

**Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), des Bundesverbandes der niedergelassenen Diabetologen (BVND), der Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) zu der Dossierbewertung (A19-37, Version 1.0, Stand 30.07.2019) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, Bericht Nr. 799) zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 1) gemäß §35a SGB V.**

Berlin, den 21. August 2019

Ziele einer Therapie von Patienten mit Typ-1-Diabetes sind Vermeidung der Minderung von Lebensqualität, Verhinderung akuter Komplikationen einer Blutzuckerentgleisung, die Reduktion mikro- und makrovaskulärer Komplikationen [1], sowie die Normalisierung der Lebenszeit.

### **Klinischer Hintergrund**

Etwa 10 % der deutschen Bevölkerung haben einen bekannten Diabetes mellitus und ca. 335.000 Menschen im erwachsenen Alter leiden unter einem Typ-1-Diabetes [2]. Die Sterblichkeit dieser Patienten ist weiterhin deutlich erhöht. Im Nationalen Schwedischen Register zum Typ-1-Diabetes war in der Zeit von 1998-2011 das mittlere Alter der Patienten 35,8 Jahre. Die Patienten wurden im Mittel über ca. 8 Jahre verfolgt und mit zufälligen Kontroll-Personen nach Alter, Geschlecht und Region verglichen. Bei den Patienten mit Typ-1-Diabetes war die Gesamt-Sterblichkeit mit 8,0% deutlich höher als mit 2,9% bei den Vergleichs-Personen ohne Diabetes, das entspricht einer relativen Risikoerhöhung um 3,52fach [3]. Kürzlich wurde in diesem Register der prognostische Stellenwert von 17 Risikofaktoren für Tod analysiert, d.h. Sterblichkeit auf Grund aller Ursachen, in Folge eines akuten Myokardinfarktes oder Schlaganfalls. Von den 32.611 Patienten mit Typ-1-Diabetes dieser schwedischen Registerkohorte verstarben 5,5% über den Verlauf von 10,4 Jahren. Die stärksten Prädiktoren für Tod und kardiovaskulären Endpunkte waren HbA1c, Albuminurie, Diabetes-Dauer, systolischer Blutdruck und LDL-Cholesterin-Konzentration im Blut. Eine Differenz von 1,0% im HbA1c-Wert war mit einem um 22% höheren Risiko assoziiert. HbA1c-Werte < 7,0% waren mit einem signifikant niedrigerem Risiko im

Verlauf verbunden [4]. Aus diesem Grunde stellt die sogenannte DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)-Studie, die von 1983-1993 vom National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK) mit 1441 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 initiiert wurde, einen Meilenstein für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes. Diese Studie hat gezeigt, dass eine im Mittel 6,5 Jahre dauernde intensivierete Insulintherapie im Vergleich zu einer konventionellen Therapie, die mit einem signifikanten Unterschied im HbA1c einherging, die Inzidenz und Progression mikrovaskulärer Folgeerkrankungen halbiert [5]. Nach einer mittleren Verlaufsbeobachtung von 17 Jahren an > 90% der initial eingeschlossenen Patienten war das kardiovaskuläre Risiko in der intensiviert behandelten Gruppe um signifikante 42% gesenkt, die Absenkung des HbA1c war hiermit signifikant assoziiert [6]. In der EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)-Studie wurden die Patienten mittlerweile über 30 Jahre weiterverfolgt. Zusammenfassend wird nach 30 Jahren festgestellt [7]:

- Die Hyperglykämie ist der primäre modifizierbare Mediator von Spätfolgen bei Typ-1-Diabetes.
- Eine normnahe Glukoseeinstellung reduziert Inzidenz und Progression mikrovaskulärer Spätfolgen, wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie.
- Eine intensivierete Diabetestherapie reduziert kardiovaskuläre Komplikationen bei Typ-1-Diabetes.
- Gewichtszunahme und Hypoglykämien sind unerwünschte Nebenwirkungen der Therapie.

Kürzlich ist das Konzept und die Bedeutung einer guten Blutzuckereinstellung in der DCCT/EDIC-Studie in Bezug auf kardiovaskuläre Komplikationen weiter untersucht und diskutiert worden [8,9]. Eine Mediations-Analyse und multivariable Modelle zeigen [9], dass die Qualität der Einstellung traditioneller Risikofaktoren nur ca. 50% des kardioprotektiven Effektes einer verbesserten Stoffwechseleinstellung ausmacht. HbA1c kann ein Indikator für Veränderungen andere Parameter sein, z.B. Lipide, Albuminurie etc., allerdings erklärt dies < 10% des Effektes. Daher verbleiben ca. 40% des protektiven Effektes für HbA1c bzw. erhöhter Glukosekonzentrationen per se. Diese können verschiedene zellbiologische Veränderungen bedingen und gehen mit erhöhten Stress-Signalen, Gerinnung, Inflammation, Fibrosierung, epigenetische Veränderungen etc. einher [8].

Dies bedeutet, dass aktuell das therapeutische Konzept weiter bestätigt wird, dass eine HbA1c-Senkung bei Patienten mit Typ-1-Diabetes zur Reduktion der Inzidenz und Progression mikro- und auch makrovaskulären Spät komplikationen klinisch relevant ist. Aktuelle Registerdaten aus Deutschland an 56.250 Menschen mit Typ-1-Diabetes zeigen allerdings, dass mehr als die Hälfte einen HbA1c > 7,5% haben [10].

Da Dapagliflozin, wie auch andere SGLT-2-Hemmer, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes effektiv und sicher den Blutzucker senken, das kardio-renale Risiko reduzieren, wobei der Wirkmechanismus unabhängig von endogenem oder exogenem Insulin ist [11,12], ist die Kombination bzw. zusätzliche Gabe von Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes und unzureichender Blutzuckereinstellung sowie Übergewicht eine interessante Perspektive, die auch bei Patienten mit Typ-1-Diabetes geprüft werden sollte.

Eine zentrale Frage ist hierbei: Kann Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes den Blutzucker effektiv sowie sicher weiter senken und reduziert es ggf. auch das Körpergewicht?

Wenn dies der Fall ist, wären langfristig mikro- und makrovaskulären Endpunktdaten wünschenswert. Analogieschlüsse von den Daten zur kardio-renalen Protektion bei Typ-2-Diabetes in Bezug auf erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes legen dies nahe, sind aber bei Patienten mit Typ-1-Diabetes nicht belegt.

### **Dapagliflozin bei erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes**

Zur Frage, ob Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes den Blutzucker effektiv sowie sicher weiter senken kann, wurden zwei klinische Studien durchgeführt, DEPICT-1 und DEPICT-2.

DEPICT-1 war eine doppelblinde, randomisierte, parallel-kontrollierte und multizentrische Studie, die bei Patienten mit Typ-1-Diabetes im Alter von 18-75 Jahre mit einem HbA1c  $\geq 7,7\%$  und  $\leq 11,0\%$  die Effekte von Dapagliflozin 5 mg (n=277) und 10 mg (n=296) im Vergleich zu Plazebo (n=260) untersucht hat [13]. Wichtig ist zu erwähnen, dass vor Randomisierung die Therapie-Strategie über einen Zeitraum von 8 Wochen optimiert wurde. Der primäre Endpunkt war die Senkung des HbA1c nach 24 Wochen. Der mittlere HbA1c-Wert zu Beginn der Studie war 8,53%. In der Woche 24 war der HbA1c-Wert in beiden Dapagliflozin-Gruppen signifikant niedriger als in der Plazebo-Gruppe, d.h. im Vergleich zu Plazebo kam es zu einer Senkung von 0,42% unter Dapagliflozin 5 mg und 0,45% unter 10 mg. Die Ereignisse von Hypoglykämien

inklusive sogenannter schwerer Unterzuckerungen waren in allen drei Gruppen vergleichbar. Eine adjudizierte definierte diabetische Ketoazidose trat in 4 Patienten (1%), unter 5 mg Dapagliflozin auf bei 5 Patienten (2%) unter 10 mg Dapagliflozin und bei drei Patienten (1%) in der Plazebo-Gruppe.

In der DEPICT-2-Studie wurden erwachsene Patienten mit Typ-1-Diabetes und einem HbA1c  $\geq 7,5\%$  und  $\leq 10,5\%$  untersucht [14]. Der primäre Endpunkt war die HbA1c-Senkung nach 24 Wochen im Vergleich zum Beginn der Studie. Dapagliflozin 5 mg (n=271) senkte den HbA1c-Wert im Mittel um 0,37% und 10 mg Dapagliflozin (n=270) um 0,49% im Vergleich zu Plazebo (n=272). Hierbei reduzierte sich auch die tägliche Gesamtdosis von Insulin im Mittel um 10,78% bei 5 mg Dapagliflozin und um 11,08% unter der 10 mg Dosierung. Das Körpergewicht nahm im Mittel um 3,21 % unter 5 mg und 3,74 % unter 10 mg Dapagliflozin ab. Zudem reduzierten sich die Schwankungen des Blutzuckers und der Anteil von Patienten mit Werten im sogenannten „Time-In-Range“ ( $> 70$  mg/dL bis  $\leq 180$  mg/dL) nahm signifikant zu. Die Zahl von Hypoglykämien war in den drei Gruppen vergleichbar. Definierte diabetische Ketoazidosen traten in 2,6% und 2,2% der Patienten mit 5 mg bzw 10 mg Dapagliflozin im Vergleich zu 0% in der Plazebogruppe auf.

Kürzlich wurden die gepoolten Analysen der kontinuierlichen Glukose-Messungen (CGM) beider Studien publiziert (n=1591 Patienten) [15]. Zu Beginn der Studie war der Prozentsatz der Werte über 24-Std. zwischen  $> 70$  mg/dL bis  $\leq 180$  mg/dL, der „Time-In-Range“, zwischen den drei Gruppen, d.h. 5 mg, 10 mg Dapagliflozin und Plazebo vergleichbar und stieg im Vergleich zu Plazebo um 6,48% (1,6 Stunden/Tag) in der Gruppe mit 5 mg und um 8,08% (1,9 Stunden/Tag) in der 10 mg Dapagliflozin-Gruppe an. Zum Zeitpunkt der 24.-Woche waren über 24 Std. die Amplituden von Glukose-Schwankungen und die mittleren und postprandialen Glukose-Werte unter einer zusätzlichen Behandlung mit Dapagliflozin verbessert. Der gewählte Zielbereich (Time-in-Range) entspricht den aktuellen nationalen und internationalen Empfehlungen [16,17]

### **Dossier des pU**

Das Dossier des pU (AstraZeneca GmbH) bezeichnet Dapagliflozin „als erstes zugelassenes orales Antidiabetikum (OAD) in der Behandlung des Typ-1-Diabetes somit eine wertvolle neue Therapieoption für Patienten mit einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>,

deren Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie bisher nicht zufriedenstellend eingestellt werden konnte“.

Als Datenbasis wurden die entsprechenden Patienten-Populationen in den beiden randomisierten und kontrollierten Studien DEPICT-1 und DEPICT-2 gewählt. In den Subgruppenanalysen gab es keine Fazit-relevanten Effektmodifikationen.

Zusammenfassend sieht der pU wegen der Senkung des HbA1c als Surrogatendpunkt für mikrovaskuläre Komplikationen, Reduktion der glykämischen Variabilität, Erhöhung der Zeit im Zielbereich (Time-In-Range) bei vergleichbarem Hypoglykämierisiko und relevanter Gewichtsabnahme, bei Beobachtung erhöhter Nebenwirkungsraten von Genitalinfektionen und Erkrankungen der Gastrointestinaltraktes einen **„Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“**.

### **Dossier- und Nutzen-Bewertung des IQWiG**

Das Ziel bzw. die Fragestellung, die das IQWiG beantworten sollte, war „...die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Ergänzung zu Insulin bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit einem Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.“ Der G-BA hat Humaninsulin und Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, welcher der pU gefolgt ist.

Die Bewertung wurde „...anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.“ Hierzu wurden die randomisiert kontrollierten Studien DEPICT-1 und DEPICT-2, siehe oben, herangezogen. Für die Nutzenbewertung wurden nur Patienten mit einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> analysiert, da dieses Kriterium bzw. diese Fokussierung auf diese Patienten-Population dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht. Dieses Kriterium lag bei 58% der Patienten in DEPICT-1 und 48% in DEPICT-2 vor.

Das IQWiG kommt zu der abschließenden Gesamt-Beurteilung, dass ein **„Zusatznutzen nicht belegt“** ist.

Diese Gesamt-Beurteilung basiert u.a. auf Gründen, die die Vergleichstherapie, Veränderung des HbA1c-Werts und eine erhöhte Rate von Nebenwirkungen, wie z.B. Genitalinfektionen, und diabetischer Ketoazidosen, betreffen, die wir im Folgenden diskutieren.

## **Diskussion der Nutzenbewertung**

Eine wesentliche Anmerkung des IQWiG ist: „Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.“ Hierzu wird insbesondere kritisch darauf eingegangen, dass bei „...Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation...im Studienprotokoll eine Reduktion der Insulindosis um 20% empfohlen“ worden ist. Hierdurch sei die Beurteilbarkeit zur Hypoglykämie-Sicherheit nicht beurteilbar, die Insulindosis im Plazebo-Arm unzureichend und der Effekt auf das HbA1c verzerrt.

Vor Gabe der Studienmedikation wurde entsprechend der Versorgungs-Situation in den acht vorhergehenden Wochen die Insulinbehandlung „optimiert“. Die Empfehlung zur Dosis-Reduktion von Insulin vor Beginn einer zusätzlichen Behandlung mit Dapagliflozin bei mit Insulin vorbehandelten Patienten entspricht der Fachinformation von Dapagliflozin. Da verständlicherweise auch das IQWiG bei allen Beurteilungen von Medikamenten großen Wert darauflegt, dass sich der Wortlaut der Fachinformation zur Medikamentengabe möglichst in den zu beurteilenden Studienprotokollen wiederfinden lässt, halten wir es im Gegensatz zum IQWiG für adäquat, dass dieses Vorgehen in den Studien berücksichtigt worden ist.

Da hierdurch die Insulindosis per Protokoll reduziert wird, kann die Hypoglykämie-Sicherheit nur unzureichend beurteilt werden und die Effekte auf das HbA1c sind potenziell verzerrt. Da Dapagliflozin als ein sogenannter SGLT-2-Hemmer keinen endogenen Hypoglykämie-verursachenden Wirkmechanismus hat, ist ein potenzielles Hypoglykämie-Risiko primär durch die begleitende Insulinbehandlung und nicht durch Dapagliflozin bedingt. In beiden Studien war die Häufigkeit von Hypoglykämien zwischen den drei Studienarmen (Dapagliflozin 5 mg, Dapagliflozin 10 mg und Plazebo) vergleichbar. Der Effekt auf das HbA1c war in beiden Studien signifikant und eine mögliche Verzerrung durch das o.a. Studienprotokoll führt eher zu einer geringeren, als überschätzten Wirkung auf das HbA1c, da die Insulindosis in allen Gruppen nicht fixiert und in den Dapagliflozin-Gruppen im Mittel sogar ca. 10% geringer als im Plazebo-Arm war.

Auf Grund der zusätzlichen signifikanten Unterschiede in den „Responder“-Analysen  $\text{HbA1c} \geq 0,5\%$  ergibt sich für das IQWiG für den Endpunkt HbA1c „ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich zu Insulin“. Wir begrüßen es sehr, dass HbA1c als ein „ausreichend valider Surrogatendpunkt für

mikrovaskuläre Folgekomplikationen“ bei Typ-1-Diabetes vom IQWiG eingeschätzt wird, siehe auch weiter oben unter „klinischer Hintergrund“.

Als „negative“ Effekte wurden eine erhöhte Inzidenz von Genitalinfektionen und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes unter der Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin gesehen sowie die Problematik eines potenziell erhöhten Risikos für diabetische Ketoazidosen (DKA) besprochen.

Eine erhöhte Inzidenz von meist Pilzinfektionen im Genitalbereich ist eine von der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes bekannte Nebenwirkung von SGLT-2-Hemmern, die leicht zu behandeln ist und daher klinisch als geringes Problem betrachtet wird. Die UEs bei gastrointestinalen Erkrankungen wird hier erstmals berichtet für SGLT-2-Hemmer, findet sich aber nicht in den Gesamt-Populationen beider DEPICT-Studien.

In Bezug auf die numerisch erhöhte Zahl diabetischer Ketoazidosen (DKA) unter einer Kombinationsbehandlung mit SGLT-2-Hemmern bei Patienten mit Typ-1-Diabetes besteht seitens des pU, der wissenschaftlichen Fachgesellschaften und der EMA sowie FDA eine fortwährende kritisch konstruktive Diskussion. Ziel ist es, die Anwendung auf eine Patienten-Population mit möglichst geringem DKA-Risiko einzugrenzen. Daher wurde das BMI-Kriterium seitens der EMA in die Zulassung mit aufgenommen. Zudem hat der pU diesbezüglich umfangreiches und sehr sorgfältig erstelltes Informationsmaterial für Arzt und Patient erstellt.

### **Schlussfolgerungen und Empfehlungen**

Die Gesamt-Betrachtung der Studienlage zur Kombinationsbehandlung von Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes, des „Medical Needs“, der Bewertung des IQWiG, welches einen Zusatznutzen in Bezug auf die HbA1c-Senkung anerkennt, kommen wir zu folgender klinischer Einschätzung:

- Die zusätzliche HbA1c-Senkung der Kombinationsbehandlung als anerkannter Surrogatparameter für Spätkomplikationen bei Typ-1-Diabetes veranlasst uns, die medizinische Indikation mit einem **„Hinweis für einen geringen Zusatznutzen“** anzuerkennen.
- Die Verordnung dieser Therapie sollte jedoch das erhöhte Risiko für DKAs berücksichtigen und sich daher **auf Diabetologen beschränken**. Dies sollte durch einen entsprechenden **Verordnungsausschluss** erzielt werden.

- Zudem halten wir eine **Befristung** für ca. 2 Jahre für sinnvoll, um dann die Datenlage neu zu beurteilen zu können.

Diese Empfehlung wird im Folgenden näher erläutert:

Durch eine Kombinationsbehandlung von Dapagliflozin mit Insulin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes kommt es zu einer signifikanten Reduktion des HbA1c sowie Verbesserung der Time-In-Range, Reduktion der Glukose-Schwankungen etc., bei vergleichbarem Hypoglykämie-Risiko sowie Reduktion der Insulindosis und des Gewichts.

Dies ist aus unserer klinischen Sicht nicht durch eine „Optimierung“ der Insulintherapie allein erreichbar. In Bezug auf die um ca. 10% geringere Insulindosis finden wir es erwähnenswert, dass eine kürzlich publizierte Analyse der DCCT/EDIC-Studie gezeigt hat, dass eine täglich höhere Insulin-Dosis von 0,1 U/kg KG, dies entspricht ca 10%, mit einem um 6% höheren kardiovaskulärem Risiko assoziiert ist [18].

Zu der möglichen Bedeutung der Gewichtsreduktion oder Vermeidung einer weiteren Zunahme ist anzumerken, dass in der DCCT/EDIC-Studie die Gruppe von Patienten mit intensivierter Insulintherapie, die unter Therapie deutlich an Gewicht zugenommen hatten, ein kardiovaskuläres Risiko aufwiesen, welches mit der konventionellen Gruppe vergleichbar war [19]. Das heißt, Gewichtsveränderungen unter einer Insulintherapie haben wahrscheinlich eine Bedeutung für die kardiovaskuläre Prognose bei erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes.

Die Ereignisrate von DKAs im deutschen DPV-Register mit 46.966 erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes mit einem mittleren Alter von 38,5 Jahren, einer mittleren Diabetes-Dauer von 13,6 Jahren und einem HbA1c von 7,7% lag bei 2,5 DKA-bezogenen Krankenhausaufnahmen pro 100 Patientenjahre [20]. Bei dieser Rate ist aber zu beachten, dass 58,3% der Patienten in größeren Diabetes-Zentren behandelt wurden. Um DKAs als potenzielle Nebenwirkung dieser Kombinationstherapie weitestgehend zu vermeiden, sollte daher diese Kombinationstherapie aus unserer Sicht von Ärzten durchgeführt werden, die regelmäßigen Umgang und Erfahrung in der diabetologischen Therapie dieser Patienten mit Typ-1-Diabetes und multiplen Insulin-Injektionen haben. Entsprechende internationale Empfehlungen zur Risiko-Minimierung einer DKA unter adjunktiver SGLT-Inhibitortherapie erscheinen in diesem Setting am besten umsetzbar [21].



Zusammenfassend empfehlen wir dem G-BA, einen „**Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**“ anzuerkennen. Gründe sind, dass eine bessere Kontrolle der Hyperglykämie ein anerkannter Surrogatendpunkt für mikrovaskuläre und auch kardiovaskulärer Komplikationen in der DCCT-Studie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist.

Das höhere Risiko für das Auftreten einer DKA in der zugelassenen Population sollte jedoch aus unserer Sicht diesmal nicht mit dem o.a. positiven Zusatznutzen „rechnerisch bilanziert“, sondern durch einen **Verordnungsausschluss** als Junktim mit der Bewertung gezielt reduziert werden. Das heißt, die Verordnung dieser Therapie gehört in die Hände von Ärzten, die mit einer intensivierten Insulintherapie vertraut sind, wie z.B. Internisten mit dem Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie, Allgemeinmediziner und andere Arztgruppen, die Diabetologe DDG sind oder eine diabetologisch äquivalente Zertifizierung, z.B. Zusatz-Weiterbildung Diabetologie der LÄKs, haben.

**Die Bewertung und der Verordnungsausschluss sollten zeitlich befristet werden,** bis weitere relevante Daten zur Sicherheit und Effektivität dieser Therapiestrategie national und international vorliegen.

## Literatur:

1. Haak T, Götz S, Fritsche A, Fuchtenbusch M et al. Therapie des Typ-1-Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel 2018; 13 (Suppl 2): S120-S130
2. Jacobs E., Rathmann W. Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. In: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019.
3. Lind M, Svensson A-M, Kosiborod M et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. N Engl J Med 2014; 371: 1972-1982
4. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N. et al. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. Circulation 2019; 139: 1900-1912.
5. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.
6. The Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353: 2643-2653.
7. Zinman B, Genuth S, and Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study: 30th Anniversary Presentations. Diabetes care 2014; 37: 8.
8. Riddle MC, Gerstein HC. The cardiovascular legacy of good glycemic control: clues about mediators from the DCCT/EDIC Study. Diabetes Care 2019; 42: 1159-1161.
9. Bebu I, Braffett BH, Orchard TJ et al. Mediation of the effect of glycemia on the risk of CVD outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC Study. Diabetes Care 2019; 42: 1284-1289.
10. van Mark G, Lanzinger S, Barion R et al. Patient and disease characteristics of adult patients with type 1 diabetes in Germany: an analysis of the DPV and DIVE databases. The Adv Endocrinol Metab 2019; 10: 1-15.
11. Wanner C, Marx N. SGLT-2 inhibitors: the future treatment of type 2 diabetes mellitus and other chronic diseases. Diabetologia 2018; 61: 2134-2139.
12. 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.
13. Dandona P, Mathieu C, Phillip M et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 864-876
  14. Mathieu C, Dandona P, Gillard P et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 24 week results from a randomised controlled trial. *Diabetes Care* 2018; 9: 1938-1946
  15. Mathieu C, Dandona P, Phillip M et al. Glucose variables in type 1 diabetes studies with dapagliflozin: pooled analysis of continuous glucose monitoring data from DEPICT-1 and DEPICT-2. *Diabetes Care* 2019; 6: 1081-1087
  16. Heinemann L, Deiss D, Siegmund T et al. Glukosemessung und –kontrolle bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2018; 13 (Suppl 2): S97-S119
  17. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM et al. Clinical targets for continous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019; 42: 1593-1603.
  18. Braffett BH, Dagogo-Jack S, Bebu I. et al. Association of insulin dose, cardiometabolic risk factors, and cardiovascular disease in type 1 diabetes during 30 years of follow-up in the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care* 2019; 42: 657-664.
  19. Purnell JQ, Braffett BH, Zinman B. et al. Impact of excessive weight gain on cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes Care* 2017; 40: 1756-1762.
  20. Kahlscheuer H, Seufert J, Lanzinger S et al. Event rats and risk factors fort he development of diabetic ketoacidosis in adult patients with type 1 diabetes: analysis from the DPV registry based on 49.966 patients. *Diabetes Care* 2019; 42: e34-e36.

21. Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care*. 2019; 42:1147-1154.

**Autoren** (in jeweils alphabetischer Reihenfolge)

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

**Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)**

Prof. Dr. Thomas Danne (Hannover)  
Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Tübingen)  
Prof. Dr. Thomas Haak (Bad Mergentheim)  
Prof. Dr. Monika Kellerer (Stuttgart)  
Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Aachen)  
Prof. Dr. Michael Roden (Düsseldorf)  
Prof. Dr. Jochen Seufert (Freiburg)

**Bundesverband der niedergelassenen Diabetologen (BVND)**

Dr. Gerhard Klausmann (Aschaffenburg)  
Dr. Hans-Martin Reuter (Jena)  
Dr. Nikolaus Scheper (Marl)

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

Prof. Dr. Thorsten Siegmund (München)  
Prof. Dr. Oliver Schnell (München)

**Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)**

Prof. Dr. Stefan Frantz (Würzburg)  
Prof. Dr. Tim Friede (Göttingen)  
Prof. Dr. Michael Lehrke (Aachen)  
Prof. Dr. Nikolaus Marx (Aachen)  
Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt)  
Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann (Göttingen)

**Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)**

Prof. Dr. Andreas Kribben (Essen)  
Prof. Dr. Kuhlmann (Berlin)  
Prof. Dr. Wanner (Würzburg)

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

Prof. em. Dr. Tilman Sauerbruch (Bonn)