

## Änderungsvorschlag für die ICD-10-GM 2021

Dieses Formular ist urheberrechtlich geschützt und darf nur zur Einreichung eines Vorschlags heruntergeladen und genutzt werden. Eine Veröffentlichung z.B. auf Webseiten, in Internetforen oder vergleichbaren Medien ist nicht gestattet.

### Bearbeitungshinweise

1. Bitte füllen Sie für inhaltlich nicht zusammenhängende Vorschläge jeweils ein eigenes Formular aus.
2. Füllen Sie dieses Formular elektronisch aus. Die Formulare Daten werden elektronisch weiterverarbeitet, so dass nur **strukturell unveränderte digitale** Kopien im DOCX-Format angenommen werden.
3. Vergeben Sie einen Dateinamen gemäß unten stehendem Beispiel; verwenden Sie Kleinschrift ohne Umlaute und ß, ohne Leer- oder Sonderzeichen und ohne Unterstrich:  
*icd2021-kurzbezeichnungdesinhalts.docx*; *kurzbezeichnungdesinhalts* sollte nicht länger als 25 Zeichen sein. **Beispiel: icd2021-diabetesmellitus.docx**
4. Senden Sie Ihren Vorschlag ggf. zusammen mit Stellungnahmen der Fachverbände unter einem prägnanten Betreff als E-Mail-Anhang bis zum **29. Februar 2020** an **vorschlagsverfahren@dimdi.de**.
5. Der fristgerechte Eingang wird Ihnen per E-Mail bestätigt. Heben Sie diese **Eingangsbestätigung** bitte als Nachweis auf. Sollten Sie keine Eingangsbestätigung erhalten, wenden Sie sich umgehend an das Helpdesk Klassifikationen (0221 4724-524, [klassi@dimdi.de](mailto:klassi@dimdi.de)).

### Hinweise zum Vorschlagsverfahren

Änderungsvorschläge sollen **primär durch die inhaltlich zuständigen Fachverbände** eingebracht werden. Dies dient der fachlichen Beurteilung und Bündelung der Vorschläge, erleichtert die Identifikation relevanter Vorschläge und trägt so zur Beschleunigung der Bearbeitung bei.

Einzelpersonen und auch einreichende Fachverbände werden gebeten, ihre Vorschläge **vorab mit allen bzw. allen weiteren für den Vorschlag relevanten Fachverbänden** (Fachgesellschaften [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de), Verbände des Gesundheitswesens) abzustimmen. Für Vorschläge, die nicht mit den inhaltlich zuständigen Fachverbänden abgestimmt sind, leitet das DIMDI diesen Abstimmungsprozess ein. Kann die Abstimmung nicht während des laufenden Vorschlagsverfahrens abgeschlossen werden, so kann der Vorschlag nicht umgesetzt werden.

Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.

**Wir weisen ausdrücklich darauf hin**, dass Vorschläge nur im eigenen Namen oder mit ausdrücklicher Einwilligung der unter 1. genannten verantwortlichen Person eingereicht werden dürfen. Das DIMDI führt vor der Veröffentlichung keine inhaltliche Überprüfung der eingereichten Vorschläge durch. Für die Inhalte sind ausschließlich die Einreichenden verantwortlich. Bei Fragen oder Unstimmigkeiten bitten wir, sich direkt an die jeweiligen im Vorschlagsformular genannten Ansprechpersonen zu wenden.

### Einräumung der Nutzungsrechte

Mit Einsendung des Vorschlags räumen Sie dem DIMDI das Nutzungsrecht an dem eingereichten Vorschlag ein.

### Erklärung zum Datenschutz

Datenschutzrechtliche Hinweise zur Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten und zu Ihren Rechten finden Sie unter: [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de) – Datenschutzerklärung

**Wir bitten Sie, die Einräumung der Nutzungsrechte und die gemäß Datenschutzgesetzgebung erforderliche Einwilligung zur Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten zu bestätigen.**

**Pflichtangaben sind mit einem \* markiert.**

### 1. Verantwortlich für den Inhalt des Vorschlags

Organisation *	Deutsche Diabetes Gesellschaft
Offizielles Kürzel der Organisation (sofern vorhanden)	DDG
Internetadresse der Organisation (sofern vorhanden)	<a href="http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/home.htm">http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/home.htm</a>
Anrede (inkl. Titel) *	Herr Dr. med.
Name *	Siegel
Vorname *	Erhard
Straße *	Landhausstraße 26
PLZ *	69115
Ort *	Heidelberg
E-Mail *	<a href="mailto:e.siegel@st.josefkrankenhaus.de">e.siegel@st.josefkrankenhaus.de</a>
Telefon *	06221/526880

### Einräumung der Nutzungsrechte

- \* Ich als Verantwortliche/-r für diesen Vorschlag versichere, dass ich berechtigt bin, dem DIMDI die nachfolgend beschriebenen Nutzungsrechte an dem Vorschlag einzuräumen. Mit Einsendung des Vorschlags wird die folgende Erklärung akzeptiert:  
 „Gegenstand der Nutzungsrechteübertragung ist das Recht zur Bearbeitung und Veröffentlichung des Vorschlags im Rahmen der Weiterentwicklung der ICD-10-GM komplett oder in Teilen und damit Zugänglichmachung einer breiten Öffentlichkeit. Dies schließt sprachliche und inhaltliche Veränderungen ein. Dem DIMDI werden jeweils gesonderte, räumlich unbeschränkte und nicht ausschließliche Nutzungsrechte an dem Vorschlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfristen eingeräumt. Die Einräumung der Nutzungsrechte erfolgt unentgeltlich.“

### Einwilligung zur Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten

- \* Ich bin als Verantwortliche/-r für diesen Vorschlag damit einverstanden, dass der Vorschlag einschließlich meiner unter Punkt 1 genannten personenbezogenen Daten zum Zweck der Vorschlagsbearbeitung verarbeitet und ggf. an Dritte weitergegeben wird, die an der Bearbeitung des Vorschlags beteiligt sind (z.B. Selbstverwaltungspartner und Vertreter der Fachverbände sowie Organisationen oder Institutionen, die durch gesetzliche Regelungen mit der Qualitätssicherung im ambulanten und stationären Bereich beauftragt sind, Mitglieder der Arbeitsgruppe ICD und der Arbeitsgruppe OPS sowie ggf. weitere Experten). Ich kann meine Einwilligung jederzeit widerrufen.
- Ich bin als Verantwortliche/-r für diesen Vorschlag damit einverstanden, dass der Vorschlag **einschließlich** meiner unter Punkt 1 genannten personenbezogenen Daten auf den Internetseiten des DIMDI veröffentlicht wird. Ich kann meine Einwilligung jederzeit widerrufen.  
 Sollten Sie damit nicht einverstanden sein, wird Ihr Vorschlag ab Seite 4 veröffentlicht.

## 2. Ansprechpartner/-in (wenn nicht mit 1. identisch)

Organisation *	Inspiring-health GmbH
Offizielles Kürzel der Organisation (sofern vorhanden)	
Internetadresse der Organisation (sofern vorhanden)	www.inspiring-health.de
Anrede (inkl. Titel) *	Herr
Name *	Schenker
Vorname *	Mike
Straße *	Waldmeisterstraße 72
PLZ *	80935
Ort *	München
E-Mail *	Mike.Schenker@inspiring-health.de
Telefon *	0049-89-1890376-6

### Einwilligung zur Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten

- \* Ich bin als Ansprechpartner/-in für diesen Vorschlag damit einverstanden, dass der Vorschlag einschließlich meiner unter Punkt 2 genannten personenbezogenen Daten zum Zweck der Vorschlagsbearbeitung verarbeitet und ggf. an Dritte weitergegeben wird, die an der Bearbeitung des Vorschlags beteiligt sind (z.B. Selbstverwaltungspartner und Vertreter der Fachverbände sowie Organisationen oder Institutionen, die durch gesetzliche Regelungen mit der Qualitätssicherung im ambulanten und stationären Bereich beauftragt sind, Mitglieder der Arbeitsgruppe ICD und der Arbeitsgruppe OPS sowie ggf. weitere Experten). Ich kann meine Einwilligung jederzeit widerrufen.
- Ich bin als Ansprechpartner/-in für diesen Vorschlag damit einverstanden, dass der Vorschlag **einschließlich** meiner unter Punkt 2 genannten personenbezogenen Daten auf den Internetseiten des DIMDI veröffentlicht wird. Ich kann meine Einwilligung jederzeit widerrufen.  
Sollten Sie damit nicht einverstanden sein, wird der Vorschlag ab Seite 4 veröffentlicht.

**Bitte beachten Sie: Wenn Sie damit einverstanden sind, dass die Seiten 2 und 3 mitveröffentlicht werden, setzen Sie bitte das entsprechende Häkchen auf Seite 2 bzw. Seite 3. Sollten Sie nicht damit einverstanden sein, wird der Vorschlag ab Seite 4, also ab hier, veröffentlicht.**

**3. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlags (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) \***

KHK als Manifestation/Komplikation des Diabetes mellitu

**4. Mitwirkung der Fachverbände \***

(siehe **Hinweise** am Anfang des Formulars)

- Es liegen keine schriftlichen Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der Fachverbände vor.
- Dem DIMDI werden zusammen mit dem Vorschlag schriftliche Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der folgenden Fachverbände übersendet.

Bitte entsprechende Fachverbände auflisten:

Deutsche Diabetes Gesellschaft  
Bundesverband Klinischer Diabetes Einrichtungen (BVKD)

**5. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags \***

(ggf. inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Klassentitel, Inklusiva, Exklusiva, Hinweise und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

ICD Codes für Koronare Herzkrankheit (KHK) als Manifestation in der Tabelle 4. Stelle für E10-E14 aufnehmen

## 6. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags

- a. **Problembeschreibung** (inkl. Begründung von Vorschlägen, die primär 'klassifikatorisch' motiviert sind, z.B. inhaltliche oder strukturelle Vorschläge) \*

Bei Vorschlägen, die primär klassifikatorisch motiviert sind, sind grundsätzlich auch die Auswirkungen auf die Entgeltsysteme zu prüfen, wir bitten daher auch in diesen Fällen um Beantwortung der unter b genannten Fragen.

In ICD-10-GM 2021 Band 1 ist derzeit in der Tabelle der Manifestationen/Komplikationen des Diabetes mellitus von den atherosklerotischen - besser atherothrombotischen - Gefäßerkrankungen nur expressis verbis die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) unter der vierten Stelle „5 Mit peripheren vaskulären Komplikationen“ aufgeführt: „I79.2\* Periphere Angiopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten -Periphere diabetische Angiopathie“.

Die ebenfalls relevante atherosklerotischen Erkrankung des Herzens, die Koronare Herzkrankheit (KHK) jedoch nicht.

In ICD-10-GM 2021 Band 2 findet sich widersprüchlich zu Band 1 bei Diabetes mellitus Typ-1 und Typ-2 der Untereintrag:

Diabetes mellitus

– Typ 1 E10.90

– Typ 2 E11.90

mit

– – – AVK [Arterielle Verschlusskrankheit] E11.50† I79.2\*

Hier wird zu Recht die „Arterielle Verschlusskrankheit“ als allgemeine Manifestation/Komplikation genannt.

Es ist jedoch medizinisch-fachlich nicht nachvollziehbar, weshalb die verschiedenen Manifestationen /Komplikationen nur auf den Bereich der peripheren AVK (E11.50† I79.2\*) beschränkt wird.

Sowohl die KHK, als auch pAVK stellen massive Komplikationen/Manifestationen des Diabetes mellitus sowohl bei Typ 1, als auch Typ 2 dar.

Aus diesem Grund beantragen wir bei E10-E14.xx unter vierter Stelle „6 Mit sonstigen näherbezeichneten Komplikationen“ folgende Erkrankungen mit aufzunehmen:

I25\* Chronische ischämische Herzkrankheit

Der enge Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und koronaren Folgeerkrankungen wird eindrucksvoll im Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2020 der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe dargestellt:

Zugleich weisen die vorliegenden Kostendaten des DDG Kostenprojekts auf einen erheblichen Mehraufwand bei Diabetikern mit KHK hin.

Der genannten Publikation, dem Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2020, sind die folgenden Zitate der Autoren, Herrn Prof. Dr. Diethelm Tschöpe, Bernd Ringelstein und Wolfgang Motz entnommen:

Die koronare Herzerkrankung bei Diabetes mellitus als diabetische Kardiopathie führt zu massiven Herzscheidigungen.

Diabetes mellitus ist der Treiber von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, der die Prognose und Lebenszeit bestimmt (Tschöpe et al, S. 61).

Bei bestehender Koronarsklerose sind sowohl Hyper- als auch Hypoglykämien hohe Risikofaktoren für die Auslösung von Blutgerinnseln, die zum Infarkt (Atherothrombose) führen.

Der Zusammenhang von Herzinsuffizienz und Diabetes lässt sich erklären durch die metabolische Gesamtstörung mit Hyperglykämie und Insulinresistenz, die Verstärkung des Wechselspiels von Atherogenese mit Thrombogenese und die veränderte myokardiale Binnenstruktur mit Verlust von Flexibilität bei der Energiegewinnung im Herzen. Je weniger Glukose verstoffwechselt wird, umso höher ist die Inzidenz für Herzinsuffizienz. Je höher das HbA1c, desto schlechter ist die klinische Prognose.“ (Tschöpe et al, S. 62)

Eine manifeste KHK hat weitreichende Auswirkungen auf die Diabetes-Therapie. Orale Antidiabetika müssen sehr kritisch bzgl. Nutzen versus Risiken beurteilt, ggf. gewechselt und bei Kontraindikationen abgesetzt werden (z.B. Metformin, Glitazone). Ebenso ist die Insulin-Therapie kritisch zu prüfen und ggf. zu ändern. Nur durch eine frühzeitige normnahe Stoffwechseleinstellung lässt sich die schlechte kardiovaskuläre Prognose bzgl. Krankheitsverlauf und Mortalität positiv beeinflussen.

Um die Prognose bei Patienten mit KHK positiv beeinflussen zu können, ist ein komplett individualisierter Behandlungsansatz notwendig. Dabei kommt es auf ein stadiengerechtes Behandlungsmanagement der Risikofaktoren an, das sich von Primär-Prävention bis zur Tertiär-Prävention durchzieht. Wie im Deutschen Gesundheitsbericht – Diabetes 2020 nachgelesen werden kann, hat die Behandlung des Diabetes wesentlichen Einfluss auf das Outcome bei KHK. (Seite 65). Der enge Zusammenhang zwischen Diabetes und KHK kann als gesichert angesehen werden.

Zwischenzeitlich liegen 9 Studien vor (DECLARE, EMPAREG, HARMONY, LEADER, REWIND, SUSTAIN-6, CANVAS UND CANVAS-R, CREDENCE, DAPA-HF) die mehrere tausend Teilnehmer einschlossen und einen direkten Zusammenhang zwischen Diabetestherapie und verbesserten Outcome für kardiovaskuläre Ereignisse bezeugen. Kurzbeschreibungen der genannten Studien finden Sie im Literaturverzeichnis dieses Antrags.

Weshalb die KHK, trotz der nachgewiesenen engen Korrelation zum Diabetes im Gegensatz zur diabetischen Nephropathie, diabetischen Neuropathie, diabetischen Retinopathie, diabetischen Angiopathie nicht als solche im alphabetischen und systematischen ICD Verzeichnis aufgeführt wird ist unverständlich.

**b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant? \***

- Wie viele Fälle sind in den jeweiligen Fallgruppen ('aktuell' vs. 'neu') voraussichtlich betroffen?
- Wie groß ist der Kostenunterschied zwischen den aktuellen Fallgruppen und den neuen Fallgruppen (mit den vorgeschlagenen neuen Schlüsselnummern)?
- Mittels welcher Schlüsselnummernkombinationen (ICD/OPS) werden die im Vorschlag genannten Fallgruppen aktuell verschlüsselt?
- **Benennen Sie die maßgeblichen Kostenpositionen (inkl. ihres Betrags) zum ggf. geltend gemachten Behandlungsmehr- oder -minderaufwand. Stellen Sie diese auch gegenüber den bisher zur Verfügung stehenden ICD-/OPS-Schlüsselnummernkombinationen dar. Sollten Ihnen keine genauen Daten bekannt sein, bitten wir um eine plausible Schätzung.**

Der Vorschlag ist sehr relevant für die Weiterentwicklung des deutschen DRG Systems.

Die hohe Relevanz für die Weiterentwicklung des deutschen DRG Systems ergibt sich unter anderem aus den großen Fallzahlen für KHK und cAVK bei Diabetikern

Sobald die KHK und cAVK als Manifestation eines Diabetes mellitus gelistet sind, fließen die höheren Behandlungskosten in die spezifische DRG und ermöglichen realistische Kostenunterschiede in den Folgejahren zu ermitteln.

**c. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant? \***

(Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.)

Die externe Qualitätssicherung für Krankenhäuser soll eine Steigerung der Versorgungsqualität und Patientensicherheit fördern. Die entsprechenden Vorgaben finden sich im Krankenhausstrukturgesetz und schließen Qualitätszuschläge, aber auch -abschläge mit ein. Eine ausreichende Differenzierung zwischen koronaren Erkrankungen im Rahmen eines vorbestehenden Diabetes mellitus ermöglicht eine externe Qualitätssicherung aus Routinedaten und damit die Vermeidung zusätzlich zu erfassender Qualitätsparameter. Sie dient somit einer verbesserten Transparenz, aber auch als Grundlage für eine mögliche qualitätsorientierte Vergütung.

**d. Inwieweit ist der Vorschlag für andere Anwendungsbereiche der ICD-10-GM relevant? \***

Keine

**7. Sonstiges**

(z.B. Kommentare, Anregungen)

Literatur in diesem Antrag:

DAPA-HF

### Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

List of authors: John J.V. McMurray, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Silvio E. Inzucchi, M.D., Lars Køber, M.D., D.M.Sc., Mikhail N. Kosiborod, M.D., Felipe A. Martinez, M.D., Piotr Ponikowski, M.D., Ph.D., Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Inder S. Anand, M.D., Jan B elohl avek, M.D., Ph.D., Michael B ohm, M.D., Ph.D., Chern-En Chiang, M.D., Ph.D., Vijay K. Chopra, M.D., Rudolf A. de Boer, M.D., Ph.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Mirta Diez, M.D., Jaroslaw Drozdz, M.D., Ph.D., Andrej Duk at, M.D., Ph.D., Junbo Ge, M.D., Jonathan G. Howlett, M.D., Tzvetana Katova, M.D., Ph.D., Masafumi Kitakaze, M.D., Ph.D., Charlotta E.A. Ljungman, M.D., Ph.D., B ela Merkely, M.D., Ph.D., Jose C. Nicolau, M.D., Ph.D., Eileen O'Meara, M.D., Mark C. Petrie, M.B., Ch.B., Pham N. Vinh, M.D., Ph.D., Morten Schou, M.D., Ph.D., Sergey Tereshchenko, M.D., Ph.D., Subodh Verma, M.D., Ph.D., Claes Held, M.D., Ph.D., David L. DeMets, Ph.D., Kieran F. Docherty, M.B., Ch.B., Pardeep S. Jhund, M.B., Ch.B., Ph.D., Olof Bengtsson, Ph. Lic., Mikaela S jstrand, M.D., Ph.D., and Anna-Maria Langkilde, M.D., Ph.D. for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators\*

November 21, 2019; N Engl J Med 2019; 381:1995-2008; DOI: 10.1056/NEJMoa1911303

#### Background

In patients with type 2 diabetes, inhibitors of sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) reduce the risk of a first hospitalization for heart failure, possibly through glucose-independent mechanisms. More data are needed regarding the effects of SGLT2 inhibitors in patients with established heart failure and a reduced ejection fraction, regardless of the presence or absence of type 2 diabetes.

#### Methods

In this phase 3, placebo-controlled trial, we randomly assigned 4744 patients with New York Heart Association class II, III, or IV heart failure and an ejection fraction of 40% or less to receive either dapagliflozin (at a dose of 10 mg once daily) or placebo, in addition to recommended therapy. The primary outcome was a composite of worsening heart failure (hospitalization or an urgent visit resulting in intravenous therapy for heart failure) or cardiovascular death.

#### Results

Over a median of 18.2 months, the primary outcome occurred in 386 of 2373 patients (16.3%) in the dapagliflozin group and in 502 of 2371 patients (21.2%) in the placebo group (hazard ratio, 0.74; 95% confidence interval [CI], 0.65 to 0.85;  $P < 0.001$ ). A first worsening heart failure event occurred in 237 patients (10.0%) in the dapagliflozin group and in 326 patients (13.7%) in the placebo group (hazard ratio, 0.70; 95% CI, 0.59 to 0.83). Death from cardiovascular causes occurred in 227 patients (9.6%) in the dapagliflozin group and in 273 patients (11.5%) in the placebo group (hazard ratio, 0.82; 95% CI, 0.69 to 0.98); 276 patients (11.6%) and 329 patients (13.9%), respectively, died from any cause (hazard ratio, 0.83; 95% CI, 0.71 to 0.97). Findings in patients with diabetes were similar to those in patients without diabetes. The frequency of adverse events related to volume depletion, renal dysfunction, and hypoglycemia did not differ between treatment groups.

#### Conclusions

Among patients with heart failure and a reduced ejection fraction, the risk of worsening heart failure or death from cardiovascular causes was lower among those who received dapagliflozin than among those who received placebo, regardless of the presence or absence of diabetes. (Funded by AstraZeneca; DAPA-HF ClinicalTrials.gov number, NCT03036124)

#### DECLARE Studie

#### Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

List of authors.

Stephen D. Wiviott, M.D., Itamar Raz, M.D., Marc P. Bonaca, M.D., M.P.H., Ofri Mosenzon, M.D., Eri T. Kato, M.D., M.P.H., Ph.D., Avivit Cahn, M.D., Michael G. Silverman, M.D., M.P.H., Thomas A. Zelniker, M.D., Julia F. Kuder, M.A., Sabina A. Murphy, M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D.,



M.P.H., Lawrence A. Leiter, M.D., Darren K. McGuire, M.D., John P.H. Wilding, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Ingrid A.M. Gause-Nilsson, M.D., Ph.D., Martin Fredriksson, M.D., Ph.D., Peter A. Johansson, M.Sc., Anna-Maria Langkilde, M.D., Ph.D., and Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H. for the DECLARE–TIMI 58 Investigators\*

January 24, 2019 N Engl J Med 2019; 380:347-357 DOI: 10.1056/NEJMoa1812389

#### Background

The cardiovascular safety profile of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium–glucose cotransporter 2 that promotes glucosuria in patients with type 2 diabetes, is undefined.

#### Methods

We randomly assigned patients with type 2 diabetes who had or were at risk for atherosclerotic cardiovascular disease to receive either dapagliflozin or placebo. The primary safety outcome was a composite of major adverse cardiovascular events (MACE), defined as cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke. The primary efficacy outcomes were MACE and a composite of cardiovascular death or hospitalization for heart failure. Secondary efficacy outcomes were a renal composite ( $\geq 40\%$  decrease in estimated glomerular filtration rate to  $< 60$  ml per minute per  $1.73$  m<sup>2</sup> of body-surface area, new end-stage renal disease, or death from renal or cardiovascular causes) and death from any cause.

#### Results

We evaluated 17,160 patients, including 10,186 without atherosclerotic cardiovascular disease, who were followed for a median of 4.2 years. In the primary safety outcome analysis, dapagliflozin met the prespecified criterion for noninferiority to placebo with respect to MACE (upper boundary of the 95% confidence interval [CI],  $< 1.3$ ;  $P < 0.001$  for noninferiority). In the two primary efficacy analyses, dapagliflozin did not result in a lower rate of MACE (8.8% in the dapagliflozin group and 9.4% in the placebo group; hazard ratio, 0.93; 95% CI, 0.84 to 1.03;  $P = 0.17$ ) but did result in a lower rate of cardiovascular death or hospitalization for heart failure (4.9% vs. 5.8%; hazard ratio, 0.83; 95% CI, 0.73 to 0.95;  $P = 0.005$ ), which reflected a lower rate of hospitalization for heart failure (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.61 to 0.88); there was no between-group difference in cardiovascular death (hazard ratio, 0.98; 95% CI, 0.82 to 1.17). A renal event occurred in 4.3% in the dapagliflozin group and in 5.6% in the placebo group (hazard ratio, 0.76; 95% CI, 0.67 to 0.87), and death from any cause occurred in 6.2% and 6.6%, respectively (hazard ratio, 0.93; 95% CI, 0.82 to 1.04). Diabetic ketoacidosis was more common with dapagliflozin than with placebo (0.3% vs. 0.1%,  $P = 0.02$ ), as was the rate of genital infections that led to discontinuation of the regimen or that were considered to be serious adverse events (0.9% vs. 0.1%,  $P < 0.001$ ).

#### Conclusions

In patients with type 2 diabetes who had or were at risk for atherosclerotic cardiovascular disease, treatment with dapagliflozin did not result in a higher or lower rate of MACE than placebo but did result in a lower rate of cardiovascular death or hospitalization for heart failure, a finding that reflects a lower rate of hospitalization for heart failure. (Funded by AstraZeneca; DECLARE–TIMI 58 ClinicalTrials.gov number, NCT01730534)

#### EMPAREG Studie

##### Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

List of authors: Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

November 26, 2015 N Engl J Med 2015; 373:2117-2128 DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

#### Background

The effects of empagliflozin, an inhibitor of sodium–glucose cotransporter 2, in addition to standard care, on cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk are not known.

#### Methods

We randomly assigned patients to receive 10 mg or 25 mg of empagliflozin or placebo once daily. The primary composite outcome was death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke, as analyzed in the pooled empagliflozin group versus the placebo group. The key secondary composite outcome was the primary outcome plus hospitalization for unstable angina.

#### Results

A total of 7020 patients were treated (median observation time, 3.1 years). The primary outcome occurred in 490 of 4687 patients (10.5%) in the pooled empagliflozin group and in 282 of 2333 patients (12.1%) in the placebo group (hazard ratio in the empagliflozin group, 0.86; 95.02% confidence interval, 0.74 to 0.99;  $P=0.04$  for superiority). There were no significant between-group differences in the rates of myocardial infarction or stroke, but in the empagliflozin group there were significantly lower rates of death from cardiovascular causes (3.7%, vs. 5.9% in the placebo group; 38% relative risk reduction), hospitalization for heart failure (2.7% and 4.1%, respectively; 35% relative risk reduction), and death from any cause (5.7% and 8.3%, respectively; 32% relative risk reduction). There was no significant between-group difference in the key secondary outcome ( $P=0.08$  for superiority). Among patients receiving empagliflozin, there was an increased rate of genital infection but no increase in other adverse events.

#### Conclusions

Patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events who received empagliflozin, as compared with placebo, had a lower rate of the primary composite cardiovascular outcome and of death from any cause when the study drug was added to standard care. (Funded by Boehringer Ingelheim and Eli Lilly; EMPA-REG OUTCOME ClinicalTrials.gov number, NCT01131676)

#### HARMONY Studie

Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial

Author: Prof Adrian F Hernandez, MD; Jennifer B Green, MD; Salim Janmohamed, MB; Prof Ralph B D'Agostino Sr, PhD; Prof Christopher B Granger, MD; Nigel P Jones, MA; et al.

Published: October 02, 2018 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)

#### Background

Glucagon-like peptide 1 receptor agonists differ in chemical structure, duration of action, and in their effects on clinical outcomes. The cardiovascular effects of once-weekly albiglutide in type 2 diabetes are unknown. We aimed to determine the safety and efficacy of albiglutide in preventing cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke.

#### Methods

We did a double-blind, randomised, placebo-controlled trial in 610 sites across 28 countries. We randomly assigned patients aged 40 years and older with type 2 diabetes and cardiovascular disease (at a 1:1 ratio) to groups that either received a subcutaneous injection of albiglutide (30–50 mg, based on glycaemic response and tolerability) or of a matched volume of placebo once a week, in addition to their standard care. Investigators used an interactive voice or web response system to obtain treatment assignment, and

patients and all study investigators were masked to their treatment allocation. We hypothesised that albiglutide would be non-inferior to placebo for the primary outcome of the first occurrence of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke, which was assessed in the intention-to-treat population. If non-inferiority was confirmed by an upper limit of the 95% CI for a hazard ratio of less than 1.30, closed testing for superiority was prespecified. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02465515.

#### Findings

Patients were screened between July 1, 2015, and Nov 24, 2016. 10 793 patients were screened and 9463 participants were enrolled and randomly assigned to groups: 4731 patients were assigned to receive albiglutide and 4732 patients to receive placebo. On Nov 8, 2017, it was determined that 611 primary endpoints and a median follow-up of at least 1.5 years had accrued, and participants returned for a final visit and discontinuation from study treatment; the last patient visit was on March 12, 2018. These 9463 patients, the intention-to-treat population, were evaluated for a median duration of 1.6 years and were assessed for the primary outcome. The primary composite outcome occurred in 338 (7%) of 4731 patients at an incidence rate of 4.6 events per 100 person-years in the albiglutide group and in 428 (9%) of 4732 patients at an incidence rate of 5.9 events per 100 person-years in the placebo group (hazard ratio 0.78, 95% CI 0.68–0.90), which indicated that albiglutide was superior to placebo ( $p < 0.0001$  for non-inferiority;  $p = 0.0006$  for superiority). The incidence of acute pancreatitis (ten patients in the albiglutide group and seven patients in the placebo group), pancreatic cancer (six patients in the albiglutide group and five patients in the placebo group), medullary thyroid carcinoma (zero patients in both groups), and other serious adverse events did not differ between the two groups. There were three (<1%) deaths in the placebo group that were assessed by investigators, who were masked to study drug assignment, to be treatment-related and two (<1%) deaths in the albiglutide group.

#### Interpretation

In patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, albiglutide was superior to placebo with respect to major adverse cardiovascular events. Evidence-based glucagon-like peptide 1 receptor agonists should therefore be considered as part of a comprehensive strategy to reduce the risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes.

#### LEADER Studie

##### Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Authors: Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D., Michael A. Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D., Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D., William M. Steinberg, M.D., Mette Stockner, M.D., Bernard Zinman, M.D., Richard M. Bergenstal, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D. for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators\*

#### Background

The cardiovascular effect of liraglutide, a glucagon-like peptide 1 analogue, when added to standard care in patients with type 2 diabetes, remains unknown.

#### Methods

In this double-blind trial, we randomly assigned patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk to receive liraglutide or placebo. The primary composite outcome in the time-to-event analysis was the first occurrence of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. The primary hypothesis was that liraglutide would be noninferior to placebo with regard to the primary outcome, with a margin of 1.30 for the upper boundary of the 95% confidence interval of the hazard ratio. No adjustments for multiplicity were performed for the prespecified exploratory outcomes.

#### Results

A total of 9340 patients underwent randomization. The median follow-up was 3.8 years. The primary outcome occurred in significantly fewer patients in the liraglutide group (608 of 4668 patients [13.0%]) than

in the placebo group (694 of 4672 [14.9%]) (hazard ratio, 0.87; 95% confidence interval [CI], 0.78 to 0.97;  $P < 0.001$  for noninferiority;  $P = 0.01$  for superiority). Fewer patients died from cardiovascular causes in the liraglutide group (219 patients [4.7%]) than in the placebo group (278 [6.0%]) (hazard ratio, 0.78; 95% CI, 0.66 to 0.93;  $P = 0.007$ ). The rate of death from any cause was lower in the liraglutide group (381 patients [8.2%]) than in the placebo group (447 [9.6%]) (hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.74 to 0.97;  $P = 0.02$ ). The rates of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, and hospitalization for heart failure were nonsignificantly lower in the liraglutide group than in the placebo group. The most common adverse events leading to the discontinuation of liraglutide were gastrointestinal events. The incidence of pancreatitis was nonsignificantly lower in the liraglutide group than in the placebo group.

### Conclusions

In the time-to-event analysis, the rate of the first occurrence of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke among patients with type 2 diabetes mellitus was lower with liraglutide than with placebo. (Funded by Novo Nordisk and the National Institutes of Health; LEADER ClinicalTrials.gov number, NCT01179048)

### REWIND Studie

Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial

Author: Prof Hertzl C Gerstein, MD; Prof Helen M Colhoun, MD; Prof Gilles R Dagenais, MD; Rafael Diaz, MD; Mark Lakshmanan, MD; Prof Prem Pais, MD; et al.

Published: June 09, 2019 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)

### Background

Three different glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists reduce cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk with high glycated haemoglobin A 1c (HbA 1c) concentrations. We assessed the effect of the GLP-1 receptor agonist dulaglutide on major adverse cardiovascular events when added to the existing antihyperglycaemic regimens of individuals with type 2 diabetes with and without previous cardiovascular disease and a wide range of glycaemic control.

### Methods

This multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial was done at 371 sites in 24 countries. Men and women aged at least 50 years with type 2 diabetes who had either a previous cardiovascular event or cardiovascular risk factors were randomly assigned (1:1) to either weekly subcutaneous injection of dulaglutide (1.5 mg) or placebo. Randomisation was done by a computer-generated random code with stratification by site. All investigators and participants were masked to treatment assignment. Participants were followed up at least every 6 months for incident cardiovascular and other serious clinical outcomes. The primary outcome was the first occurrence of the composite endpoint of non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or death from cardiovascular causes (including unknown causes), which was assessed in the intention-to-treat population. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01394952.

### Findings

Between Aug 18, 2011, and Aug 14, 2013, 9901 participants (mean age 66.2 years [SD 6.5], median HbA 1c 7.2% [IQR 6.6–8.1], 4589 [46.3%] women) were enrolled and randomly assigned to receive dulaglutide ( $n = 4949$ ) or placebo ( $n = 4952$ ). During a median follow-up of 5.4 years (IQR 5.1–5.9), the primary composite outcome occurred in 594 (12.0%) participants at an incidence rate of 2.4 per 100 person-years in the dulaglutide group and in 663 (13.4%) participants at an incidence rate of 2.7 per 100 person-years in the placebo group (hazard ratio [HR] 0.88, 95% CI 0.79–0.99;  $p = 0.026$ ). All-cause mortality did not differ between groups (536 [10.8%] in the dulaglutide group vs 592 [12.0%] in the placebo group; HR 0.90, 95% CI 0.80–1.01;  $p = 0.067$ ). 2347 (47.4%) participants assigned to dulaglutide reported a gastrointestinal adverse event during follow-up compared with 1687 (34.1%) participants assigned to placebo ( $p < 0.0001$ ).

## Interpretation

Dulaglutide could be considered for the management of glycaemic control in middle-aged and older people with type 2 diabetes with either previous cardiovascular disease or cardiovascular risk factors.

## SUSTAIN-G Studie

### Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

#### List of authors.

Steven P. Marso, M.D., Stephen C. Bain, M.D., Agostino Consoli, M.D., Freddy G. Eliaschewitz, M.D., Esteban Jódar, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., M.S.C.S., Julio Rosenstock, M.D., Jochen Seufert, M.D., Ph.D., Mark L. Warren, M.D., Vincent Woo, M.D., Oluf Hansen, M.Sc., Anders G. Holst, M.D., Ph.D., Jonas Pettersson, M.D., Ph.D., and Tina Vilsbøll, M.D., D.M.Sc. for the SUSTAIN-6 Investigators\*

## Background

Regulatory guidance specifies the need to establish cardiovascular safety of new diabetes therapies in patients with type 2 diabetes in order to rule out excess cardiovascular risk. The cardiovascular effects of semaglutide, a glucagon-like peptide 1 analogue with an extended half-life of approximately 1 week, in type 2 diabetes are unknown.

## Methods

We randomly assigned 3297 patients with type 2 diabetes who were on a standard-care regimen to receive once-weekly semaglutide (0.5 mg or 1.0 mg) or placebo for 104 weeks. The primary composite outcome was the first occurrence of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. We hypothesized that semaglutide would be noninferior to placebo for the primary outcome. The noninferiority margin was 1.8 for the upper boundary of the 95% confidence interval of the hazard ratio.

## Results

At baseline, 2735 of the patients (83.0%) had established cardiovascular disease, chronic kidney disease, or both. The primary outcome occurred in 108 of 1648 patients (6.6%) in the semaglutide group and in 146 of 1649 patients (8.9%) in the placebo group (hazard ratio, 0.74; 95% confidence interval [CI], 0.58 to 0.95;  $P < 0.001$  for noninferiority). Nonfatal myocardial infarction occurred in 2.9% of the patients receiving semaglutide and in 3.9% of those receiving placebo (hazard ratio, 0.74; 95% CI, 0.51 to 1.08;  $P = 0.12$ ); nonfatal stroke occurred in 1.6% and 2.7%, respectively (hazard ratio, 0.61; 95% CI, 0.38 to 0.99;  $P = 0.04$ ). Rates of death from cardiovascular causes were similar in the two groups. Rates of new or worsening nephropathy were lower in the semaglutide group, but rates of retinopathy complications (vitreous hemorrhage, blindness, or conditions requiring treatment with an intravitreal agent or photocoagulation) were significantly higher (hazard ratio, 1.76; 95% CI, 1.11 to 2.78;  $P = 0.02$ ). Fewer serious adverse events occurred in the semaglutide group, although more patients discontinued treatment because of adverse events, mainly gastrointestinal.

## Conclusions

In patients with type 2 diabetes who were at high cardiovascular risk, the rate of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke was significantly lower among patients receiving semaglutide than among those receiving placebo, an outcome that confirmed the noninferiority of semaglutide. (Funded by Novo Nordisk; SUSTAIN-6 ClinicalTrials.gov number, NCT01720446)CANVAS UND CANVAS-R Studie

### Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

List of authors. Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Greg Fulcher, M.D., Ngozi Erondy, M.D., Ph.D., Wayne Shaw, D.S.L., Gordon Law, Ph.D., Mehul Desai, M.D., and David R. Matthews, D.Phil., B.M., B.Ch. for the CANVAS Program Collaborative Group\*

August 17, 2017 N Engl J Med 2017; 377:644-657, DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

#### Background

Canagliflozin is a sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor that reduces glycemia as well as blood pressure, body weight, and albuminuria in people with diabetes. We report the effects of treatment with canagliflozin on cardiovascular, renal, and safety outcomes.

#### Methods

The CANVAS Program integrated data from two trials involving a total of 10,142 participants with type 2 diabetes and high cardiovascular risk. Participants in each trial were randomly assigned to receive canagliflozin or placebo and were followed for a mean of 188.2 weeks. The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke.

#### Results

The mean age of the participants was 63.3 years, 35.8% were women, the mean duration of diabetes was 13.5 years, and 65.6% had a history of cardiovascular disease. The rate of the primary outcome was lower with canagliflozin than with placebo (occurring in 26.9 vs. 31.5 participants per 1000 patient-years; hazard ratio, 0.86; 95% confidence interval [CI], 0.75 to 0.97;  $P < 0.001$  for noninferiority;  $P = 0.02$  for superiority). Although on the basis of the prespecified hypothesis testing sequence the renal outcomes are not viewed as statistically significant, the results showed a possible benefit of canagliflozin with respect to the progression of albuminuria (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.67 to 0.79) and the composite outcome of a sustained 40% reduction in the estimated glomerular filtration rate, the need for renal-replacement therapy, or death from renal causes (hazard ratio, 0.60; 95% CI, 0.47 to 0.77). Adverse reactions were consistent with the previously reported risks associated with canagliflozin except for an increased risk of amputation (6.3 vs. 3.4 participants per 1000 patient-years; hazard ratio, 1.97; 95% CI, 1.41 to 2.75); amputations were primarily at the level of the toe or metatarsal.

#### Conclusions

In two trials involving patients with type 2 diabetes and an elevated risk of cardiovascular disease, patients treated with canagliflozin had a lower risk of cardiovascular events than those who received placebo but a greater risk of amputation, primarily at the level of the toe or metatarsal. (Funded by Janssen Research and Development; CANVAS and CANVAS-R ClinicalTrials.gov numbers, NCT01032629 and NCT01989754, respectively.)

#### CREDESCENCE Studie

### Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy

List of authors. Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Meg J. Jardine, M.B., B.S., Ph.D., Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Severine Bompont, B.Sc., Hidde J.L. Heerspink, Pharm.D., Ph.D., David M. Charytan, M.D., Robert Edwards, M.P.H., Rajiv Agarwal, M.D., George Bakris, M.D., Scott Bull, Pharm.D., Christopher P. Cannon, M.D., George Capuano, Ph.D., Pei-Ling Chu, Ph.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Tom Greene, Ph.D., Adeera Levin, M.D., Carol Pollock, M.B., B.S., Ph.D., David C. Wheeler, M.D., Yshai Yavin, M.B., Ch.B., Hong Zhang, M.D., Ph.D., Bernard Zinman, M.D., Gary Meininger, M.D., Barry M. Brenner, M.D., and Kenneth W. Mahaffey, M.D. for the CREDESCENCE Trial Investigators\*

June 13, 2019 N Engl J Med 2019; 380:2295-2306; DOI: 10.1056/NEJMoa1811744

#### Background

Type 2 diabetes mellitus is the leading cause of kidney failure worldwide, but few effective long-term treatments are available. In cardiovascular trials of inhibitors of sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2), exploratory results have suggested that such drugs may improve renal outcomes in patients with type 2 diabetes.

#### Methods

In this double-blind, randomized trial, we assigned patients with type 2 diabetes and albuminuric chronic kidney disease to receive canagliflozin, an oral SGLT2 inhibitor, at a dose of 100 mg daily or placebo. All the patients had an estimated glomerular filtration rate (GFR) of 30 to <90 ml per minute per 1.73 m<sup>2</sup> of body-surface area and albuminuria (ratio of albumin [mg] to creatinine [g], >300 to 5000) and were treated with renin–angiotensin system blockade. The primary outcome was a composite of end-stage kidney disease (dialysis, transplantation, or a sustained estimated GFR of <15 ml per minute per 1.73 m<sup>2</sup>), a doubling of the serum creatinine level, or death from renal or cardiovascular causes. Prespecified secondary outcomes were tested hierarchically.

#### Results

The trial was stopped early after a planned interim analysis on the recommendation of the data and safety monitoring committee. At that time, 4401 patients had undergone randomization, with a median follow-up of 2.62 years. The relative risk of the primary outcome was 30% lower in the canagliflozin group than in the placebo group, with event rates of 43.2 and 61.2 per 1000 patient-years, respectively (hazard ratio, 0.70; 95% confidence interval [CI], 0.59 to 0.82; P=0.00001). The relative risk of the renal-specific composite of end-stage kidney disease, a doubling of the creatinine level, or death from renal causes was lower by 34% (hazard ratio, 0.66; 95% CI, 0.53 to 0.81; P<0.001), and the relative risk of end-stage kidney disease was lower by 32% (hazard ratio, 0.68; 95% CI, 0.54 to 0.86; P=0.002). The canagliflozin group also had a lower risk of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke (hazard ratio, 0.80; 95% CI, 0.67 to 0.95; P=0.01) and hospitalization for heart failure (hazard ratio, 0.61; 95% CI, 0.47 to 0.80; P<0.001). There were no significant differences in rates of amputation or fracture.

#### Conclusions

In patients with type 2 diabetes and kidney disease, the risk of kidney failure and cardiovascular events was lower in the canagliflozin group than in the placebo group at a median follow-up of 2.62 years. (Funded by Janssen Research and Development; CREDENCE ClinicalTrials.gov number, NCT02065791)

Deutscher Gesundheitsbericht – Diabetes 2020 – ISSN 1614-824X