

Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Dapagliflozin bei Niereninsuffizienz

Projektnummer IQWiG A21-109

IQWiG Bericht Nr. 1250 vom 29.11.2021

Einleitung und "Medizinischer Standard"

Hemmstoffe des "sodium glucose transporters" (SGLT) der Isoform 2 (SGLT2-Inhibitoren, Abkürzung SGLT2i) wie Dapagliflozin sind oral wirksame Arzneimittel, die über eine Hemmung des Natrium-Glukose-Transporters am proximalen Tubulus der Niere die Natrium- und Glukoseausscheidung steigern. Die Substanzklasse der SGLT2i wurde initial zur Therapie des Typ-2-Diabetes entwickelt, bei dem durch die spezifische SGLT2i-Wirkung die primär passiv glomerulär filtrierte Glukose im proximalen Tubulus nicht mehr vollständig rückresorbiert wird und zur gesteigerten renalen Ausscheidung von Glukose führt. Auch Natrium wird vermehrt ausgeschieden. Letzterer Effekt tritt nicht nur bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sondern auch bei Individuen ohne Stoffwechselerkrankungen auf. Bereits in den Zulassungsstudien für SGLT2i für die Diabetestherapie zeigte sich konsistent auch eine Blutdrucksenkung von ca. 2-4 mmHg systolisch, je nach Studie. Weitere Wirkmechanismen der SGLT2i (z.B. verbesserter Energiestoffwechsel im Gewebe) werden vermutet. 2015 und im Folgejahr wurde erstmals für den SGLT2i Empagliflozin in der prospektiv-randomisierten doppelblinden kardiovaskulären Sicherheitsstudie EMPA-REG OUTCOME gezeigt, dass bei kardiovaskulär vorerkrankten Menschen mit Typ-2-Diabetes der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE-3 als primärer Endpunkt sowie die sekundären Endpunkte Gesamtsterblichkeit, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Progression der chronischen Niereninsuffizienz und klinisch relevante Nierenereignisse (Verdoppelung des Serum-Kreatinins, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie) durch eine Behandlung mit Empagliflozin statistisch signifikant im Vergleich zu antidiabetischer Standardtherapie gesenkt werden können [1,2]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der DECLARE-TIMI 58-Studie mit Dapagliflozin, bei der im Unterschied zu der Studie EMPA-REG OUTCOME auch Studienteilnehmer ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung eingeschlossen waren [3]. Im CANVAS-Studienprogramm mit dem in Deutschland nicht erhältlichen SGLT2i Canagliflozin zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion des zusammengesetzten Nierenendpunktes aus anhaltender 40%iger Reduktion der eGFR, Nierenersatztherapie oder Tod wegen einer Nierenerkrankung [4]. In der CREDENCE-Studie führte eine



Behandlung mit Canagliflozin bei Studienteilnehmern mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (CKD) zu einer so deutlichen Reduktion des zusammengesetzten kombinierten primären Endpunktes aus "end-stage kidney disease" (d.h. Nierenersatztherapie, dauerhafte eGFR < 15 ml/min/1,73m²), Verdoppelung des Serum-Kreatinins, Tod durch renale Ursachen, dass die Studie aufgrund des Vorteils für die Verumgruppe mit Canagliflozin vorzeitig abgebrochen werden musste [5]. Beim SGLT2i Ertugliflozin zeigte sich in der VERTIS CV-Studie ein nicht signifikanter Trend zur Reduktion des zusammengesetzten kombinierten Nierenendpunkts bestehend aus Tod wegen Nierenerkrankung, Nierenersatztherapie oder Verdopplung des Serumkreatinins gegenüber dem Ausgangswert [6]. In einer präspezifizierten explorativen Analyse der VERTIS CV-Studie war der kardiale Nutzen in Patienten mit CKD besonders ausgeprägt [7].

Daher wurden mit großem medizinischem Interesse die Ergebnisse der DAPA-CKD-Studie erwartet, die erste klinische Endpunktstudie mit einem SGLT2i bei Menschen mit und ohne Typ-2-Diabetes, die primär zur Behandlung der CKD eingeschlossen wurden. Es wurden Teilnehmer mit CKD und einer eGFR von ≥ 25 bis ≤ 75 ml/min/1,73 m² und Albuminurie (Albumin-Kreatinin-Quotient [UACR]: ≥ 200 bis ≤ 5000 mg/g) eingeschlossen und der Effekt von Dapagliflozin auf einen primären kombinierten Endpunkt zur Niere untersucht, der aus anhaltender Reduzierung der eGFR um ≥ 50 %, Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD), kardiovaskulärem Tod und renalem Tod bestand. Die jetzt vorliegenden Daten ergaben eine "number needed to treat" (NNT) von 19, um ein Endpunktereignis zu verhindern, unabhängig davon, ob ein Diabetes vorlag oder nicht [8]. Auch diese Studie wurde vorzeitig beendet, da sich im Behandlungsarm mit Dapagliflozin ein klarer Vorteil gegenüber Standardtherapie im Vergleichsarm sowohl bei Patienten mit, als auch ohne Diabetes zeigte [8].

In den Leitlinien der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), European Society of Cardiology (ESC) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie haben die SGLT2i einen sehr hohen Stellenwert bei der Diabetesbehandlung, der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) und bei der Herzinsuffizienz [9-10].

Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patienten/Patientinnen zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz zugelassen (Anmerkung: dabei liegt mutmaßlich ein Übersetzungsfehler vor, da es in der englischsprachigen Version der EPAR-Product Information „chronic kidney disease“ und nicht „chronic renal insufficiency“ heißt [11,12]). Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit einer GFR <25 ml/min nicht empfohlen [13].

Zum Einsatz und Zusatznutzen von Dapagliflozin bei Herzinsuffizienz sei auf das entsprechende Nutzenbewertungsverfahren und den entsprechenden G-BA-Beschluss verwiesen [14].

Wesentliche Punkte der aktuellen Nutzenbewertung des IQWiG zu Dapagliflozin bei chronischer Niereninsuffizienz

Das IQWiG sollte eine Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz durchführen. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung den Einsatz von ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten (Angiotensin-Rezeptorblocker [ARB]) umfasste, sofern diese infrage kamen und nicht kontraindiziert oder unverträglich waren. ACE-Hemmer oder AT-1-Antagonisten (ARBs) waren somit (in der Therapiesituation der Zusatztherapie) in beiden Studienarmen einzusetzen. Gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie sollten sowohl Niereninsuffizienz wie auch Komorbiditäten entsprechend dem Stand der medizinischen Erkenntnisse optimal behandelt werden. Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass in den eingeschlossenen Studien die Vergleichstherapie nur mit Einschränkungen einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach, da im Dossier keine Daten vorlegt wurden, aus denen ersichtlich wird, ob und wie eine Therapie im Studienverlauf optimiert wurde.

Im Dossier des Herstellers von Dapagliflozin wurden vor allem die Daten der DAPA-CKD-Studie herangezogen [8]. Des Weiteren liefert das Dossier eine Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten (IPD) der Studie DAPA-CKD und der Teilpopulationen mit Niereninsuffizienz der Studien DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 [3,15]. Ergänzend enthält das Dossier eine weitere Metaanalyse mit den renalen Sicherheitsstudien DELIGHT, DERIVE und MB102029, welche jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Sowohl die Daten der Studie DECLARE-TIMI 58 wie auch der renalen Sicherheitsstudien wurden vom IQWiG für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht geeignet betrachtet, da in diesen Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht des IQWiG nicht hinreichend umgesetzt wurde.

Zusammenfassend kommt das IQWiG zu der Bewertung, dass es bei einer Therapie mit Dapagliflozin im Vergleich zu Standardtherapie bei Menschen mit chronischer Niereninsuffizienz und ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gibt. Die Aussage zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der Studie DAPA-CKD [8]. In der DAPA-CKD wurden Patientinnen und Patienten mit $eGFR \geq 25$ – ≤ 75 ml/min/1,73 m² und Albuminurie (UACR ≥ 200 – ≤ 5000 mg/g) eingeschlossen. Aus Sicht des IQWiG bleibt unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen. Nur 11 % der Patientinnen und Patienten zeigten eine Herzinsuffizienz bei Studieneinschluss. Bei Menschen mit chronischer Niereninsuffizienz mit zusätzlich symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität sieht das IQWiG lediglich einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und bezieht diese Bewertung auf die Analyse der Ergebnisse der CKD-



Teilpopulation der DAPA-HF-Studie [15]. Diesbezüglich stellt das IQWiG fest: " In der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF-Studie wurden Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und mit eGFR < 60 ml/min/1,73 m² unabhängig von einer Albuminurie eingeschlossen (Angaben zur UACR liegen in der Studie nicht vor). Es bleibt unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen."

Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG

Wir stimmen mit dem IQWiG überein, dass auf der Datenbasis der DAPA-CKD-Studie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Menschen mit chronischer Niereninsuffizienz für eine Therapie mit Dapagliflozin besteht. Das IQWiG sieht dieses Ausmaß eines möglichen Zusatznutzens jedoch nur bei einer Population, die eine eGFR ≥ 25 – ≤ 75 ml/min/1,73 m² und Albuminurie (UACR ≥ 200 – ≤ 5000 mg/g) aufweist.

Die Trennung des Ausmaßes eines möglichen Zusatznutzens, bei der nach IQWiG Beurteilung Menschen mit chronischer Niereninsuffizienz mit zusätzlich symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität lediglich einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Dapagliflozin hätten, teilen wir nicht. Wir sehen hier ebenfalls einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Population. Eine separate Beurteilung mit unterschiedlichem Ergebnis einer numerisch kleinen Population ist aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar, insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass es eine kardiovaskuläre Endpunktstudie zur Behandlung mit Dapagliflozin bei Menschen mit einer vorbestehenden chronischen Herzinsuffizienz gibt. Das IQWiG kommt vor allem methodenbedingt zu seiner Einschätzung.

Hier sehen wir die getrennte, aus einem Gesamtzusammenhang gelöste Betrachtung der Subpopulation der DAPA-HF-Studie mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ohne Angabe der gruppenspezifischen Albuminuriedaten als problematisch an. Es handelt sich hier um eine post-hoc Analyse von Teildaten einer Studie, die für die entsprechende Endpunktanalyse allenfalls hypothesengenerierend durchgeführt werden kann, aber in keiner Weise ähnlich valide Daten liefert, wie sie in einer entsprechenden hierfür direkt ausgelegten Studie erhoben werden könnten, da die DAPA-HF Studie in keiner Weise darauf ausgelegt war, den Zusatznutzen bei chronischer Niereninsuffizienz zu beurteilen. Auch das IQWiG konstatiert: "Die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF basiert daher vollständig auf dem Kriterium zur eGFR. Ob potenziell noch weitere Patientinnen und Patienten aus der Studie DAPA-HF zur Zielpopulation gehören ist somit unklar". Die so festgelegte Teilpopulation entspricht klinisch nicht einer gut definierten und charakterisierten Kohorte. Das IQWiG äußert zudem Einwände bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) in der DAPA-HF-Studie und äußert hierbei, dass die Teilnehmer im



Standardtherapiearm möglicherweise nicht ausreichend behandelt waren. Dieser Kritikpunkt wurde bereits in der gemeinsamen Stellungnahme der DGK, DDG und DGIM im Nutzenbewertungsverfahren für Dapagliflozin bei Herzinsuffizienz aufgegriffen und diskutiert. Die Fachgesellschaften haben hier klar dargelegt, dass die Behandlung im Standardtherapiearm optimiert war [14]. Der G-BA hat in seinem Beschluss für Menschen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt [14].

Aus unserer Sicht wäre es zur Beurteilung und Quantifizierung eines potentiellen Zusatznutzens in der Nutzenbewertung auch ausreichend gewesen, wenn der Hersteller in seinem Dossier hierfür fragestellungsorientiert alleinig die Daten der DAPA-CKD Studie zur Verfügung gestellt hätte und auf die zusätzliche Einreichung der DAPA-HF-Studie verzichtet hätte. Auch die Metaanalyse der renalen Sicherheitsstudien DELIGHT, DERIVE und MB102029 waren aus unserer Sicht für die Fragestellung verzichtbar, hier hat das IQWiG die Metaanalyse ja auch nicht in die Bewertung einbezogen.

Klinisch profitieren Menschen mit Typ-2-Diabetes, CKD, Herzinsuffizienz und den damit oft verbundenen Komorbiditäten arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und koronarer- bzw. peripherer makrovaskulärer oder mikrovaskulärer Erkrankung nach entsprechender Studienlage von einer Therapie mit einem SGLT2i. Für Dapagliflozin besteht aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für sowohl das Kollektiv der Patienten mit CKD als auch für das Kollektiv mit CKD und chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Die DAPA-CKD-Studie ist eine der größten klinischen Endpunktstudien in der Nephrologie. In 4304 Patienten wurde prospektiv eine relative Risikoreduktion in nur im Mittel 2,4 Jahren von 49% für den primären renalen Endpunkt beobachtet und eine Senkung der Sterblichkeit um 31% [8].

Die Fachgesellschaften DGfN, DGK, DDG und DGIM sehen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl bei CKD als auch bei CKD mit begleitender chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, zumal ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei chronischer Herzinsuffizienz bereits in einem kürzlichen Nutzenbewertungsverfahren festgestellt wurde. Aus Sicht der Fachgesellschaften gehört diese Therapie, entsprechend auch nephrologischer internationaler Leitlinien [9], in die Standardbehandlung von Patienten mit CKD und es ist klinisch nicht zu vertreten, diesen beträchtlichen Nutzen für diese multimorbiden und leidenden Menschen mit schlechter Prognose nicht anzuerkennen.



Literatur

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26378978.
2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27299675.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605608.
5. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30990260.
6. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, Dagogo-Jack S, McGuire DK, Pratley R, Shih WJ, Frederich R, Maldonado M, Pong A, Cannon CP; VERTIS CV Investigators. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia*. 2021 Jun;64(6):1256-1267. doi: 10.1007/s00125-021-05407-5. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33665685; PMCID: PMC8099851.
7. Cherney DZI, McGuire DK, Charbonnel B, Cosentino F, Pratley R, Dagogo-Jack S, Frederich R, Maldonado M, Liu J, Pong A, Liu CC, Cannon CP; VERTIS CV Investigators. Gradient of Risk and Associations With Cardiovascular Efficacy of Ertugliflozin by Measures of Kidney Function: Observations From VERTIS CV. *Circulation*. 2021 Feb 9;143(6):602-605. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051901. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33186063.



8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.

9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020 Oct;98(4S):S1-S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019. PMID: 32998798.

10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. PMID: 34447992.

11. European Medicines Agency (EMA). 25/10/2021 Forxiga - EMEA/H/C/002322 - II/0071 Product information. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga#product-information-section> (Zugriff zuletzt 20.12.2021)

12.11. European Medicines Agency (EMA). Forxiga: EPAR Product Information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf (Zugriff zuletzt 20.12.2021)

13. Fachinformation Dapagliflozin (Forxiga). <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023536> (Zugriff zuletzt 20.12.2021)

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). <https://www.g-ba.de/beschluesse/4846/> (Zugriff zuletzt 20.12.2021)

15. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.

Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Aachen)

Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Tübingen)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Prof. Dr. Jan-Christoph Galle (Lüdenscheid)

Dr. Anke Kulschewski (Oldenburg)

Prof. Dr. Lutz Renders (Vaterstetten)

Prof. Dr. David Czock (Heidelberg)

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

Prof. Dr. Nikolaus Marx (Aachen)

Prof. Dr. Ulrich Laufs (Leipzig)

Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt a.M.)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. Georg Ertl (Würzburg)

Prof. Dr. Tilman Sauerbruch (Bonn)