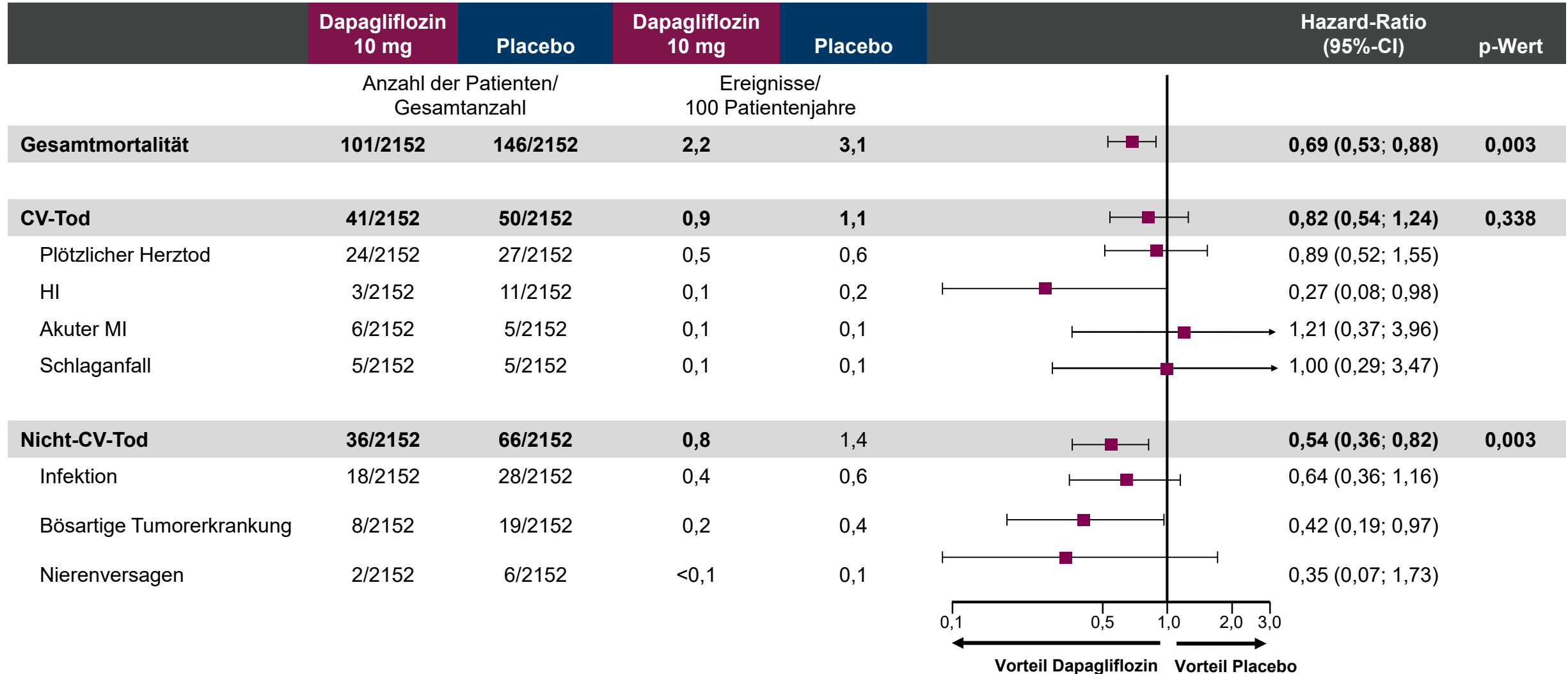
Häufigste Todesursachen in DAPA-CKD nach Diabetes-Status





DAPA-CKD – Subgruppenanalyse Todesursachen¹

Dapagliflozin-Effekt auf CV-Tod und Nicht-CV-Tod



Dapagliflozin bei chronischer Herzinsuffizienz – unabhängig von der LVEF

Dapagliflozin ist zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz zugelassen.



Dapagliflozin bei chronischer Herzinsuffizienz (HFrEF, HFimpEF, HFmrEF, HFpEF) präspezifiziert, gepoolt auf patientlevel

DAPA-HF + DELIVER

LVEF ≤40%; N=4.744 LVEF >40%; N=6.263

Studiendesign¹⁻³

N=11.007 **Medianes Follow-up: 22 Monate**

DAPA 10 mg n=5.504 **Placebo** n=5.503

Ziel¹

- Untersuchung der Wirkung von DAPA über das gesamte LVEF-Spektrum angesichts der abgeschwächten Wirkung, die bei Patient:innen mit höherer LVEF in anderen HI-Studien beobachtet wurde

• Endpunkte:

- ❖ CV-Tod
- ❖ Gesamt-mortalität
- ❖ HHI (Gesamt)*
- ❖ MACE#
- ❖ CV-Tod oder HHI

DAPA reduzierte das Risiko für einen CV-Tod über das gesamte LVEF-Spektrum signifikant¹

Primärer Endpunkt: CV-Tod

DAPA 10 mg **Placebo**

14 % RRR
1,5% ARR
p=0,01

CV-Tod oder HHI

22 % Reduktion
p=0,001

HR 0,78
95%-KI 0,72; 0,86

DAPA verringerte das Risiko für einen CV-Tod oder eine HHI über das gesamte LVEF-Spektrum signifikant¹

Verträglichkeit wurde studienübergreifend etabliert^{2,3}

Ereignis, n (%)	DAPA-HF ²		DELIVER ³	
	DAPA n=2.368†	Placebo n=2.368†	DAPA n=3.126†	Placebo n=3.127†
Volumendepletion	178 (7,5)	162 (6,8)	42 (1,3)‡	32 (1,0)‡
Renale UE	153 (6,5)	170 (7,2)	73 (2,3)‡	79 (2,5)‡
Fraktur	49 (2,1)	50 (2,1)	NB	NB
Amputation	13 (0,5)	12 (0,5)	19 (0,6)	25 (0,8)
Schwere Hypoglykämie	4 (0,2)	4 (0,2)	6 (0,2)	7 (0,2)
DKA°	3 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,1)	0 (0,0)
Fournier-Gangrän	0 (0,0)	1 (<0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

Gesamt mortalität **HHI (Gesamt^a)** **Erste HHI**

10 % RRR
1,5% ARR
p=0,03

29 % Reduktion
6,0% ARR
p<0,001

26 % RRR
3,2% ARR
p<0,001

HR 0,90
95%-KI 0,82; 0,99

RR 0,71
95%-KI 0,65; 0,78

HR 0,74
95%-KI 0,66; 0,82

Dapagliflozin verringerte das Risiko für CV-Tod, Gesamt mortalität oder HHI in einer großen HI-Patient:innenpopulation LVEF-unabhängig

*Erste und wiederkehrende; #Zusammengesetzt aus CV-Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall; †Die Sicherheitspopulation umfasste Patient:innen, die ≥1 Dosis des Studienmedikaments erhielten; ‡Nur schwerwiegende UE oder zu Behandlungsabbruch führende UE; °Definitive oder wahrscheinliche.

ARR, absolute Risikoreduktion; CV, kardiovaskulär; DAPA, Dapagliflozin; DKA, diabetische Ketoazidose; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HI, Herzinsuffizienz; HR, Hazard-Ratio; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MACE, schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; NB, nicht berichtet; RR, Ratenverhältnis; RRR, relative Risikoreduktion; UE, unerwünschtes Ereignis.

Modifiziert nach: 1. Jhund PS et al. Nat Med. 2022 Aug 27. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4. 2. McMurray JJV, et al. N Engl J Med 2019; 381:1995-2008 (inkl. Supplement); 3. Solomon SD et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2022; 387:1089–1098.



**Gepoolte
Analyse
DAPA-HF und
DELIVER**



Dapagliflozin bei chronischer Herzinsuffizienz

DAPA¹HF

LVEF \leq 40%
(HFrEF)
N=4.744

Medianes follow-up: 1,6 Jahre

- Erhöhtes NT-proBNP
- eGFR \geq 30 mL/min/1.73 m²



DELIVER²

LVEF >40%
(HFimpEF, HFmrEF, HFpEF)
N=6.263

Medianes Follow-up: 2,3 Jahre

- LVEF >40% und Evidenz für eine strukturelle Herzerkrankung
- Erhöhtes NT-proBNP
- Ambulante oder hospitalisierte Patient:innen
- eGFR \geq 25 mL/min/1,73 m²

Gepoolte Analyse:
N=11.007 über die gesamte LVEF
Primärer Endpunkt: CV Tod



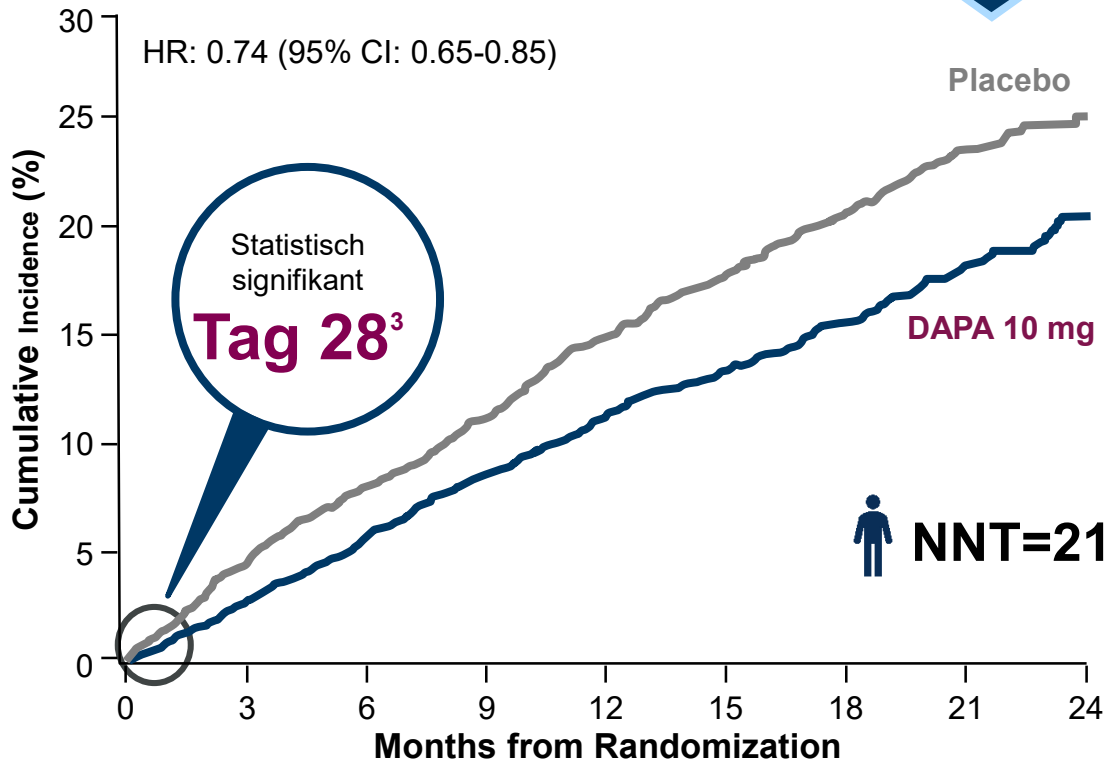
Outcomestudien zu Dapagliflozin bei chronischer Herzinsuffizienz



LVEF ≤40%
N=4.744

26% RRR
4.9% ARR
P=0.0001

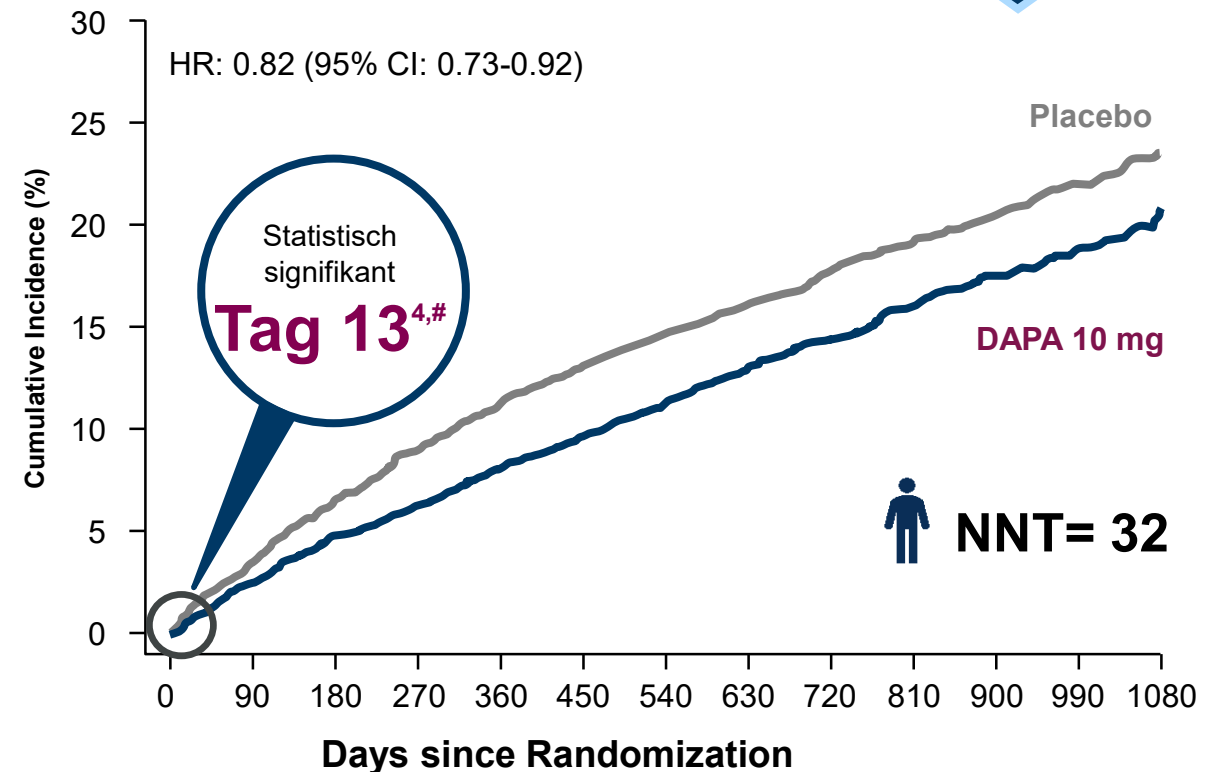
Primärer EP1:
CV Tod or HI Verschlechterung



LVEF >40%
N=6.263

18% RRR
3.1% ARR
p<0.001²

Primärer EP2:
CV Tod or HI Verschlechterung



#Nominale Signifikanz wurde Tag 13 erreicht, anhaltende statistische Signifikanz ab Tag 15.

Modifiziert nach: 1. McMurray JJV, et al. N Engl J Med 2019; 381:1995-2008 (inkl. Supplement); 2. Solomon SD, et al. N Engl J Med 2022; 387:1089-98 (inkl. Supplement). 3 Berg D et al JAMA Cardiol. 2021 May 1;6(5):499-507 4. Vaduganathan M, et al. JAMA Cardiol 2022; doi 10.1001/jamacardio.2022.3750; [Epub ahead of print].



Gepoolte Analyse DAPA-HF and DELIVER: Design



Ziel:

- Ermittlung der Wirksamkeit von Dapagliflozin über das gesamte LVEF-Spektrum



Endpunkte:

- CV Tod
- Gesamtmortalität
- Gesamt HHI^a
- Erste HHI
- MACE
 - CV Tod, MI oder Schlaganfall
- CV Tod oder HHI

Signifikante RRR:

- 14% ✓
- 10% ✓
- 29% ✓
- 26% ✓
- 10% ✓
- 22% ✓

^aErste und Wiederkehrende.

CV = cardiovascular; HHI = Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MACE = schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; MI = Myokardinfarkt; Modifiziert nach: Jhund PS et al. Nat Med. 2022 Aug 27. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4.

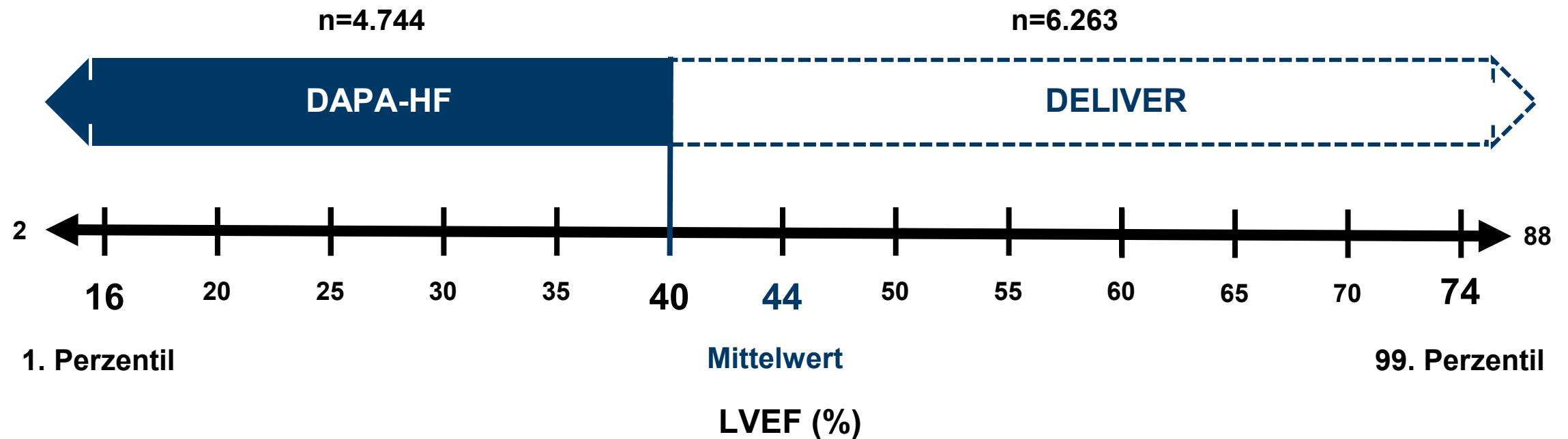


DAPA-HF & DELIVER (gepoolte Analyse)

Datensatz

Dapagliflozin 10 mg 1x tgl vs. Placebo
Medianer Follow-up = 22 (IQR 17–30) Monate

Gepoolter Datensatz N=11.007




LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; IQR, Interquartilsbereich.

Modifiziert nach: Jhund PS et al. Nat Med. 2022 Aug 27. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4.



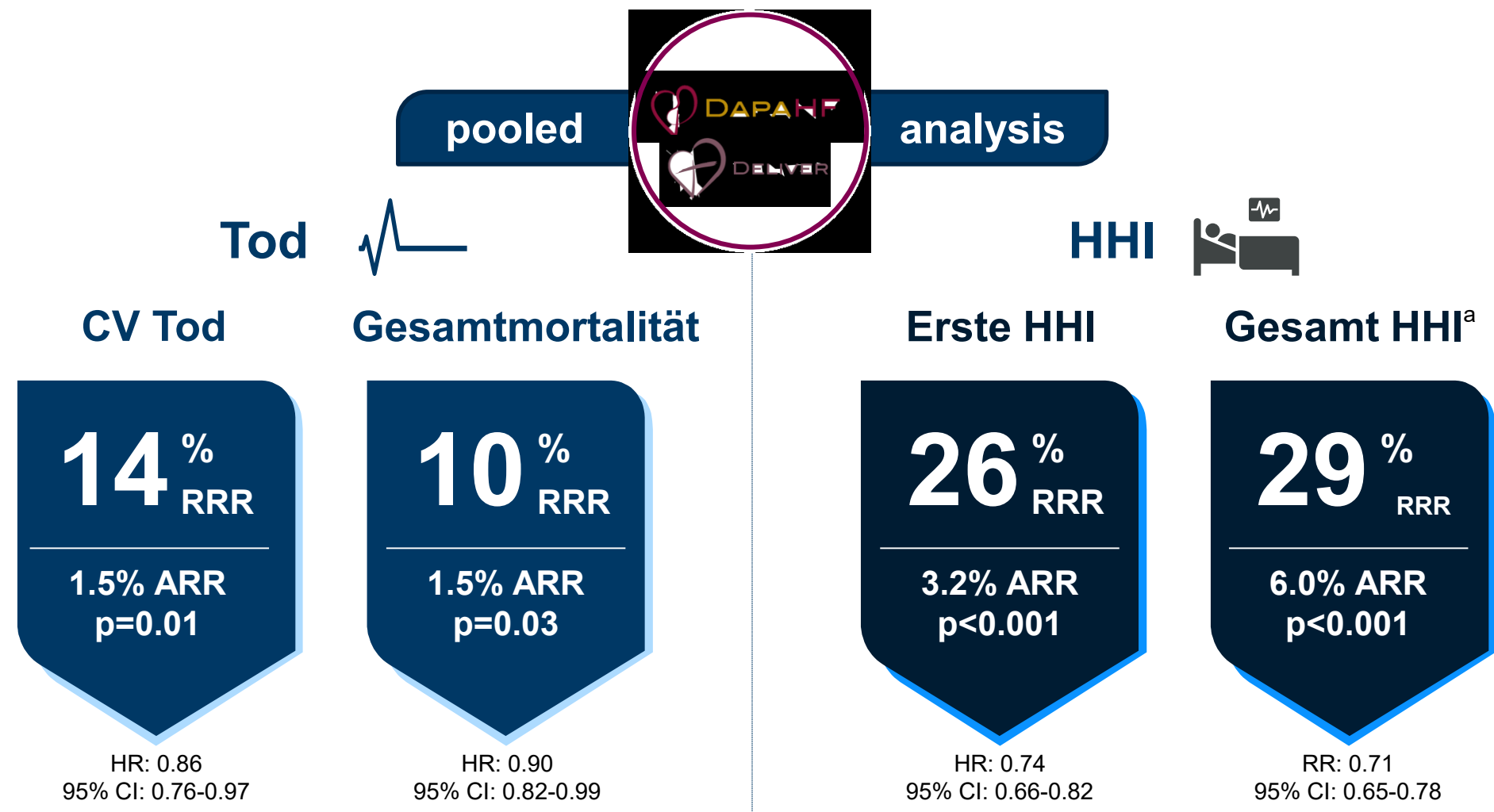
Gepoolte Analyse DAPA-HF und DELIVER: Baselinecharakteristika

	LVEF ≤30%	 LVEF >60%	p für Trend
Mittleres Alter, Jahre	65 ± 11	74 ± 9	<0,001
Männlich, %	79	44	<0,001
NYHA-Klasse III/IV, %	32	21	<0,001
Mittlerer BMI, %	28 ± 6	30 ± 6	<0,001
Medianes NT-proBNP, pg/mL	1680 (964; 3163)	903 (542, 1548)	<0,001
Mittlerer systolischer Blutdruck, mmHg	118 ± 15	129±15	<0,001
Frühere HHI, %	49	33	<0,001
Mittlere eGFR, mL/min/1,73m ²	66 ± 20	59 ± 19	<0,001
Typ-2-Diabetes mellitus, %	41	44	0,16
Vorhofflimmern, %	34	57	<0,001

eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP, N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA, New York Heart Association.



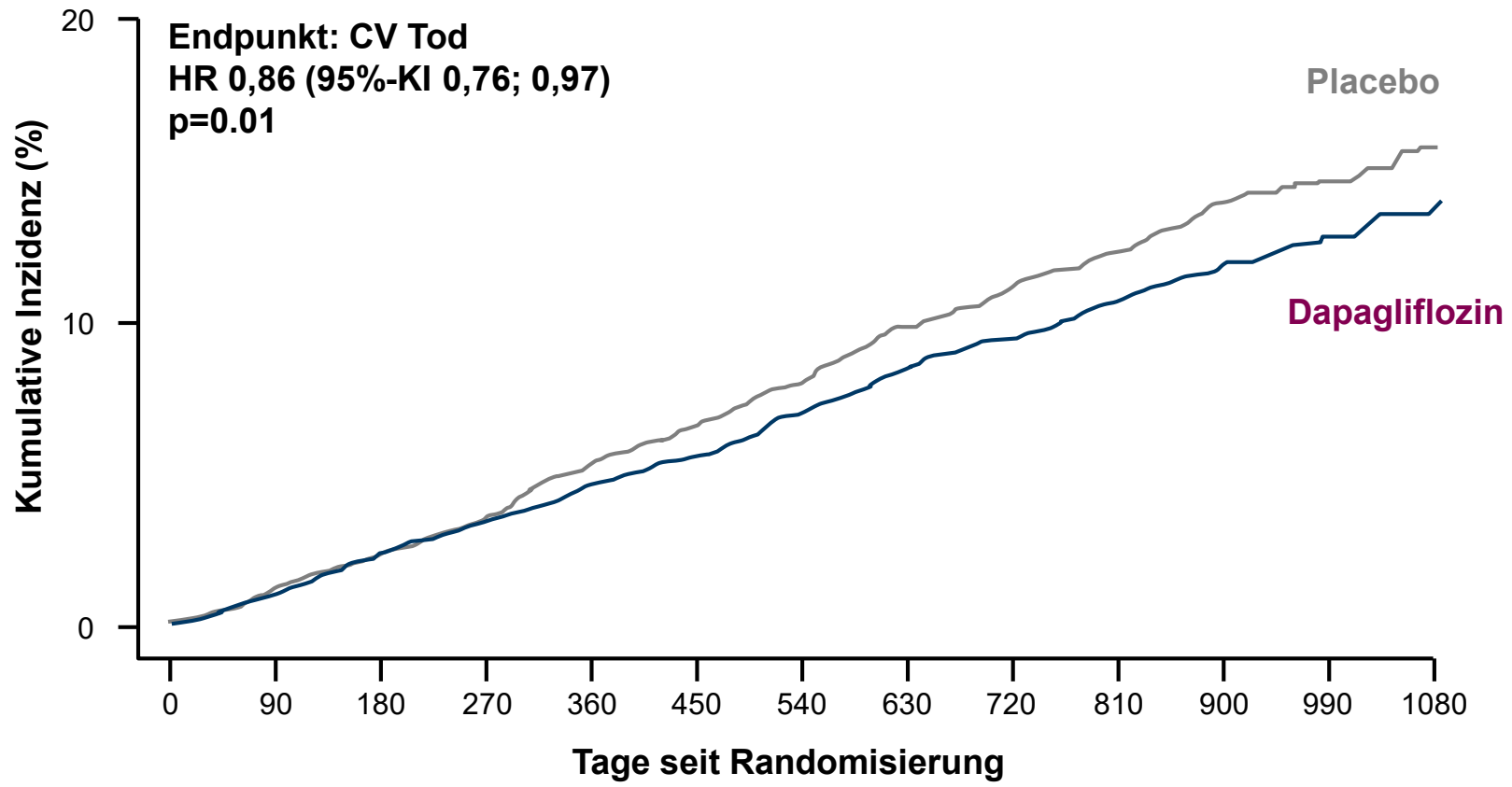
Dapagliflozin: signifikante Risikoreduktion von Mortalität und HHI über das gesamte Spektrum der LVEF



^aErste und Wiederkehrende.
 ARR = Absolute Risikoreduktion; CV = kardiovaskulär; HHI = Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HR = Hazardratio; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MACE = schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (major adverse cardiovascular event); Myokardinfarkt, Schlaganfall, CV-Tod); MI = Myokardinfarkt; RR = Rate Ratio; RRR = relative Risikoreduktion
 Jhund PS et al. Nat Med. 2022 Aug 27. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4.



Signifikante Senkung von CV-Tod bei chronischer Herzinsuffizienz über die gesamte LVEF



N = 11.007

CV Tod

14%_{RRR}

1,5 % ARR
P=0,01

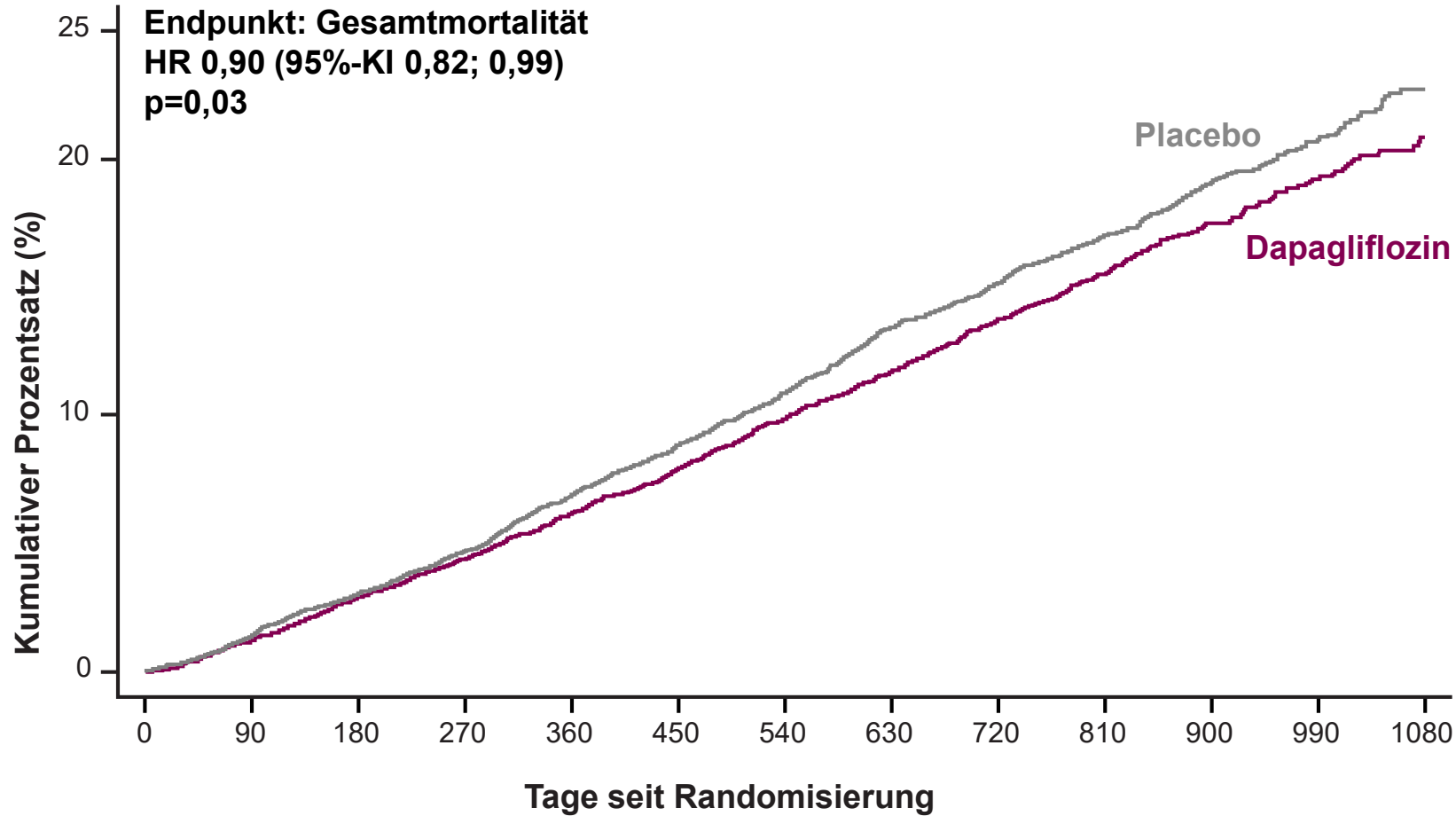


CV, kardiovaskulär; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall.

Modifiziert nach: Jhund PS et al. Nat Med. 2022 Aug 27. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4.



Signifikante Senkung der Gesamtmortalität bei chronischer Herzinsuffizienz über die gesamte LVEF



N = 11.007

Gesamtmortalität

10%_{RRR}

1,5 % ARR
P=0,03

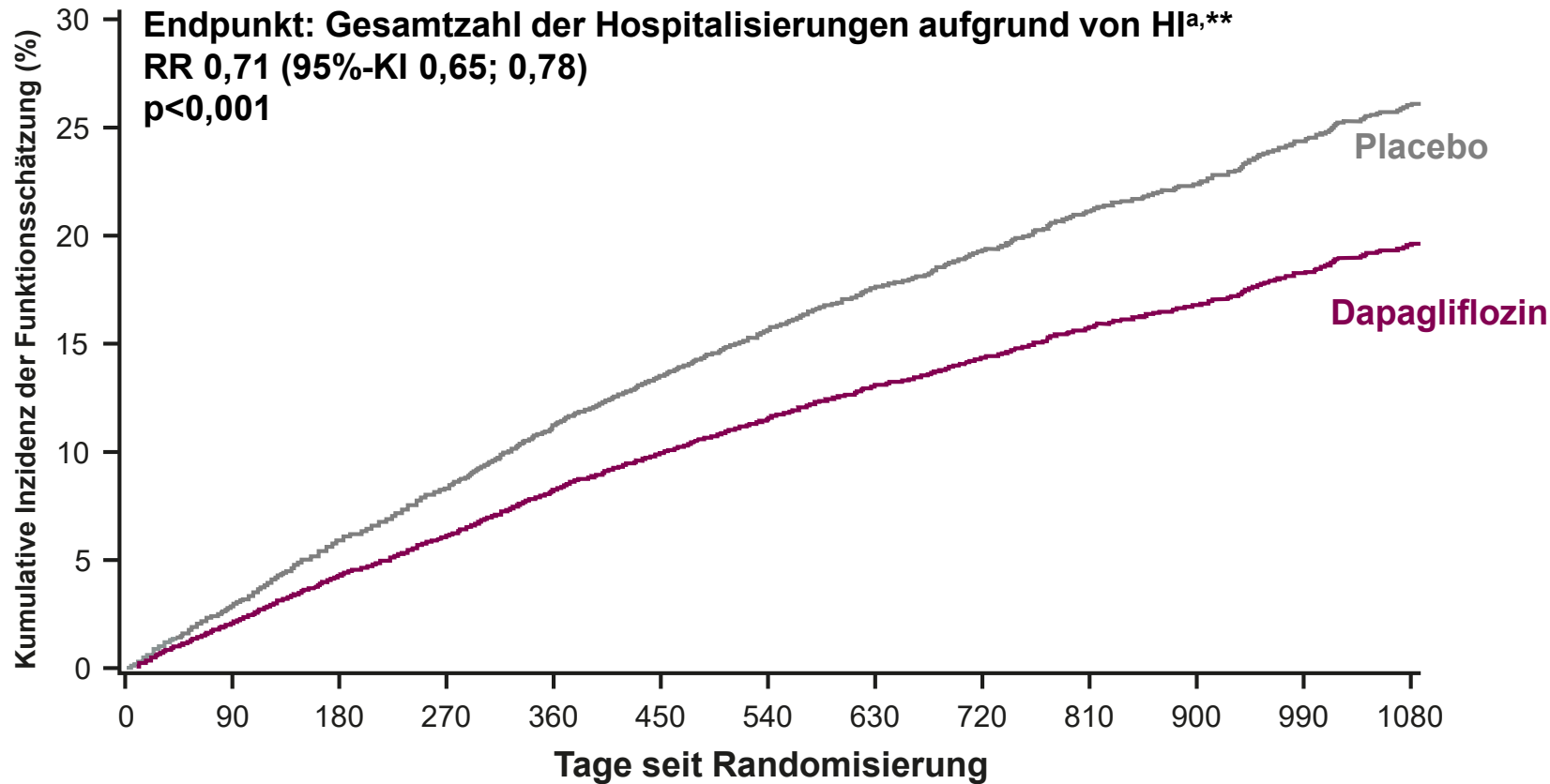
pooled  analysis

HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall.

Modifiziert nach: Jhund PS et al. Nat Med. 2022 Aug 27. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4.



Signifikante Senkung der Gesamt-HHI bei chronischer Herzinsuffizienz über die gesamte LVEF



N = 11.007
Gesamt HHI^{a,**}

29%
RRR

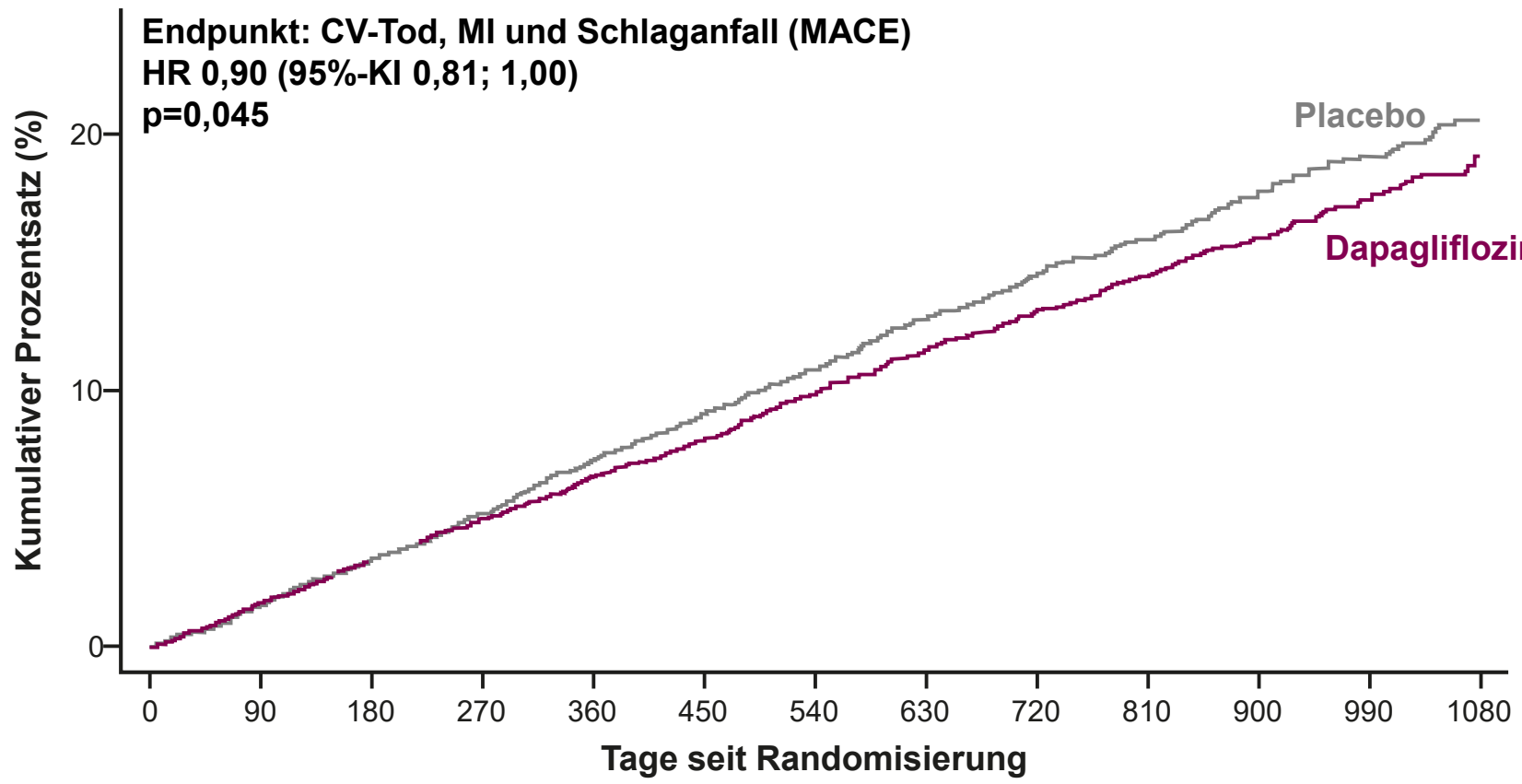
6,0 % ARR
p<0,001



**Ghosh-und-Lin-Methode zur Analyse des CV-Todes; CV, kardiovaskulär; HI, Herzinsuffizienz; RR, Rate-Ratio; KI, Konfidenzintervall. ^aErste und Wiederkehrende.



Signifikante Senkung von MACE bei chronischer Herzinsuffizienz über die gesamte LVEF



N = 11.007

MACE

10%
RRR

1,3% ARR
p=0,045

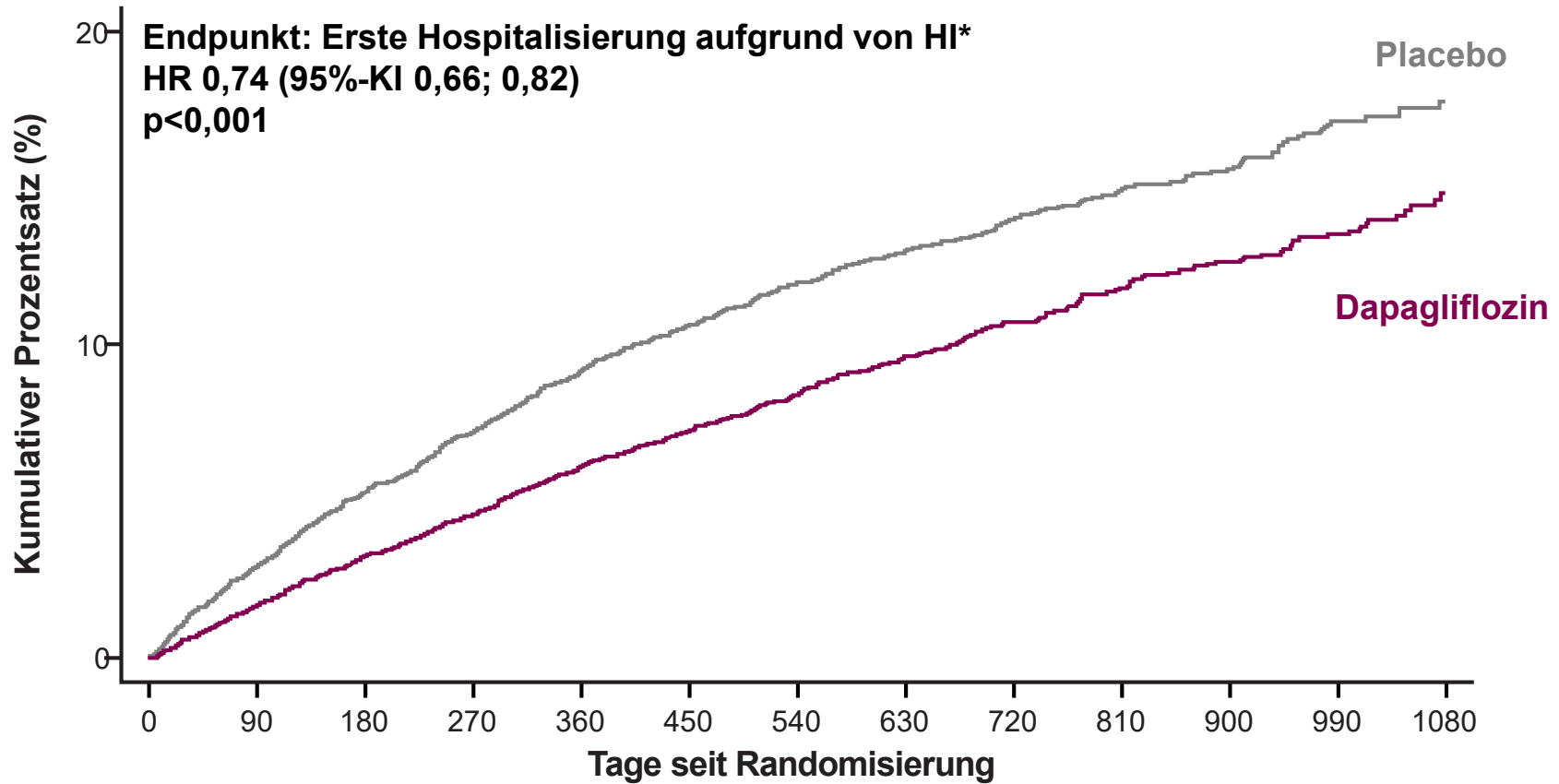


CV, kardiovaskulär; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall; MI, Myokardinfarkt.

Modifiziert nach: Jhund PS et al. Nat Med. 2022 Aug 27. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4.



Signifikante Senkung von ersten HHI bei chronischer Herzinsuffizienz über die gesamte LVEF



N = 11.007

Erste HHI

26%
RRR

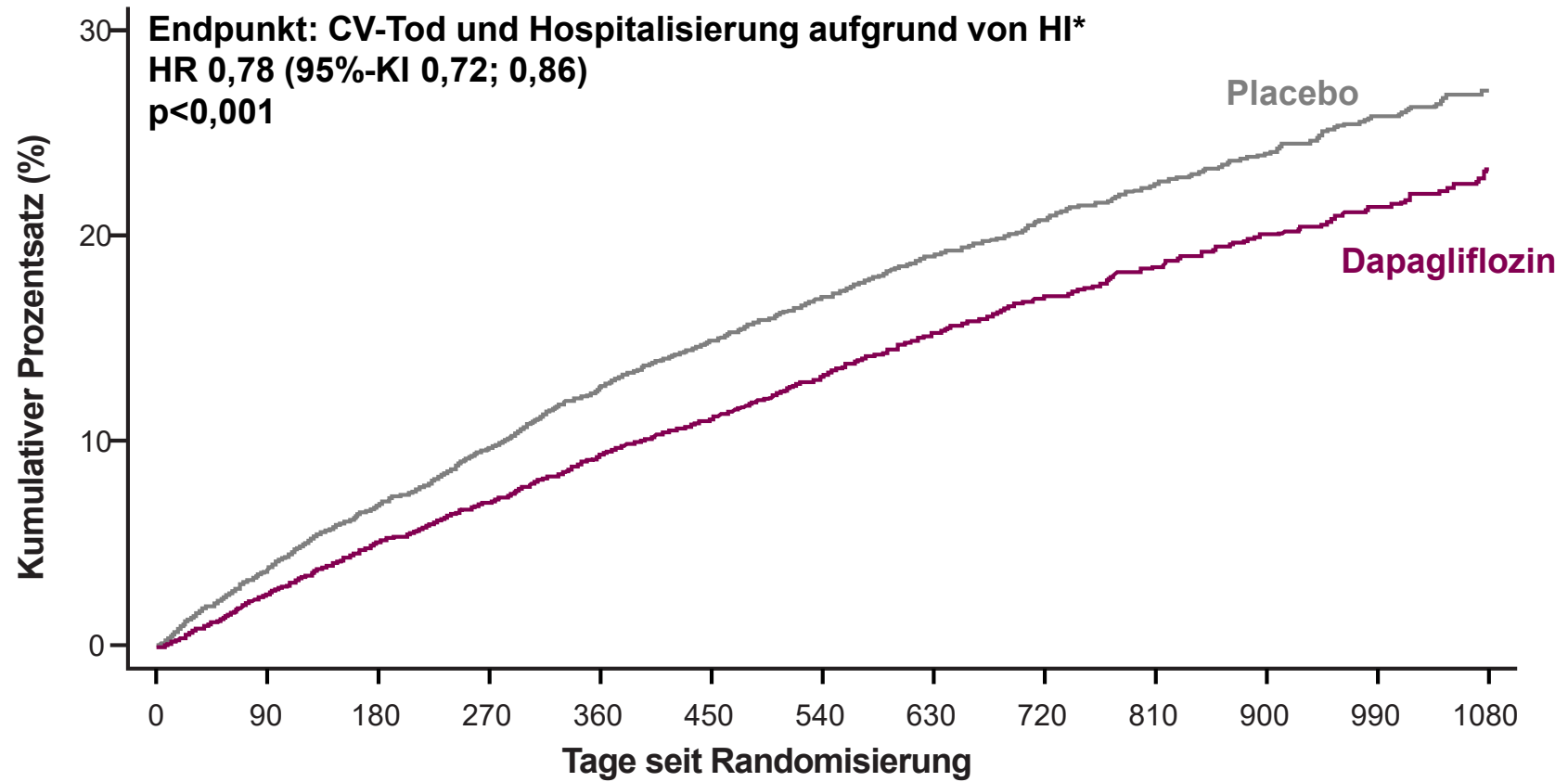
3,2 % ARR
p<0,001



*Unterstützende Analyse - außerhalb der Alpha-Kontrolle.
HI, Herzinsuffizienz; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall.



Signifikante Senkung der Kombination aus CV-Tod und HHI bei chronischer Herzinsuffizienz über die gesamte LVEF



N = 11.007
CV-Tod und HHI*

22% RRR

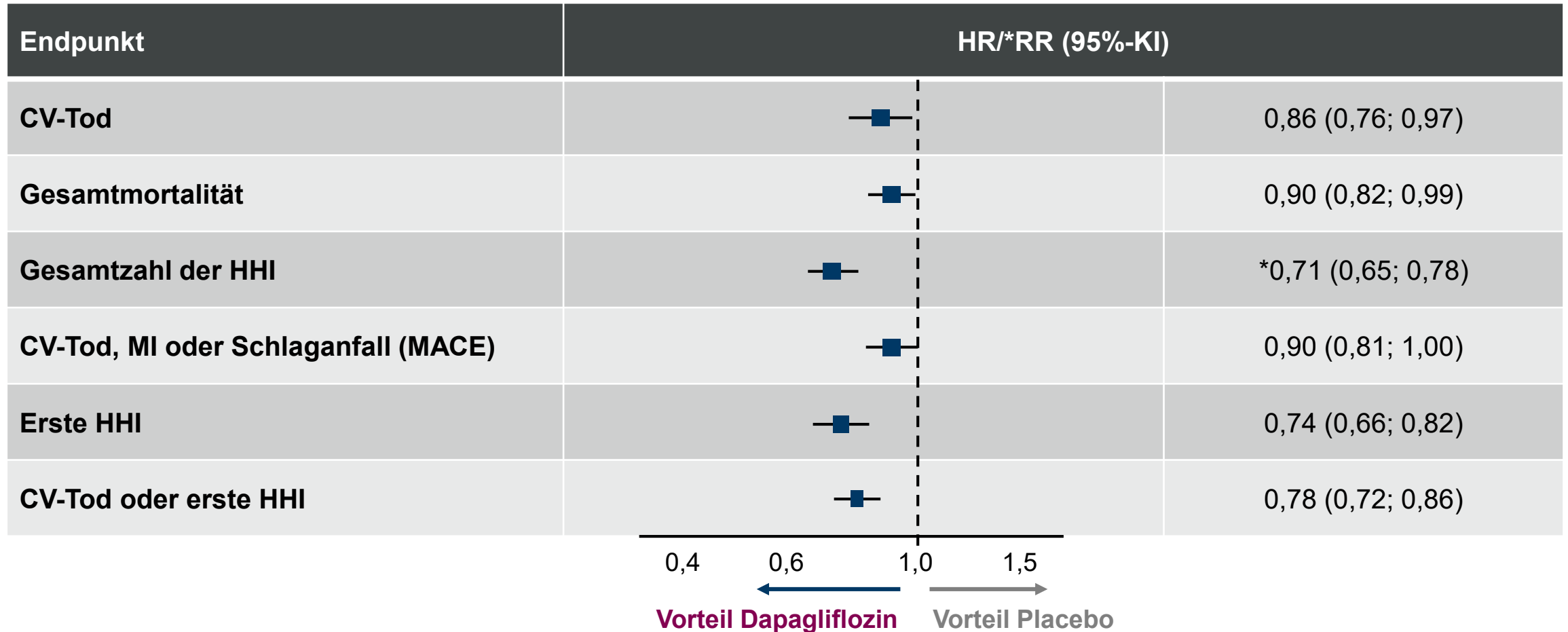
3,9 % ARR
p<0,001



*Unterstützende Analyse - außerhalb der Alpha-Kontrolle.
CV, kardiovaskulär; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HI, Herzinsuffizienz; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall.

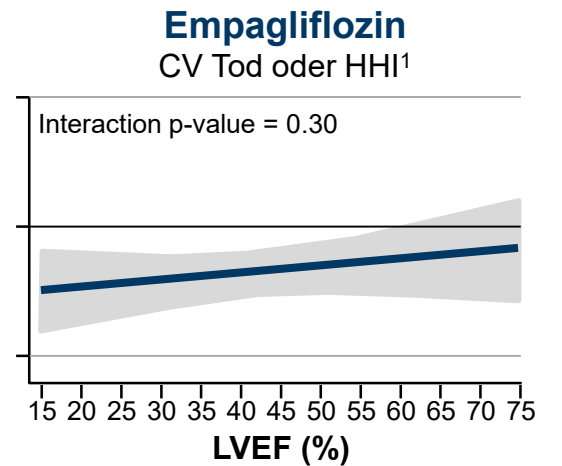
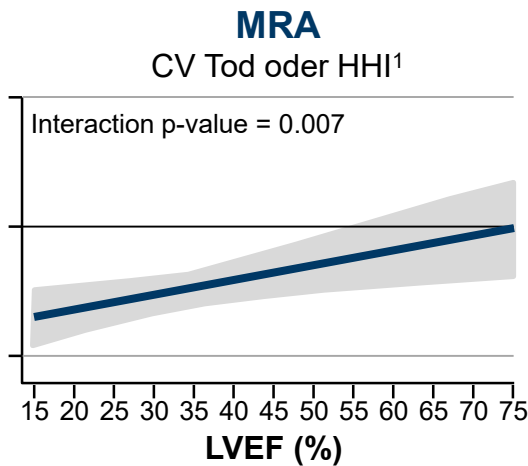
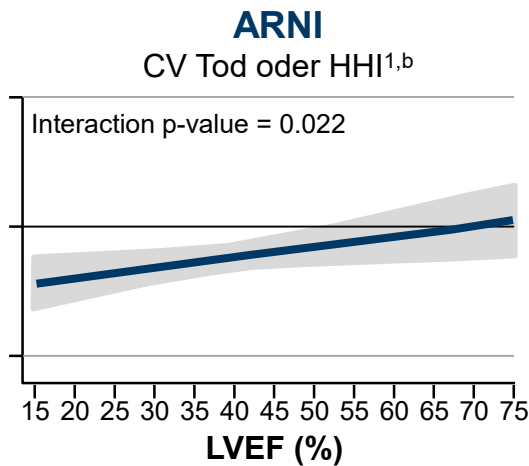
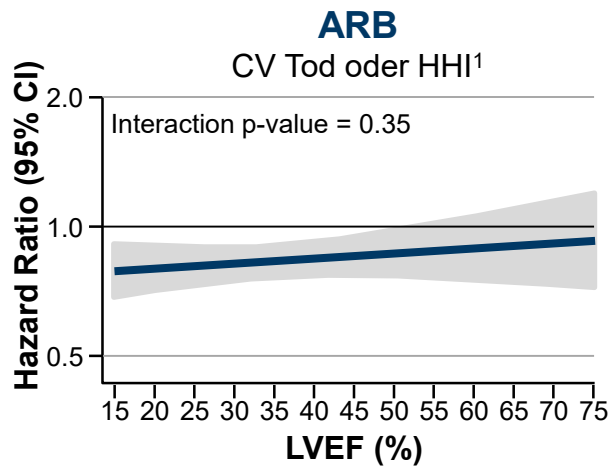
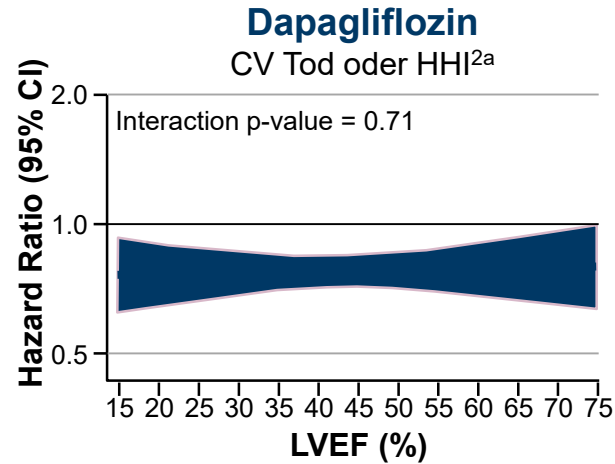


Gepoolte Analyse DAPA-HF und DELIVER: Hierarchie der Endpunkte



CV, kardiovaskulär; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall; MACE, schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (major adverse cardiovascular event); Myokardinfarkt, Schlaganfall, CV-Tod); RR, Risikoverhältnis.

Dapagliflozin: konsistente Wirksamkeit über das gesamte Spektrum der LVEF



Unterschiede im Studiendesign, in der Patientenpopulation und in den Behandlungsgruppen beeinträchtigen die Möglichkeit eines direkten Vergleichs der Ergebnisse verschiedener Studien.

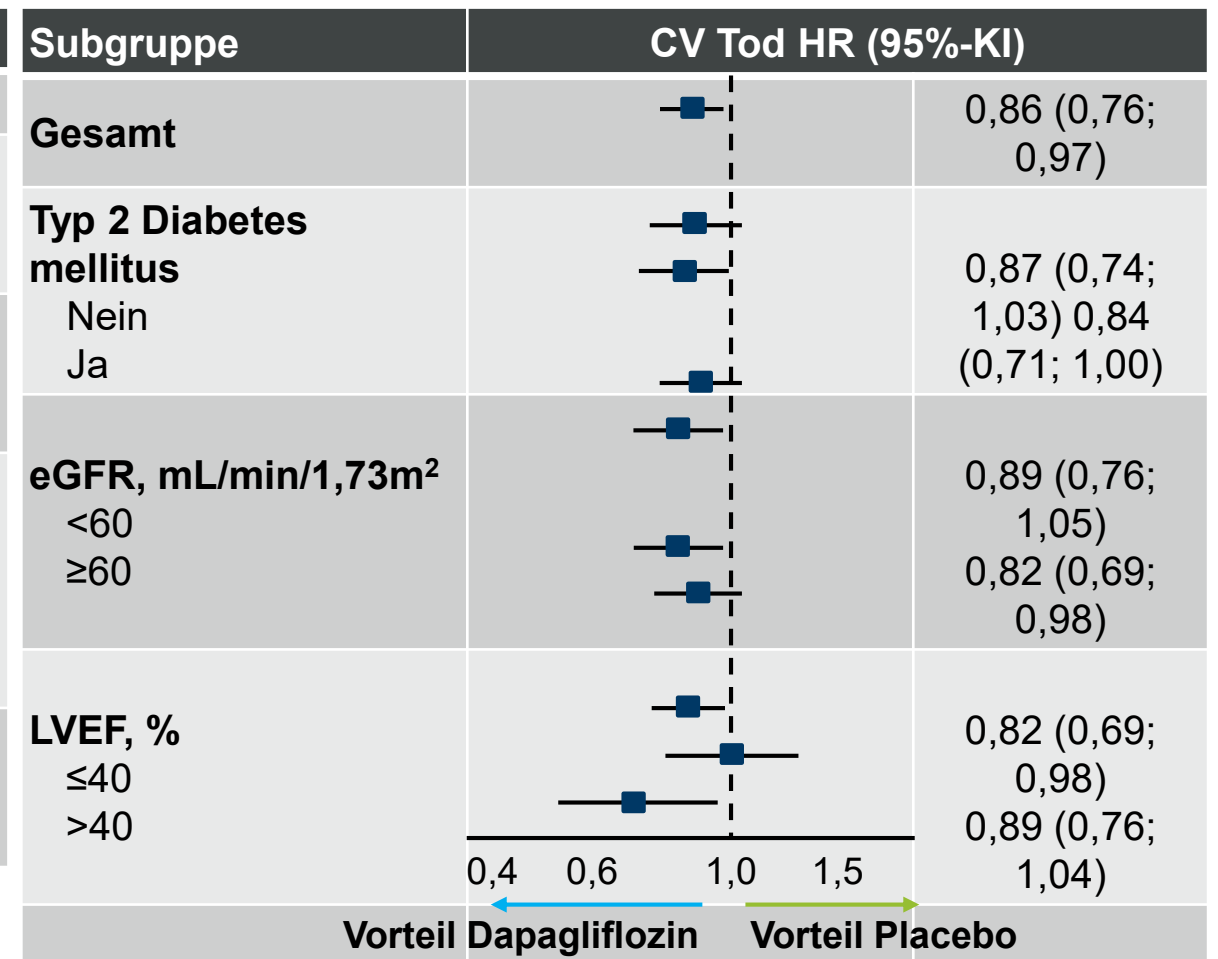
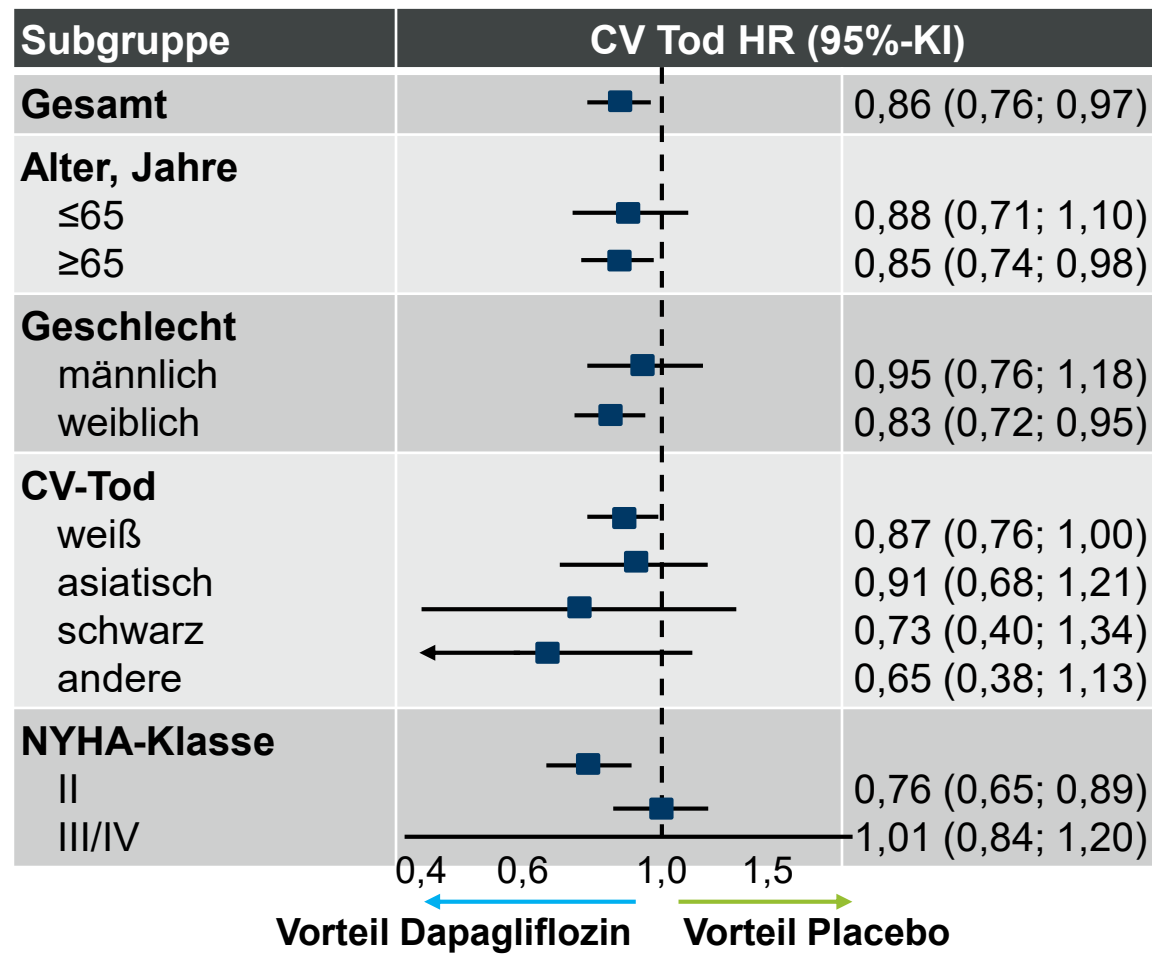
CI: Confidence Intervall; CV: cardiovascular; HHI: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; LVEF: links ventrikuläre Ejektionsfraktion

a Data utilizing linear modelling to ensure consistency across trials; b All data is in comparison to placebo, except for ARNI which is in comparison to enalapril or valsartan.

1. Kondo T et al. Eur Heart J. 2022;43(5):427-429; 2. Jhund PS et al. Nat Med. 2022 Aug 27. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4.



Senkung von CV-Tod in präspezifizierten Subgruppen der gepoolten Analyse aus DAPA-HF und DELIVER



CV, kardiovaskulär; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall

Modifiziert nach: Jhund PS et al. Nat Med. 2022 Aug 27. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4..



Zusammenfassung Dapagliflozin bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz

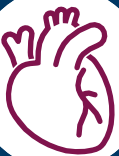
pooled



analysis



DELIVER und DAPA-HF zeigten einen **signifikanten Benefit** von Dapagliflozin im primären Endpunkt **CV-Tod und HHI**



Die **gepoolte Analyse zeigte einen konsistenten Effekt** über die gesamte LVEF mit einer signifikanten **RRR** des **CV-Todes um 14%**



Dapagliflozin zeigt **konsistente Wirksamkeit** über das **gesamte Spektrum der LVEF**



Einziger SGLT2 Hemmer mit einem klinisch signifikanten **Mortalitätsbenefit unabhängig von der LVEF**




DELIVER



DELIVER

Design, Endpunkte und Ausgangscharakteristika



N=6.263

- LVEF >40% und Evidenz für eine strukturelle Herzerkrankung
- Erhöhtes NT-proBNP
- Ambulante oder hospitalisierte Patient:innen
- eGFR ≥ 25 mL/min/1,73 m²

1:1 Randomisierung

DAPA 10 mg Placebo

Primärer Endpunkt²







Zusammengesetzt aus CV-Tod oder Verschlechterung der HI (HHI oder notfallmäßiger Kontakt mit einem Arzt/einer Ärztin aufgrund von HI):

- Gesamtpopulation
- Patient:innen mit LVEF <60%

Sekundäre Endpunkte²

- Gesamtzahl der HHI (erste und wiederkehrende Ereignisse) und CV-Tod
- Veränderung im KCCQ-TSS seit Studienbeginn bis 32 Wochen
- CV-Tod
- Gesamtmortalität

Ausgangscharakteristika^{1,2}

 <p>1.011 pg/mL Medianes NT-proBNP</p>	 <p>54% Mittlere LVEF</p>
 <p>55% Ohne T2DM</p>	 <p>50% Mit einer eGFR <60 mL/min/1,73 m²</p>
 <p>10% Hospitalisiert oder kürzlich entlassen</p>	 <p>~18% Mit vorheriger LVEF $\leq 40\%$</p>

DELIVER ist die bisher größte Studie bei Patient:innen mit LVEF >40%¹

CV, kardiovaskulär; DAPA, Dapagliflozin; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HI, Herzinsuffizienz; KCCQ-TSS, *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score*; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP, N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; SGLT-2i, Natrium-Glukose-Cotransporter-2 Inhibitor; T2DM, Typ 2 Diabetes mellitus.

Modifiziert nach: 1. Solomon SD, et al. JACC Heart Fail. 2022;10:184-97; 2. Solomon SD, et al. N Engl J Med 2022; 387:1089-98 (inkl. Supplement).



DELIVER

Hintergrund und Rationale

- SGLT-2 Inhibitoren verringern die Morbidität und Mortalität bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$), und ihr Einsatz wird in den aktuellen klinischen Praxisleitlinien dringend empfohlen.
- Für Patient:innen mit Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter oder erhaltener Ejektionsfraktion, die etwa die Hälfte aller Patient:innen mit Herzinsuffizienz ausmachen, gibt es nur wenige medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten
- Bei folgenden Gruppen besteht nach wie vor Unsicherheit über die Wirksamkeit:
 - Patient:innen mit einer **Ejektionsfraktion im hohen Bereich**, bei denen es Bedenken hinsichtlich einer Abschwächung des Behandlungseffekts gab
 - Patient:innen, die **während oder kurz nach dem Krankenhausaufenthalt** mit der Behandlung begonnen haben, für die bisher nur begrenzte Daten verfügbar sind
 - Patient:innen mit **HFimpEF** (Patienten die zuvor eine reduzierte Ejektionsfraktion hatten, die sich auf $>40\%$ verbessert haben) Hierbei handelt es sich um eine Gruppe, die von früheren Studien ausgeschlossen wurde



DELIVER - Baselinecharakteristika

	Dapagliflozin n=3.131	Placebo n=3.132
Alter, Jahre	71,8 ± 9,6	71,5 ± 9,5
Weibliches Geschlecht, %	43,6	44,2
Ausgangs-LVEF (%)	54,0 ± 8,6	54,3 ± 8,9
LVEF <60%, %	70,3	69,3
HI mit verbesserter EF (vorherige LVEF ≤40%), %	18,3	18,5
Ethnie, %		
Weiß	70,7	71,0
Schwarz	2,6	2,5
Asiatisch	20,1	20,6
Andere	6,6	5,9
Geografische Region, %		
Europa und Saudi-Arabien	47,7	48,2
Asien	19,4	19,8
Lateinamerika	19,2	18,5
Nord-Amerika	13,7	13,5
NYHA-Klasse bei Studienbeginn, %		
II	73,9	76,6
III/IV	26,1	23,4
KCCQ-TSS	70 ± 23	70 ± 22

EF, Ejektionsfraktion; HI, Herzinsuffizienz; KCCQ-TSS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA, New York Heart Association.

Modifiziert nach: Solomon SD, et al. N Engl J Med 2022; 387:1089-98; Solomon, SD | Hot Line 4 - SGLT2 inhibition in heart failure. ESC 2022.



DELIVER - Baselinecharakteristika

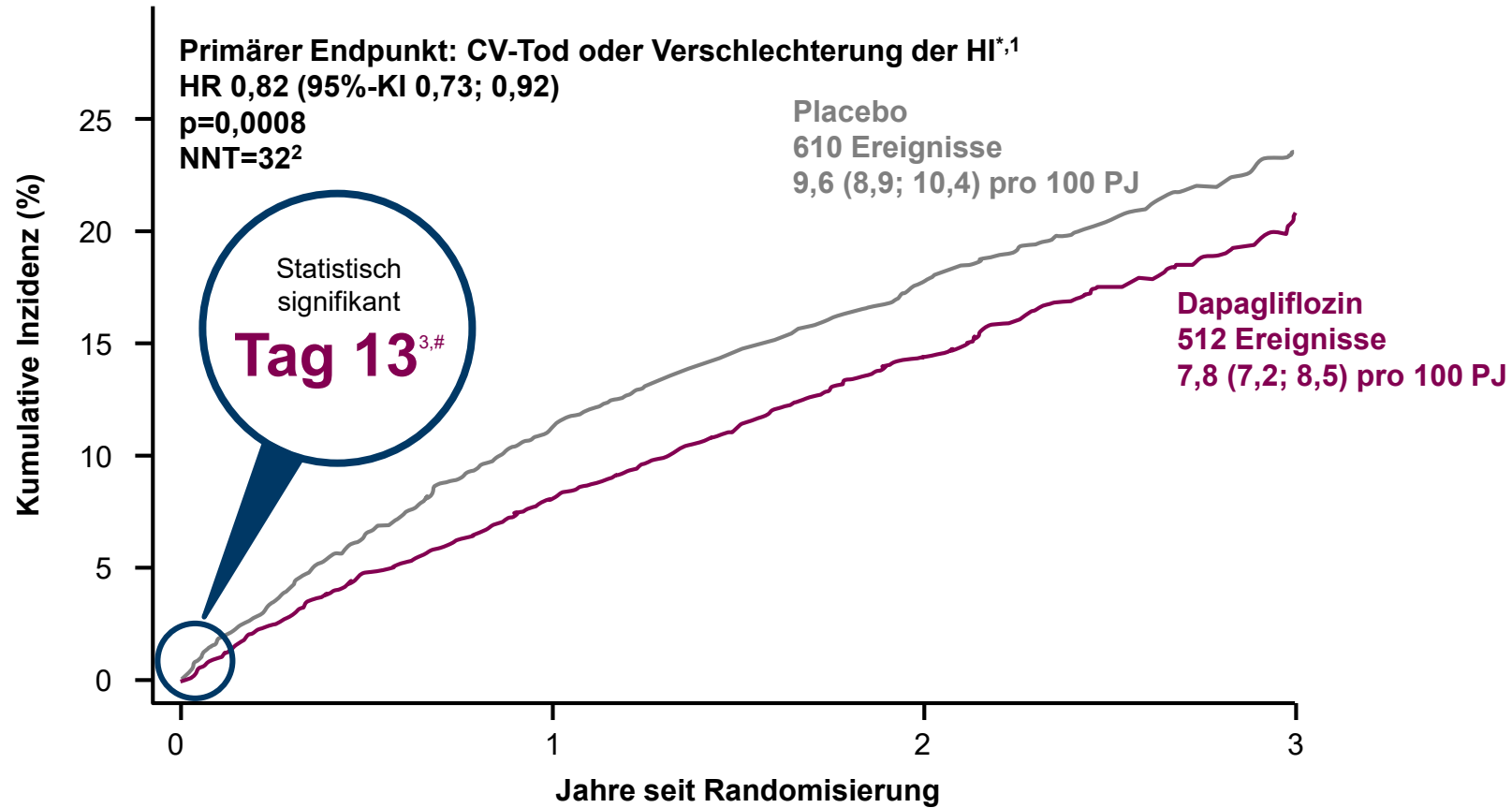
	Dapagliflozin n=3.131	Placebo n=3.132
NT-proBNP ohne VHF (EKG), pg/mL	729 [472; 1299]	704 [467; 1265]
NT-proBNP bei VHF (EKG), pg/mL	1408 [956; 2256]	1387 [966; 2180]
Vorherige HHI, %	40,6	40,5
Vorhofflimmern/Vorhofflattern bei Einschluss, %	42,4	42,1
T2DM, %	44,7	44,9
eGFR, mL/min/1,73m ²	61,2 ± 19,0	60,9 ± 19,3
eGFR <60 mL/min/1,73m ² , %	48,4	49,6
Medikationen, %		
Schleifendiuretika	76,7	76,9
ACEi	36,5	36,7
ARB	36,2	36,4
ARNI	5,3	4,3
BB	82,8	82,5
MRA	42,8	42,4

ACEi, Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; ARB, Angiotensin-Rezeptor-Blocker; ARNI, Angiotensin-Rezeptor-Nepilysin-Inhibitor; BB, Betablocker; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; MRA, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; VHF, Vorhofflimmern/-flattern; T2DM, Typ 2 Diabetes mellitus.

Modifiziert nach: Solomon SD, et al. N Engl J Med 2022; 387:1089-98; Solomon, SD | Hot Line 4 - SGLT2 inhibition in heart failure. ESC 2022.



DELIVER: Signifikante Reduktion des Primären Endpunkts*,¹



*Ergebnis der Gesamtanalysepopulation. #Nominale Signifikanz wurde ab Tag 13 erreicht, anhaltende statistische Signifikanz ab Tag 15.

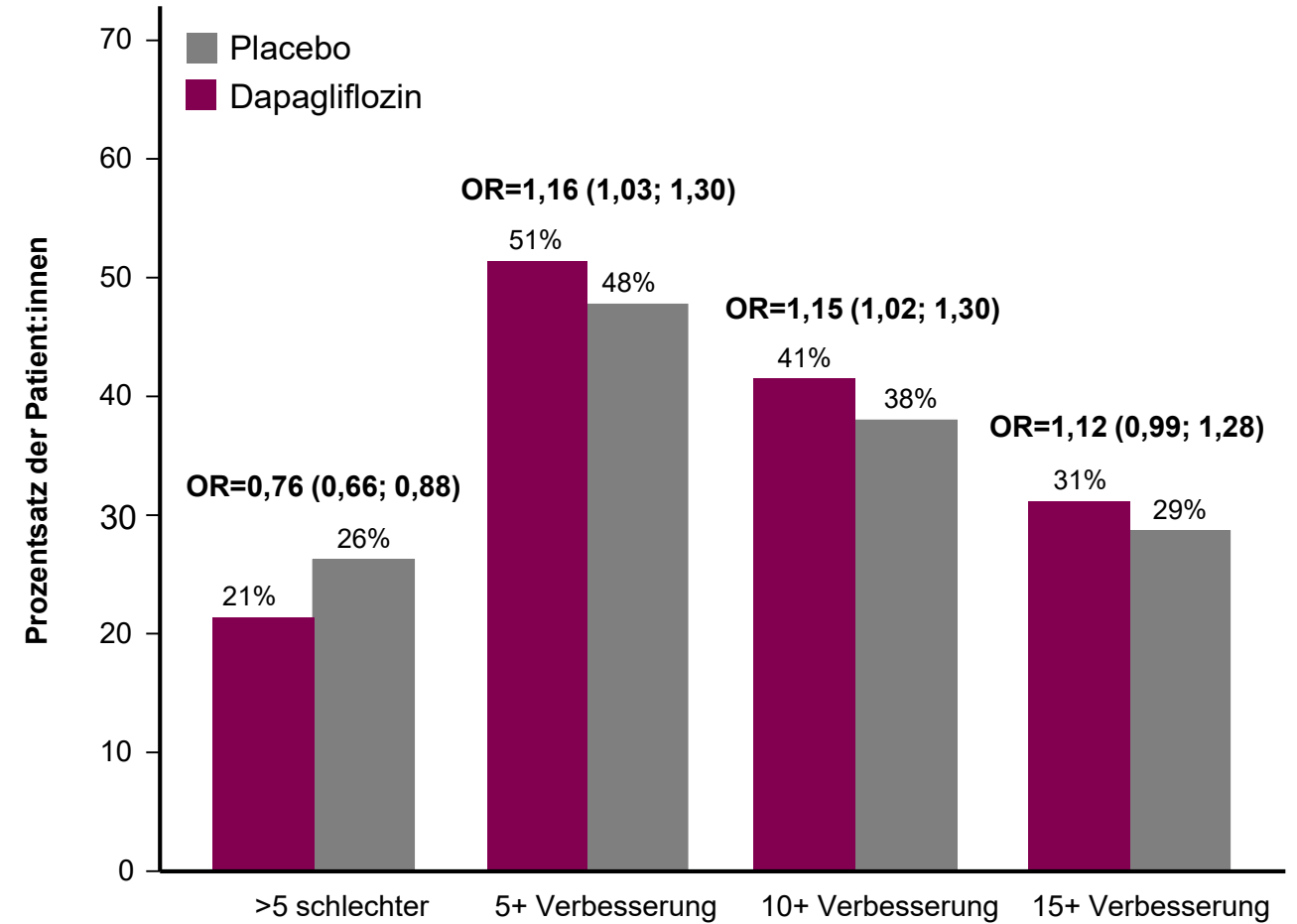
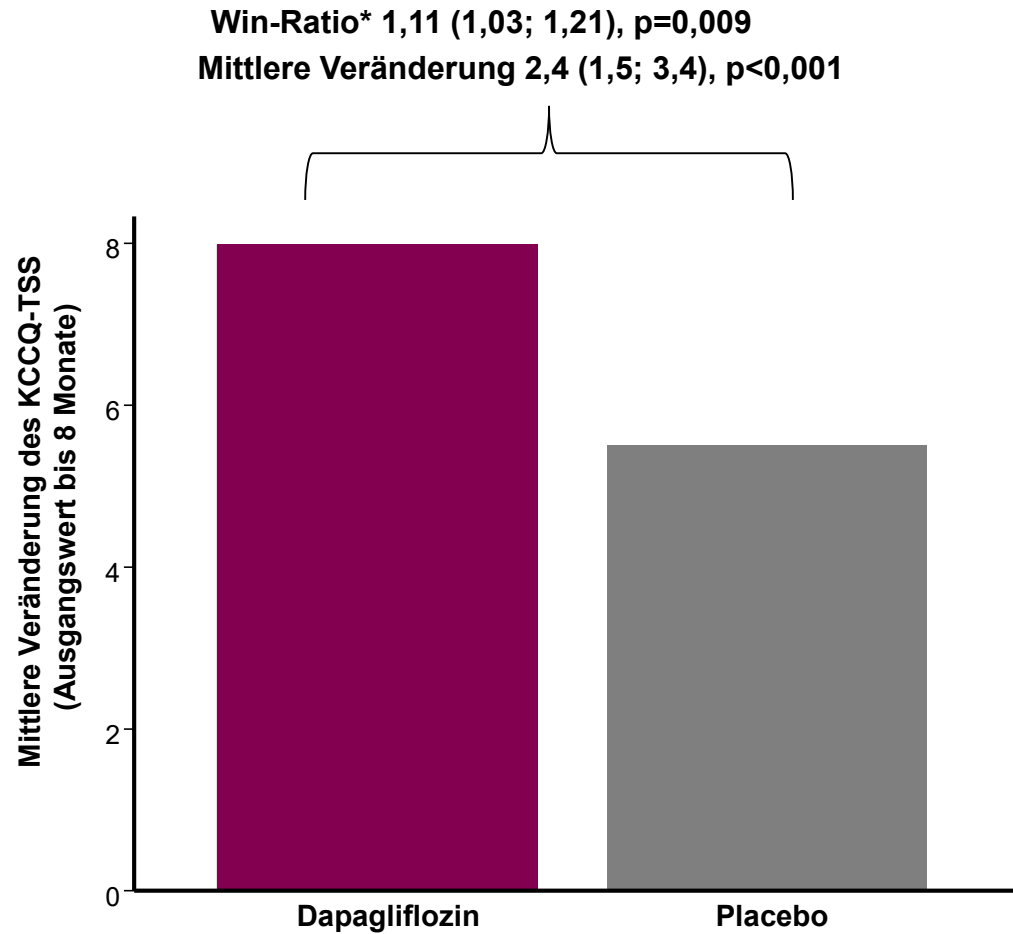
CV, kardiovaskulär; HI, Herzinsuffizienz; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall; NNT, number needed to treat; PJ, Patient:innenjahre.

Modifiziert nach: 1. Solomon SD, et al. N Engl J Med 2022; 387:1089-98; 2. Solomon, SD | Hot Line 4 - SGLT2 inhibition in heart failure. ESC 2022; 3. Vaduganathan M, et al. JAMA Cardiol 2022; doi 10.1001/jamacardio.2022.3750; [Epub ahead of print].



DELIVER

Sekundärer Endpunkt: Verbesserung des KCCQ-TSS



*Primäre Analyseverfahren bei Patient:innen, die den Wert 8 Monate vor der COVID-19-Pandemie erreicht haben.
KCCQ-TSS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire total symptom score; OR, Odds-Ratio.



DELIVER

Unerwünschte Ereignisse*

Erhebung von Daten zu schweren unerwünschten Ereignissen (SUE), unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Behandlung führen, und anderen ausgewählten unerwünschten Ereignissen

UE, n (%)	Dapagliflozin* n=3.126	Placebo* n=3.127
Jedes SUE (einschließlich Tod)	1.361 (43,5)	1.423 (45,5)
Jedes UE, das zum Abbruch der Behandlung führte	182 (5,8)	181 (5,8)
Jedes UE, das zu einer Unterbrechung der Behandlung führte	436 (13,9)	494 (15,8)
Jede Amputation	19 (0,6)	25 (0,8)
Jede definitive oder wahrscheinliche DKA	2 (0,1)	0 (0,0)
Jedes schwere hypoglykämische Ereignis	6 (0,2)	7 (0,2)
Ereignisse im Zusammenhang mit Volumendepletion	42 (1,3)	32 (1,0)
Renale Ereignisse	73 (2,3)	79 (2,5)

*Während der Behandlung (bei Patient:innen, die mindestens eine Dosis erhalten und bis zu 30 Tage nach der letzten IP-Dosis).
DKA; diabetische Ketoazidose; SUE, schwerwiegendes UE; UE, unerwünschtes Ereignis.



DELIVER - Zusammenfassung

- Größte und umfassendste Studie mit Patient:innen mit Herzinsuffizienz und geringgradig reduzierter oder erhaltener Ejektionsfraktion
- Dapagliflozin
 - verringerte das Risiko des primären zusammengesetzten Endpunktes bestehend aus CV-Tod oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz
 - reduzierte alle Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes, die Gesamtzahl der HI-Ereignisse, und führte zu einer Verbesserung der Symptombelastung, gemessen mittels KCCQ-TSS
 - war ebenso wirksam bei Patient:innen mit kürzlich erfolgter HHI und bei Patient:innen mit zuvor reduzierter Ejektionsfraktion (HFimpEF), die sich auf über 40% verbessert hatten
 - Wirkung unabhängig von der LVEF
- Die Nebenwirkungen entsprachen dem etablierten Sicherheitsprofil von Dapagliflozin

CV, kardiovaskulär; HHI, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; HI, Herzinsuffizienz; Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SGLT-2, Natrium-Glukose-Cotransporter-2.



DAPAHF



DAPA-HF

Design, Endpunkte und Ausgangscharakteristika

DAPA-HF

N=4744

- LVEF $\leq 40\%$
- erhöhte NT-proBNP
- eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m²

1:1 Randomisierung

DAPA 10 mg

Placebo

Medianes Follow-up: 18.2 Monate

Primärer Endpunkt¹



Zusammengesetzt aus CV-Tod oder Verschlechterung der HI (HHI oder notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von HI)

Sekundäre Endpunkte¹

- Gesamtzahl der HHI (erste und wiederkehrende Ereignisse) und CV-Tod
- Veränderung im KCCQ-TSS seit Studienbeginn bis 8 Monate
- anhaltende $\geq 50\%$ Reduktion der GFR, ESKD, renaler Tod
- Gesamtmortalität

Ausgangscharakteristika³



1437 pg/mL

Medianes NT-proBNP



31%

Mittlere LVEF



55%

Ohne T2D



41%

Mit einer eGFR < 60 ml/min/1.73 m²

CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; HF = heart failure; hHF = hospitalization for heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; KCCQ-TSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score; LVEF = left ventricular ejection fraction; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; SGLT2 = sodium-glucose co-transporter 2; T2D = type 2 diabetes.

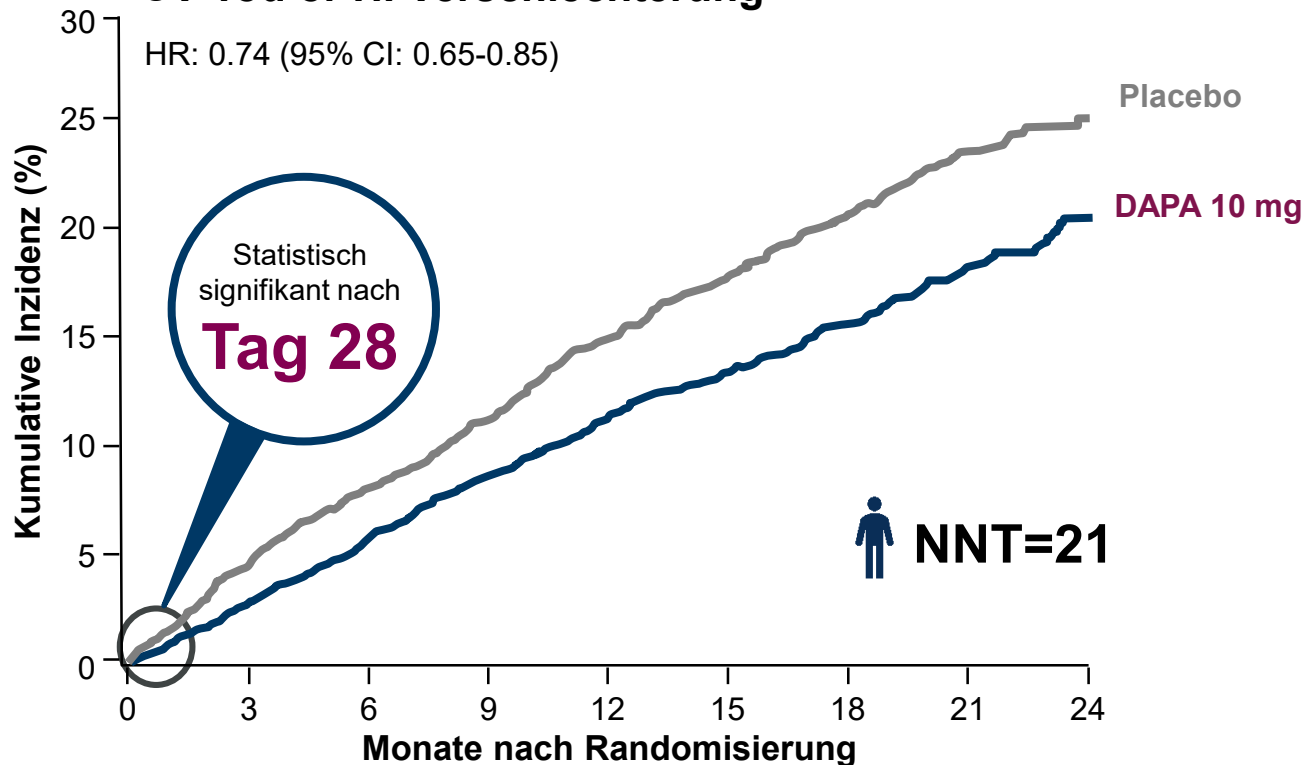
1. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008; 2. Packer M et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1423; 3. McMurray JJV et al. Eur J Heart Fail. 2019;21:1402-1411.

Dapagliflozin bei HFrEF: Signifikante Reduktion von CV Tod und Verschlechterung der Herzinsuffizienz¹



Primärer EP¹:
CV Tod or HI Verschlechterung

HR: 0.74 (95% CI: 0.65-0.85)



CV Tod oder HI Verschlechterung^a

26%
RRR

4.9% ARR
p=0.00001

CV Tod
18%
RRR

1.9% ARR
p=0.029

Verschlechterung von HI^a
30%
RRR

3.7% ARR
p=0.00003

Gesamt-Mortalität
17%
RRR

2.3% ARR
p=0.022^c

Konsistente Wirksamkeit im primären EP über wichtigsten Subgruppen

A hHF or an urgent HF visit; b Post-hoc analysis; c Nominal p-value.

ARR = absolute risk reduction; CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; hHF = hospitalization for heart failure; HR = hazard ratio; NNT = number needed to treat; RRR = relative risk reduction.

1. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008; 2. Berg DD et al. JAMA Cardiol. 2021;6(5):499-507.