

**Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), des Bundesverbandes der niedergelassenen Diabetologen (BVND), der Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) zu den Dossierbewertungen (A19-52 und A1953, Versionen 1.0, Stand 18.6.2019) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin und der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gemäß §35a SGB V.**

Berlin, den 21. Oktober 2019

## **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Dapagliflozin und der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin bei der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes beauftragt. Die erneute Beauftragung ist eine Konsequenz der neuen Daten, welche im Rahmen der kardiovaskulären Endpunktstudie zu Dapagliflozin, genannt DECLARE-TIMI 58, gewonnen wurden. Dapagliflozin gehört als Wirkstoff zu den sogenannten Sodium-Glucose-Transporter (SGLT)-2-Inhibitoren. Das primäre „Drug-Target“ ist der Transporter SGLT2, der sich im proximalen Tubulus der Niere befindet, dessen Hemmung zu einer vermehrten Ausscheidung von Glukose im Urin und damit zu einer Absenkung der HbA1c-Spiegel führt. Dieser Wirkmechanismus ist neben der Senkung des Blutzuckers mit komplexen hämodynamischen und metabolischen Veränderungen in der Niere und des Herzens verbunden [1]. Das Wechselspiel dieser Mechanismen ist wahrscheinlich der wesentliche Grund für die kardio-renale Protektion dieses Therapieprinzips. Dieses wirkt unabhängig von der Blutzuckersenkung und hat kürzlich auch zu einer Änderung der klinischen nationalen und internationalen Empfehlungen zur Therapie des Typ-2-Diabetes geführt.

## **„Medizinischer Standard“ in der Behandlung des Typ-2-Diabetes aus nationaler und internationaler Sicht der Diabetes-Gesellschaften**

Die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes ist eine Stufentherapie, die Patienten-orientiert und Evidenz-basiert umgesetzt werden soll. Die diesbezüglich jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG sowie die gemeinsamen Empfehlungen der europäischen (EASD) und amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaften, die am 5. Oktober 2018 konsentiert und zeitgleich publiziert wurden [2], sind entsprechend in die Empfehlungen des „medizinischen Standards“ der ADA 2019 [3] und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) [4] aufgenommen worden und werden im Folgenden kurz zusammengefasst. Metformin ist weiterhin in der Regel Therapie der ersten Wahl. Die bevorzugte Empfehlung für eine weitere Medikation nach Metformin in der Stufentherapie richtet sich nach dem Patienten und der vorliegenden Evidenz. Konkret heißt dies, dass auf diese Weise zeitnah neue Daten kardiovaskulärer Endpunktstudien (CVOT/ Cardiovascular Outcome Trial) in die klinische Praxis translatiert und implementiert werden können. Die Patientenpopulationen, die in den CVOTs eingeschlossen wurden, werden bei der Empfehlung reflektiert. Dementsprechend werden bevorzugt die SGLT-2-Inhibitoren oder Glukagon-Like Peptide (GLP)-1 Rezeptoragonisten bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD / Atherosclerotic Cardiovascular Disease) empfohlen. Es wird dann der spezifische Wirkstoff der jeweiligen Substanzklasse gewählt, der in einer CVOT positive bzw. kardioprotektive Ergebnisse hatte und in dem jeweiligen Gesundheitssystem auch zugelassen ist.

Auch in die neuen Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) in Kooperation mit der EASD sind die umfangreichen Daten aus großen kardiovaskulären Endpunktstudien der letzten Jahre mit neuen antidiabetisch wirksamen Substanzen eingeflossen und haben zu einer neuen und konkreteren Positionierung von Metformin und kardioprotektiven blutzuckersenkenden Medikamenten bei Patienten mit Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko geführt [5].

Der neue Algorithmus zur blutzuckersenkenden Therapie bei medikamentös unbehandelten Patienten mit Typ 2 Diabetes sieht – unabhängig von HbA1c-Wert – zunächst eine Kategorisierung des Patienten entsprechend des kardiovaskulären Risikos vor. Patienten mit Atherosklerose-assoziiertes kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem/sehr hohem Risiko sollten als Klasse Ia-Empfehlung einen SGLT2-

Inhibitor oder eine GLP1-Rezeptor-Agonisten erhalten. Für SGLT2-Inhibitoren beruht diese Evidenz auf der EMPA-REG OUTCOME Studie mit Empagliflozin [6], dem CANVAS Trial Programm mit Canagliflozin [7] und der DECLARE-TIMI 58-Studie mit Dapagliflozin [8] sowie der unlängst veröffentlichten CREDENCE-Studie mit Canagliflozin [9].

### **Zum Dossier des pU**

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat auf Grund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, z.B. der DECLARE-TIMI 58 Studie, eine erneute Bewertung der Beschlüsse des G-BA vom 6.6.2013 und 21.6.2018 für das bisherige Zulassungsgebiet von Dapagliflozin beantragt.

Die eingereichten Unterlagen fokussieren sich auf Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

Es werden keine Daten zu den vom G-BA dargelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVTs) dargestellt.

In Bezug auf DECLARE-TIMI 58 stellt der pU die Daten der Studie dar. Dies sind Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, die im Vergleich zu Plazebo zusätzlich zur bereits bestehenden medikamentösen Therapie 10 mg Dapagliflozin erhielten. Aufgrund der kardierenalen Protektion bzw. signifikanten Risikoreduktion durch Dapagliflozin wertet der pU die Daten in der Gesamtschau als „**Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**“; dies gilt sowohl für Dapagliflozin allein, wie auch für die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin.

### **DECLARE-TIMI 58**

In der DECLARE-TIMI 58 Studie wurden 17.160 Patienten mit Typ-2-Diabetes im Design einer kardiovaskulären Sicherheitsstudie über im Mittel 4,2 Jahre mit und ohne Dapagliflozin 10 mg untersucht, 10.186 dieser Patienten hatte keine atherosklerotische Vorerkrankung [8]. Die primäre Sicherheitsanalyse bestätigte die nicht-Unterlegenheit von Dapagliflozin für MACE (Major Cardiovascular Events) und in der primären Wirksamkeitsanalyse zeigte sich eine signifikant geringe Ereignisrate für den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HHF), wobei dieses Ergebnis wesentlich durch die HHF bedingt war. Interessanterweise zeigte sich bei der sekundären Wirksamkeitsanalyse auch eine signifikante Reduktion renaler Endpunkte (4,3% unter Dapagliflozin versus 5,6% in der

Plazebogruppe), wie  $\geq 40\%$  der Abnahme einer eGFR sowie Inzidenz eines terminalen Nierenversagens oder reno-kardiovaskulärer Tod. Ferner mussten signifikant weniger Patienten (0,8% vs. 1,2%) wegen eines akuten Nierenversagens (SAE = serious adverse event) hospitalisiert werden. Eine diabetische Ketoazidose wurde in 0,3% (n=27) versus 0,1% (N=12) der Fälle für Dapagliflozin versus Plazebo berichtet und die Rate an Genitalinfektionen, die zum Abbruch der Medikation führten betrug 0,9% für Dapagliflozin und 0,1% für Plazebo.

Eine Subanalyse der DECLARE-TIMI 58 Studie zeigte in 3586 Patienten mit vorbestehendem Myokardinfarkt, dass Dapagliflozin im Vergleich zu Plazebo das relative Risiko für einen MACE signifikant um 16% mit einer absoluten Risikoreduktion von 2,6% gesenkt hat [10]. In den 671 Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (HFrEF) reduzierte Dapagliflozin im Vergleich zu Plazebo auch signifikant nicht nur die Hospitalisierung für Herzinsuffizienz, sondern auch den kardiovaskulären Tod mit einer relativen Risikoreduktion von 45% und einer absoluten Risikoreduktion von 5,2% [11].

### **Zur Nutzenbewertung des IQWiG**

Das IQWiG ist vom G-BA mit der Nutzenbewertung von Dapagliflozin mit und ohne Metformin beauftragt worden, wobei der Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie bewertet werden sollte. Es ergaben sich fünf Fragestellungen mit mehreren zVTs, bei drei Fragestellungen sind u.a. Humaninsulin oder auch Kombinationen mit Empagliflozin oder Liraglutid aufgeführt, bei der Monotherapie oder Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel Sulfonharnstoffe.

Da der pU im aktuellen Dossier keine Daten zu den zVTs vorlegt, kommt das IQWiG aus formalen Gründen zu dem Schluss, dass kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur jeweiligen zVT belegt werden kann.

In Bezug auf die vom pU dargelegten Daten von DECLARE-TIMI 58 stellt das IQWiG fest, dass auch bei dieser Studie die Analysen zu den Teilpopulationen entsprechend der zVTs vorgelegt werden sollte, stellt aber gleichzeitig fest, dass diese Studie „...aufgrund ihrer Durchführung allerdings hierfür auch nicht geeignet“ ist. Zudem sei die DECLARE-Studie auch für einen „Vergleich mit der Standardtherapie nicht

geeignet“, da die Standardtherapie nach „Ermessen des Prüfarztes“ weitergeführt oder Patienten-zentriert verändert werden sollte. Es wird kritisch angemerkt, dass:

- „...die substanzspezifischen Effekte von Dapagliflozin... nicht durch eine intensivere Behandlung in der Vergleichsgruppe kompensiert wurden.“
- Wirkstoffe, die der G-BA als zVT definiert hat, wie z.B. Empagliflozin oder Liraglutid „kaum eingesetzt“ worden sind.

Das IQWiG kommt zu der Schlussfolgerung, dass daher für beide Aspekte (blutzuckersenkende Therapie, kardiovaskuläre Begleitbehandlung) nicht davon ausgegangen werden kann, dass die in der Vergleichsgruppe eingesetzte Therapie einer sachgerechten Standardtherapie entspricht.

Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass **ein Zusatznutzen nicht belegt** ist.

### **Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG**

Im Folgenden nehmen wir zu vier wesentlichen Punkten des IQWiG Stellung:

- fehlender Vergleich mit zVTs
- mangelhafte Eskalation der Standardtherapie
- Blutdruck und Teilpopulation
- unzureichender Vergleich mit Empagliflozin und Liraglutid

### Vergleich zVTs

Die Feststellung des IQWiG, dass der pU keine Daten zu den vom G-BA festgelegten zVTs dargelegt hat, ist richtig und damit die Schlussfolgerung eines nicht belegten Zusatznutzens scheinbar korrekt. Korrekter wäre allerdings die Formulierung, dass der Nachweis eines Zusatznutzen fehlt, denn das Fehlen per se ist auch nicht belegt.

Die vom G-BA vorgegebenen zVTs sind bis auf Empagliflozin, Liraglutid und Glimepirid nicht in kardiovaskulären Endpunktstudien oder Sicherheitsstudien untersucht, d.h. die meisten zVTs entbehren jeglicher kardioprotektiver Evidenz, wohingegen in allen bisherigen Placebo kontrollierten Endpunkt-Studien mit SGLT2i ein signifikanter kardiovaskulärer Nutzen nachgewiesen worden ist [6-8]. Daher hätten wir es im Sinne der medizinischen Plausibilität und der Patienten begrüßt, wenn unabhängig vom Dossier des pU mit einem „medizinischen Blick“ die neuen Daten der großen Dapagliflozin-Studien beurteilt worden wären.

### Eskalation der Standardtherapie

Die therapeutische Eskalation in der Placebogruppe bei kardiovaskulären Sicherheitsstudien wird wiederkehrend auch in anderen Dossierbewertungen vom IQWiG kritisiert. Wir haben hierzu schon vormals Stellung genommen und gehen daher auf diesen Punkt nur kurz ein. Bekanntermaßen nehmen wir die Placebogruppe in kardiovaskulären Endpunkt- bzw. Sicherheitsstudien als Spiegel der Versorgungsrealität war. Dies liegt darin begründet, da die therapeutischen Zielvorgaben zur HbA1c-Senkung zwischen Placebo- und Verum-Arm gleich ist. In der Placebogruppe darf hierzu nur nicht die zu testende Substanz, z.B. Dapagliflozin (oder ein anderer SGLT-2-Hemmer), verwendet werden. Aus unserer Sicht ist der Hintergrund einer realen patientenorientierten Zusatznutzenbewertung der derzeitige Behandlungsstandard und nicht eine idealisierte Behandlungssituation.

In dieser Studie wurde die Therapie im Kontrollarm deutlicher eskaliert, als im Interventionsarm; auf Seite 51 der IQWiG-Bewertung wird zusammengefasst, dass die Insulindosis um 25% und mehr inkl. Eskalation oraler Therapiemodalitäten bei 61,6% der Placebogruppe gesteigert wurde, aber nur bei 44,7% in der mit Dapagliflozin behandelten Verum-Gruppe. Die HbA1c-Verläufe (z.B. Abb.1, S. 49 des IQWiG-Berichts für Dapagliflozin) sind spätestens ab 24 Monate kaum unterschiedlich (0,4% bei 24 Monaten, 0,3% bei 36 Monaten, 0,2% nach 48 Monaten, siehe Supplement Figure 2 [12]). Zudem verliert das Argument eines möglichen kardiovaskulär relevanten Unterschiedes zwischen der Placebo- und Verum-Gruppe im speziellen Falle von Dapagliflozin noch mehr an Gewicht, da in der unlängst veröffentlichten Dapa-HF-Studie der kardioprotektive Effekt von Dapagliflozin bei Patienten mit und ohne Diabetes vergleichbar war, d.h. der Effekt war weitgehend unabhängig vom Glukosespiegel im Blut [13].

In der Bewertung zur Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin wird auf Seite 42 vom IQWiG angemerkt, dass man nicht davon ausgehen könne bzw. nicht wisse, ob bei der auch frei verfügbaren Kombinierbarkeit der beiden einzelnen Wirkstoffe in der DECLARE-TIMI 58 Studie die Dosis immer „mindestens“ 1700 mg betragen habe. Da die übliche Dosierung von Metformin bei freier Kombinierbarkeit 2x1000 mg am Tag ist, ist die Hinterfragung des IQWiG zwar berechtigt, aber die mögliche Verzerrung in Bezug auf einen kardioprotektiven Effekt zu vernachlässigen.

Auch bei der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin wird eine eingeschränkte Therapieeskalation der antidiabetischen Therapie vom IQWiG mit Verweis auf Tabelle

14 (S. 50 der Nutzenbewertung) postuliert. Die Tabelle zeigt aber sehr deutlich, dass in der Placebogruppe die Therapie aus unserer Sicht deutlich eskaliert worden ist, denn fast doppelt so viele Patienten in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Dapagliflozin-Gruppe mit einer Insulintherapie begonnen, die Insulindosis wurde um mindestens 25% bei 11,1 versus 7,1 % der Patienten erhöht, die Dosis der oralen Antidiabetestherapie wurde um 16,2% versus 9,8% eskaliert und eine zusätzliche antidiabetische Therapie erhielten immerhin 52,6% versus 35,2% der Betroffenen.

### Blutdruck und Teilpopulation

Der Unterschied in den Verläufen des Blutdruckes war im Gegensatz zum IQWiG aus unserer Sicht nicht klinisch relevant diskrepant. Die Blutdruckwerte waren nur gering unterschiedlich zwischen Verum- und Placebogruppe (im Mittel systolisch 3 mmHg kontinuierlich ab 6 Monaten und diastolisch 1 mmHg ab 6 Monaten, siehe Supplement Figure 2 [12]). Der p-Wert für Interaktion war in Bezug auf den primären Endpunkt im Gruppenvergleich  $< 130$  mmHg versus  $\geq 130$  mmHg mit 0,28 nicht signifikant (Supplement Figure 3 [12])

Die Hinterfragung seitens des IQWiG, ob die Zielpopulation der analysierten Teilpopulation entspreche, da die eGFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> bei 5,5% und 5,7% der mit Dapagliflozin/Metformin behandelten Patienten respektive Placebo-Gruppe betragen habe und 4,4% bzw 5,6% 75 Jahre und älter gewesen seien, ist eine Hypothese, die auch nicht auf ihr mögliches Verzerrungspotenzial seitens des IQWiG abgeschätzt worden ist.

### Vergleich mit Empagliflozin und Liraglutid

Die kritische Anmerkung der mangelnden Einbeziehung von Empagliflozin und Liraglutid in der DECLARE-TIMI 58 Studie führt zu einer Verwunderung, denn der G-BA hat seinen Beschluss zum DMP mit der Herausstellung des Zusatznutzens dieser beiden Substanzen erst vor kürzerer Zeit, am 17. Januar 2019, bekannt gegeben. Empagliflozin und Liraglutid haben beide im März 2014 ein positives Votum der CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) bekommen. Offiziell hat die DECLARE-TIMI 58 Studie aber am 25 April 2013 begonnen und wurde bereits am 11. September 2018 beendet ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Das heißt, die Studie wurde wahrscheinlich ca. 8 Jahre vor dem G-BA Beschluss zum DMP und der daher möglichen zVT geplant und fast 6 Jahre zuvor begonnen [14].

Dass bei einer solchen Studie der Vergleich eines direkten Komparators aus der gleichen Substanzklasse zu einem Zeitpunkt, bei dem noch keine kardiovaskuläre Endpunktstudie für einen SGLT-2-Hemmer vorlag, nicht gewählt wurde, ist verständlich.

### **Perspektiven**

Eine Empfehlung zur HbA1c-unabhängigen Gabe blutzuckersenkender kardioprotektiver Medikamente beruht auf dem Verständnis und der Einschätzung, dass wesentliche Wirkmechanismen zur Kardio- und Nephroprotektion von SGLT-2-Inhibitoren nicht mit einer direkten Senkung des HbA1c in Verbindung stehen [5]. Dementsprechend werden mit Spannung die klinischen Endpunktstudien erwartet, die z.B. Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz mit und ohne Diabetes untersuchen. Wenn protektive Effekte auch bei Patienten ohne Diabetes beobachtet werden, unterstreicht dies die Empfehlung bei Hoch-Risikopatienten unabhängig vom Ausgangswert des HbA1c vorzugehen. Die erste abgeschlossene Studie hierzu ist DAPA-HF [13].

Bei der DAPA-HF-Studie wurden 4744 Patienten mit Typ-2-Diabetes und manifester Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (LVEF  $\leq$  40%, NT-proBNP  $\geq$  600 pg/mL) eingeschlossen und mit Dapagliflozin 10 mg oder Plazebo zusätzlich zur vorhandenen Standardtherapie behandelt. Die Studie war Endpunktgetrieben und lief im Mittel 18,2 Monate. Das relative Risiko für den primären Endpunkt wurde signifikant um 26% gesenkt und war zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod (wurde signifikant um 18% reduziert), Hospitalisierung oder dringender Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz. Es gab keinen Unterschied zwischen den 42% der Patienten mit oder ohne Diabetes! In der Gesamt-Kohorte wurde die Gesamtsterblichkeit durch Dapagliflozin signifikant gesenkt. 11,6% Todesfälle in der Dapagliflozin-Gruppe versus 13,9% in der Plazebo-Gruppe, das entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 2,3% und einer signifikanten relativen Risikoreduktion von 17%. Auch in dieser Studie mussten signifikant weniger Patienten (1,0% vs. 1,9%) wegen eines akuten Nierenversagens (SAE = serious adverse event) hospitalisiert werden.

Dies bestärkt die Auffassung, dass wesentliche kardioprotektive Effekte der SGLT-2-Hemmer unabhängig von dem HbA1c sind [1] und entsprechende Studien mit weiteren SGLT-2-Inhibitoren laufen derzeit.

## Zusammenfassende Beurteilung

Abschließend fassen wir die wesentlichen signifikanten Befunde von DECLARE und Dapa-HF zusammen:

- Reduktion der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz
- Reduktion des kardiovaskulären Todes in Patienten mit Herzinfarkt ( $\leq 2$  Jahre) in der Vorgeschichte
- Reduktion des kardiovaskulären Todes und der Gesamt-Sterblichkeit bei Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion.
- Reduktion der Progression einer abnehmenden Nierenfunktion und ihrer klinischen Endpunkte
- weniger Hospitalisierung (SAEs) wegen akutem Nierenversagen
- In Dapa-HF erfolgte der erste Nachweis, dass die kardioprotektiven Effekte von Dapagliflozin bei Patienten mit und ohne Diabetes vergleichbar ist.

Die oben erwähnten neuen Empfehlungen und Leitlinien empfehlen auf Grundlage dieser neuen Daten eine bevorzugte Gabe von SGLT-2-Inhibitoren nach Metformin, bei sehr hohem Risiko auch HbA1c unabhängig und ggf. primär vor Metformin.

Die Ergebnisse der Studien der letzten Jahre zu den Effekten der SGLT-2-Inhibitoren -und das beinhaltet auch Dapagliflozin- sind ein Meilenstein in der Therapie von Patienten mit Typ-2-Diabetes. Diese international einhellige Einschätzung ist daher völlig unabhängig von den spezifischen zVTs und Fragestellungen des G-BA in Rahmen dieser Dossierbewertung. Der Zusatznutzen dieser Behandlung ergibt sich aus den Studien per se.

## Schlussfolgerung

Zusammenfassend stellen wir fest, dass Dapagliflozin in der Monotherapie und in der Fixkombination mit Metformin aus unserer Sicht **eindeutig einen deutlichen Zusatznutzen** in der Therapie Erwachsener mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulären Risiko bietet.

## Literatur

1. Wanner C, Marx N. SGLT-2 inhibitors: the future treatment of type 2 diabetes mellitus and other chronic diseases. *Diabetologia* 2018; 61: 2134-2139.
2. Davies MJ, D'Álessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapa A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes EASD. *Diabetologia* 2018; 61: 2461-2498 und *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-2701.
3. American Diabetes Association. Standards in Medical Care in Diabetes – 2019. Pharmacological Approaches to glycaemic treatment. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl 1): S90-S102.
4. Landgraf R, Kellerer M, Aberle J et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2019; (Supplement): im Druck
5. Consentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur heart J* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657
8. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357
9. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306
10. Furtao RHM, Bonaca MP, Raz I et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction. Subanalysis from DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation* 2019; 139: 2516-2527
11. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139: 2528-2536
12. Supplement to Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
13. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; DOI:10.1056/NEJMoa1911303
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The design and rationale for the dapagliflozin effect on cardiovascular events (DECLARE)-TIMI 58 trial. *Am Heart J* 2018; 200: 83-89

**Autoren** (in jeweils alphabetischer Reihenfolge)

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

**Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)**

Prof. Baptist Gallwitz, Tübingen  
Prof. Monika Kellerer, Stuttgart  
Prof. Dirk Müller-Wieland, Aachen  
Prof. Michael Roden, Düsseldorf  
Prof. Jochen Seufert, Freiburg

**Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)**

Prof. Stefan Frantz, Würzburg  
Prof. Tim Friede, Göttingen,  
Prof. Nikolaus Marx, Aachen  
Prof. Bernd Nowak, Frankfurt  
Prof. Wolfram-Hubertus Zimmermann, Göttingen

**Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)**

Prof. Jan Galle, Lüdenscheid  
Prof. Hermann Haller, Hannover  
Prof. Jan Menne, Hannover  
Prof. Christoph Wanner, Würzburg

**Bundesverband der niedergelassenen Diabetologen (BVND)**

Dr. Gerhard Klausmann, Aschaffenburg  
Dr. Martin Reuter, Jena  
Dr. Nikolaus Scheper, Marl

**Forscherguppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München**

Prof. Oliver Schnell, München

**Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)**

Prof. Martin Merkel, Hamburg

**Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)**

Prof. Tilmann Sauerbruch, Bonn