

Ergebnisbericht gemäß § 42b AMG

- Synopse -

Version 1.0, Datum 15.11.2021

Effect of Empagliflozin on Cardiac Output in Patients with Acute Heart Failure

Monozentrische, prospektive, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte, 2-armige
parallele, interventionelle, explorative Pilotstudie

EudraCT Nummer: 2017-002695-45

Vorlage-Nummer: 4042567

Kurztitel: EMPA Acute Heart Failure

Sponsor der klinischen Prüfung:

RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan
der Medizinischen Fakultät Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig

Prüfer:

Prof. Dr. med. Michael Lehrke
Klinik für Kardiologie (MK I), Uniklinik RWTH Aachen,
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,
Tel.: 0241/80 89301, Fax: 0241/80 82545

Autorin des Abschlussberichtes:

Dr. rer. nat. Maike Kortmann
Center for Translational & Clinical Research (CTC-A)
Uniklinik RWTH Aachen,
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,
Tel.: 0241/80 37910 , Fax: 0241/80 3380092

Prüfer

Prof. Dr. med. Michael Lehrke

Prüfzentrum

Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und
internistische Intensivmedizin Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2017-002695-45

Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor / Vertreter

RWTH Aachen, vertreten durch
den Dekan der Medizinischen
Fakultät
Univ. Prof. Dr. rer. nat. Stefan
Uhlig

Unterschrift

Ort, Datum

Prüfer

Prof. Dr. med. Michael Lehrke

Unterschrift

Ort, Datum

Autorin des Ergebnisberichtes

Dr. rer. nat. Maike Kortmann

Unterschrift

Ort, Datum

Prüfer

Prof. Dr. med. Michael Lehrke

Prüfzentrum

Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und
internistische Intensivmedizin Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2017-002695-45

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Jardiance®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Empagliflozin
Titel der Studie	Effect of Empagliflozin on Cardiac Output in Patients with Acute Heart Failure
Prüfer der klinischen Prüfung	Prof. Dr. med. Michael Lehrke (PI), Prof. Dr. med. Nikolaus Marx (PIS) Klinik für Kardiologie (MK I) Uniklinik RWTH Aachen
Studienzentrum/-zentren:	Uniklinik RWTH Aachen Klinik für Kardiologie (MK I) Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
Publikationen	Keine
Studienzeitraum	First-Patient-In: 18.06.2018 Last-Patient-Out: 22.05.2020 Die Studiendauer beträgt pro Patient 86 Tage Die Studie wurde am 11.06.2018 initiiert. Vom 25.05.2019-04.10.2019 erfolgte ein vorübergehender Rekrutierungsstopp auf Grund von vermehrten SUSAR-Meldungen. Die Wiederaufnahme der Studie erfolgte nach Empfehlung durch das DSMB der Studie und einem geänderten Protokoll (Ausschluss von Patienten mit schwerer Stenose oder Regurgitation der Aorten-, Pulmonal- oder Mitralklappe). Am 15.04.2020 wurde ein weiterer Rekrutierungsstopp auf Grund der Covid 19-Pandemie eingeführt. Am 29.10.2020 wurde die Studie bei dem bereits bestehenden Rekrutierungsstopp (bedingt durch die COVID-19-Pandemie) abgebrochen, da auf absehbare Zeit die Wiederaufnahme der Studie nicht mehr möglich war.
Phase der klinischen Prüfung	Phase II
Art des Vorhabens	Jardiance® (Wirkstoff: Empagliflozin) ist ein Medikament, das für die Behandlung des Typ-2-Diabetes entwickelt wurde. Der Wirkstoff hemmt einen Natrium-Zucker-Co-Transporter in der

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Jardiance®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Empagliflozin
	Niere, wodurch vermehrt Zucker mit dem Urin ausgeschieden wird, was gleichzeitig mit einer verstärkten Ausscheidung von Wasser einhergeht, das an den Zucker gebunden ist. In mehreren randomisierten Studien, führend der EMPA-REG OUTCOME Studie, konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Empagliflozin die Hospitalisierung auf Grund einer Herzinsuffizienz um 35 % reduziert und die Sterblichkeit durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen (kardiovaskulär) um 38 % senkt. Darüber hinaus weist Empagliflozin eine günstige Wirkung auf die Niere auf und führte in Studien im Vergleich zu Placebo um 39 % seltener zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Hieraus leitet sich die Frage ab, ob Empagliflozin vergleichbar günstige Wirkungen bei Patienten ohne Diabetes aufweist, ob hiervon Patienten mit einer Herzinsuffizienz profitieren und ob insbesondere Patienten in einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz, die mit Wassereinlagerungen und Luftnot einhergeht und häufig zu einer temporären Verschlechterung der Nierenfunktion führt, im besonderen Maße von einer Behandlung mit Empagliflozin profitieren.
Studienziele	In dieser Studie sollen Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz mit oder ohne Diabetes mellitus Typ 2 mit Empagliflozin oder Placebo behandelt werden. Angesichts der positiven Auswirkungen von Empagliflozin auf die Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung in der EMPA-REG OUTCOME-Studie erwarten wir einen ähnlichen positiven Effekt bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz. Die akut dekompensierte Herzinsuffizienz ist ein Zustand der hydropischen Dekompensation, der zu Dyspnoe und Stauungen führt und durch verschiedene Ätiologien von Herzerkrankungen verursacht werden kann. Die Rekompensation wird durch die Anwendung von harntreibenden Medikamenten und Flüssigkeitsrestriktion erreicht. Da Empagliflozin die Ausscheidung von Wasser

Prüfer

Prof. Dr. med. Michael Lehrke

Prüfzentrum

Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und
internistische Intensivmedizin Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2017-002695-45

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Jardiance®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Empagliflozin
	fördert und die Niere schont, gehen wir davon aus, dass sich dies günstig auf eine akut dekompensierte Herzinsuffizienz auswirkt.
Primärer Zielparameter	Wirkung von 10 mg Empagliflozin einmal täglich auf das Herzzeitvolumen im Vergleich zu Placebo zur Baseline sowie nach 6 Stunden, nach Tag 1, 3, 7 und 30 nach Behandlungsbeginn.
Sekundäre Zielparameter	Wirkung von 10 mg Empagliflozin einmal täglich im Vergleich zu Placebo auf Blutdruck, systemischen Gefäßwiderstand, Körpergewicht, Herzfrequenz/Herzfrequenzvariabilität, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz, Sauerstoffzufuhr (l/min), expiratorische Peak Flow Rate, subjektive Dyspnoe (visuelle Analogskala und 7-Punkte-Likert-Skala) und Diuretikabedarf/diuretisches Ansprechen sowie auf 24 h Urin-/Natrium-Ausscheidung, eGFR, Serumlevel von NT-proBNP, Glukose, HbA1c, Glucagon, Insulin, Cystatin C, Laktat, pH, HCO ₃ ⁻ , Biomarker der Erythropoese (u. a. Hämoglobin, Hämatokrit und Erythropoetin), Ketonkörper (total), β-Hydroxybutyrate, Aldosteron, freie Fettsäuren, Serumosmolarität und Nierenschädigungsparametern (NephroCheck®). Des Weiteren wurde die Wirkung von Empagliflozin auf die systolische und diastolische Herzfunktion mittels Echokardiographie untersucht. Zur Identifizierung neuer metabolischer Regulatoren, die Empagliflozin-abhängig sind, wird eine Proteom-/Mikrobiomanalyse im Serum durchgeführt.
Studiendesign	Monozentrische, prospektive, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte, 2-armige parallele, interventionelle, explorative Pilotstudie
Prüfmedikation / Behandlungsstrategie	Handelsname: Jardiance Wirksubstanz: Empagliflozin Dosis: 10 mg

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Jardiance®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Empagliflozin
	Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2 Art der Einnahme: oral (Filmtabletten) Chargennummer: B161001670 / 602402 B181000062 / 707204 B181003193 / 806950
Behandlungsdauer	30 Tage
Vergleichsbedingung/ -medikation	Placebo Handelsname: NA Wirksubstanz: NA Dosis: NA Anwendungsgebiet: NA Art der Einnahme: oral Chargennummer: B161000191 B171003535 B181002994
Gesamtzahl Patienten	Geplante Fallzahl: 50 (25 Patienten pro Arm) Gescreente Patienten: 24 Eingeschlossene und randomisierte Patienten: 19 Drop-outs: 7
Studienpopulation	Patienten mit akuter Herzinsuffizienz, mit oder ohne Diabetes mellitus Typ 2
Einschlusskriterien	1. Alter \geq 18 Jahre 2. Patienten mit akuter Herzinsuffizienz mit begleitenden Anzeichen oder Symptomen (Dyspnoe bei Belastung, Orthopnoe, paroxysmale Dyspnoe, peripheres Ödem, Röntgenaufnahme des Brustkorbs mit pulmonaler Stauung).

Prüfer

Prof. Dr. med. Michael Lehrke

Prüfzentrum

Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und
internistische Intensivmedizin Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2017-002695-45

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Jardiance®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Empagliflozin
	3. Serumspiegel von NT-proBNP ≥ 1000 pg/ml innerhalb von 48 Stunden der Einverständniserklärung 4. Schriftliche informierte Zustimmung vor der Studienteilnahme
Ausschlusskriterien	1. Typ 1 Diabetes 2. Teilnehmerinnen im gebärfähigen Alter ohne ausreichende Empfängnisverhütung 3. Schwangere oder stillende Frauen 4. Kardiogener Schock 5. Akutes Koronarsyndrom innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung 6. Geplanter oder kürzlich durchgeführter perkutaner oder chirurgischer Koronareingriff innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung 7. Anzeichen einer Ketoazidose und/oder eines hyperosmolaren hyperglykämischen Syndroms ($\text{pH} \leq 7,30$ und Glukose >14 mmol/l und $\text{HCO}_3^- \leq 18$ mmol/l) 8. Unkontrollierte aktive Infektion 9. Primäre Ursache der Dyspnoe durch nicht-kardiale, nicht-HF Ursachen wie akute oder chronische Atemwegserkrankungen 10. Koronare Herzkrankheit mit geplanter Revaskularisation innerhalb des Studienzeitraums 11. Niereninsuffizienz ($\text{GFR} < 20$ ml/min/1,73 m ²) 12. Bekannte hepatische Beeinträchtigung (nachgewiesen durch Gesamtbilirubin >3 mg/dl) oder Zirrhose in der Vorgeschichte mit Anzeichen einer portalen Hypertension (z. B. Vorhandensein von Ösophagusvarizen) 13. Unkontrollierte Schilddrüsenerkrankung 14. Unkontrollierte Endokrinopathien wie Morbus Basedow, Akromegalie, Cushings-Krankheit

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Jardiance®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Empagliflozin
	<p>15. Hypertensive Retinopathie oder Enzephalopathie</p> <p>16. Bariatrische Operation in den letzten 2 Jahren vor der Randomisierung</p> <p>17. Patienten, bei denen eine Studienteilnahme unter Berücksichtigung des klinischen Wohlbefindens durch den Studienleiter als nicht angemessen erachtet wird</p> <p>18. Der Proband ist geistig oder rechtlich entmündigt</p> <p>19. Der Prüfungsteilnehmer hat innerhalb von 30 Tagen vor Einschluss in diese Studie ein Prüfpräparat erhalten.</p> <p>20. Harnwegsinfektionen oder signifikante Bildung von Restharn in der Anamnese</p> <p>21. Patienten mit besonderem Risiko für eine Ketoazidose (Alkoholmissbrauch, Pankreatitis, Insulinmangel der Bauchspeicheldrüse aus jeglicher Ursache, Kalorienrestriktion usw.) oder Ketoazidose in der Vergangenheit</p> <p>22. Häufige hypoglykämische Ereignisse (nach Meinung des Prüfarztes)</p> <p>23. Intoleranz gegenüber Empagliflozin und Hilfsstoffen in Empagliflozin bzw. Placebo</p> <p>24. Patienten mit schwerer Stenose oder Regurgitation der Aorten-, Pulmonal- oder Mitralklappe</p>
<u>Kriterien zur Bewertung der Sicherheit</u>	<p>Erfassung von (S)AEs vom Studieneinschluss bis Studienende des Patienten (Screening, Baseline, Visite 6h, Tag 1, 3, 7, 30, 44 und 86)</p> <p>Von allen Probanden werden zudem regelmäßig Blutproben und Urinproben für die Analyse der Serumchemie, Hämatologie und Urinanalyse gesammelt (Screening, Baseline, Visite 6h, Tag 1, 3, 7 und 30, 44).</p>
<u>Kriterien zur Bewertung der Wirksamkeit</u>	s. primäre und sekundäre Zielparameter

Prüfer

Prof. Dr. med. Michael Lehrke

Prüfzentrum

Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und
internistische Intensivmedizin Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2017-002695-45

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Jardiance®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Empagliflozin
Statistische Methoden:	Aufgrund des hypothesengenerierenden Charakters der Studie wurden explorative Analysen der Studiendaten durchgeführt. Inferenzstatistiken, die im Verlauf der Analysen berechnet wurden, wurden nicht für multiples Testen angepasst und als explorativ betrachtet. Das statistische Modell, welches für die Fallzahlplanung herangezogen wurde, ist eine multivariate Varianzanalyse (ANOVA) und Varianzanalyse mit Messwiederholungen inklusive der Baselinemessung und einer treatment-by-time Interaktion als Kovariante, getestet durch Verwendung eines geeigneten F-Tests. Die zugrundeliegenden Tests scheinen einen Unterschied zwischen Empagliflozin- und Placebo-Behandlung zu enthüllen. Ein Signifikanzlevel von 5 % und eine Power von 80 % wurden für jeden Test gewählt.
Wesentliche Prüfplanänderungen:	<u>Amendment 01:</u> Änderung Ein-/Ausschlusskriterien, Änderung Sponsorvertreter (Prüfplan V03.1; BfArM Genehmigung am 25.06.2019) <u>Amendment 02:</u> Wiederaufnahme der Studie; Anpassung Ein-/Ausschlusskriterien, Verlängerung der Rekrutierungsdauer (Prüfplan V03.2; BfArM Genehmigung am 29.08.2019) <u>Amendment 03:</u> Wiederaufnahme der Studie, Verlängerung der Rekrutierungsdauer (Prüfplan V03.3; BfArM Genehmigung am 06.08.2020; Amendment wurde nicht am Zentrum implementiert, d. h. der 2. Rekrutierungsstopp wurde nicht aufgehoben und die Studie stattdessen vorzeitig abgebrochen).
<u>ZUSAMMENFASSUNG:</u> Sie Studie musste vorzeitig auf Grund der bestehenden COVID-Pandemie und den sich hieraus ergebenden Rekrutierungsproblemen abgebrochen werden. Die geplanten Endpunkte wurden in dem rekrutierten Kollektiv (n=19) explorativ ausgewertet.	

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Jardiance®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Empagliflozin

Die demographischen Daten der Patienten verteilen sich folgendermaßen:

Alter	Männlich	Weiblich	Gesamt
18 - 29	0	0	0
30 – 39	1	0	1
40 – 49	0	0	0
50 - 59	2	0	2
60 - 69	1	2	3
70 - 79	4	5	9
> 80	1	3	4
Gesamt	9	10	19

Wirksamkeitsergebnisse:

In Bezug auf den primären Endpunkt der Studie, das Herzzeitvolumen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 1).

Hinsichtlich der sekundären Endpunkte ergaben sich bezüglich Blutdruck, systemischen Gefäßwiderstand, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz und Körpergewicht keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 1), ebenso auch nicht in der von den Patienten subjektiv empfundenen Dyspnoe sowie dem Bedarf an oralen bzw. intravenösen Diuretika.

In der durchgeführten Serum- und Urinchemie führte die Behandlung mit Empagliflozin zu einer signifikanten Zunahme der Glukoseausscheidung, wohingegen sich Natriumausscheidung und Urinvolumen unverändert zeigten (Tabelle 1). Serumlevel von Glukose, Insulin und Serumosmolarität zeigten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, ebenso wie Marker der Erythropoese (Hämoglobin, Hämatokrit und Erythropoietin) (Tabelle 1).

Die erhobenen echokardiographischen Parameter erbrachten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 1).

Hinsichtlich der Nierenfunktion zeigte sich unter Empagliflozin kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die eGFR, jedoch ein signifikanter Anstieg von Cystatin C unmittelbar nach Behandlungsbeginn (nach 6 h). Aldosteron als Vertreter des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wies keine Veränderungen zwischen beiden Behandlungsgruppen auf, allerdings konnte gezeigt werden, dass es unter Empagliflozin bereits nach 3 Tagen zu einer signifikanten Abnahme von tubulären Nierenschädigungsparameter (Bestimmung mittels NephroCheck®) kam, die auch nach 7 Tagen bestehen blieb (Tabelle 1).

Prüfer

Prof. Dr. med. Michael Lehrke

Prüfzentrum

Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und
internistische Intensivmedizin Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2017-002695-45

Sponsor

**RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät,
Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433
Email: suhlig@ukaachen.de**

**Handelsname des
Arzneimittels**
Jardiance®
Wirkstoff/ Aktive Substanz
Empagliflozin

Das NT-proBNP als Herzinsuffizienzmarker präsentierte sich in beiden Gruppen stark heterogen, ohne dass ein Interventionseffekt in der Empagliflozin-Gruppe bestand (Tabelle 1).

Tabelle 1 Übersichtstabelle der analysierten Wirksamkeitsparameter

	Baseline (V2)		6 h (V3)			Tag 1 (V4)		
	Placebo	Empagliflozin	Placebo	Empagliflozin	p-Wert	Placebo	Empagliflozin	p-Wert
Herzzeitvolumen (CI) in Ruhe – l/min/m ²	2,4 ± 0,8	3,0 ± 1,0	2,5 ± 1,0	3,0 ± 0,6	0,70	2,6 ± 0,6	3,1 ± 0,6	0,22
Systemischer Gefäßwiderstand (SVRI) in Ruhe – dyn x s x m ² /cm ⁵	2588 ± 993	2735 ± 780	2197 ± 651	2077 ± 716	0,27	2806 ± 1084	2221 ± 658	0,30
Systolischer Blutdruck – mmHg	123 ± 23	138 ± 19	114 ± 21	143 ± 23	0,04	126 ± 23	126 ± 19	0,27
Diastolischer Blutdruck – mmHg	70 ± 11	74 ± 20	67 ± 11	77 ± 19	0,17	68 ± 13	69 ± 7	1,00
Herzfrequenz – Schläge pro min	82 ± 16	77 ± 12	81 ± 21	68 ± 16	0,20	78 ± 17	70 ± 13	0,36
AKIRisk Score (NephroCheck)	0,6 ± 0,7	0,9 ± 1,1	–	–	–	0,5 ± 1,1	0,6 ± 0,6	0,07
Sauerstoffsättigung – %	94 ± 2,6	95 ± 1,7	94 ± 3,1	95 ± 1,6	0,43	94 ± 3,4	95 ± 1,5	0,64
24-h-Glukoseausscheidung – mg/24h	76 ± 110	37 ± 15	–	–	–	43 ± 29	14565 ± 8663	0,001
24-h-Urinausscheidung – ml	1750 ± 1278	1215 ± 640	–	–	–	2037 ± 1386	2794 ± 2223	0,27
24-h-Natriumausscheidung – mmol/24h	143 ± 118	130 ± 92	–	–	–	245 ± 229	309 ± 311	0,78
eGFR – ml/min/1,73 m ²	56 ± 16	60 ± 20	54 ± 19	55 ± 19	0,50	55 ± 18	52 ± 17	0,17
Cystatin C – mg/l	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,3	1,7 ± 0,4	0,03	1,8 ± 0,8	1,7 ± 0,4	0,53
NT-proBNP – pg/ml	3435 ± 5256	3404 ± 3031	3398 ± 4578	3703 ± 3454	–	2635 ± 4062	2754 ± 2574	–
Glukose – mg/dl	100 ± 16	109 ± 26	117 ± 23	146 ± 53	0,28	102 ± 11	102 ± 33	0,26
HbA1c – %	5,8 ± 0,5	6,0 ± 0,6	5,8 ± 0,5	6,0 ± 0,5	–	5,7 ± 0,5	5,9 ± 0,6	–
Insulin – mU/l	10,5 ± 5,6	11,4 ± 9,1	51,9 ± 39,6	32,0 ± 28,2	0,11	14,8 ± 9,3	12,0 ± 10,1	0,78
Hämoglobin – g/dl	12 ± 2,3	12 ± 2,6	12 ± 2,4	12 ± 2,7	0,39	12 ± 2,3	12 ± 2,6	0,55
Hämatokrit – %	38 ± 5,2	37 ± 7,7	37 ± 6,3	37 ± 8,0	0,52	36 ± 5,8	36 ± 7,6	0,77
Erythropoetin – mU/ml	56 ± 56	44 ± 37	56 ± 62	41 ± 28	0,56	61 ± 72	42 ± 49	0,59
Aldosteron – pg/ml	122 ± 78	143 ± 121	126 ± 98	149 ± 123	0,81	145 ± 121	144 ± 129	0,38
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion – %	38 ± 10,6	34 ± 11	–	–	–	–	–	–
E/E'	16,75 ± 2,2	17,14 ± 6,59	–	–	–	–	–	–

†

	Tag 3 (V5)			Tag 7 (V6)			Tag 30 (V7)		
	Placebo	Empagliflozin	p-Wert	Placebo	Empagliflozin	p-Wert	Placebo	Empagliflozin	p-Wert
Herzzeitvolumen (CI) in Ruhe – l/min/m ²	2,8 ± 0,8	2,8 ± 0,7	0,71	2,5 ± 0,7	2,8 ± 0,6	0,68	2,7 ± 0,6	2,7 ± 0,5	0,57
Systemischer Gefäßwiderstand (SVRI) in Ruhe – dyn x s x m ² /cm ⁵	2093 ± 304	2211 ± 627	0,37	2121 ± 460	2256 ± 543	0,82	2186 ± 895	2824 ± 950	1,00
Systolischer Blutdruck – mmHg	112 ± 13	121 ± 17	0,32	116 ± 29	125 ± 17	0,77	122 ± 18	127 ± 19	0,83
Diastolischer Blutdruck – mmHg	67 ± 8	69 ± 12	0,73	61 ± 15	76 ± 17	0,08	73 ± 13	79 ± 14	0,99
Herzfrequenz – Schläge pro min	75 ± 15	71 ± 17	0,96	73 ± 16	63 ± 10	0,27	71 ± 9	70 ± 14	0,87
AKIRisk Score (NephroCheck)	1,0 ± 1,1	0,3 ± 0,2	0,02	2,5 ± 3,8	0,3 ± 0,2	0,003	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,21
Sauerstoffsättigung – %	95 ± 2,4	96 ± 1,9	0,79	95 ± 1,9	96 ± 1,1	0,17	96 ± 3,5	95 ± 3,3	0,67
24-h-Glukoseausscheidung – mg/24h	52 ± 69	15993 ± 18713	0,04	34 ± 32	13428 ± 10433	0,04	38 ± 14	8890 ± 10872	0,06
24-h-Urinausscheidung – ml	1650 ± 851	1936 ± 818	0,6	1720 ± 1579	1867 ± 792	0,84	1627 ± 902	1850 ± 884	0,51
24-h-Natriumausscheidung – mmol/24h	119 ± 69	190 ± 123	0,28	179 ± 205	166 ± 79	0,35	115 ± 105	206 ± 151	0,28
eGFR – ml/min/1,73 m ²	54 ± 12	51 ± 20	0,15	49 ± 8	53 ± 24	0,64	52 ± 14	50 ± 25	0,73
Cystatin C – mg/l	1,7 ± 0,4	1,8 ± 0,5	0,21	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,5	0,16	2,0 ± 0,6	1,9 ± 0,5	0,42
NT-proBNP – pg/ml	2622 ± 5028	1544 ± 2821	–	2202 ± 5807	2050 ± 3243	–	891 ± 3711	2728 ± 6095	–
Glukose – mg/dl	112 ± 18	119 ± 40	0,92	120 ± 34	111 ± 30	0,23	112 ± 15	98 ± 29	0,42
HbA1c – %	5,8 ± 0,6	6,0 ± 0,6	–	5,8 ± 0,6	6,0 ± 0,6	–	5,8 ± 0,9	6,0 ± 0,6	–
Insulin – mU/l	34,8 ± 42,1	21,5 ± 23,4	0,40	24,6 ± 24,2	12,0 ± 9,3	0,16	13,3 ± 13,8	7,4 ± 3,7	0,22
Hämoglobin – g/dl	11 ± 1,9	12 ± 2,2	0,71	10 ± 1,8	12 ± 2,5	0,64	12 ± 0,9	13 ± 3,1	0,27
Hämatokrit – %	36 ± 5,3	38 ± 6,0	0,74	33 ± 5,0	37 ± 6,6	0,58	37 ± 3,4	40 ± 8,2	0,20
Erythropoetin – mU/ml	59 ± 74	49 ± 77	0,96	43 ± 49	61 ± 89	0,20	59 ± 85	40 ± 53	0,70
Aldosteron – pg/ml	94 ± 61	147 ± 90	0,31	109 ± 63	137 ± 89	0,76	221 ± 246	180 ± 152	0,60
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion – %	–	–	–	–	–	–	39 ± 0,5	34 ± 13,6	0,68
E/E'	–	–	–	–	–	–	13,67 ± 4,73	12,75 ± 2,2	0,03

Sicherheitsergebnisse:

Prüfer

Prof. Dr. med. Michael Lehrke

Prüfzentrum

Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und
internistische Intensivmedizin Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2017-002695-45

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Jardiance®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Empagliflozin

Während der Studie kam es bei 2 eingeschlossenen Patienten auf Grund von vorbestehender, schwerer kardialer Grunderkrankung zu Todesfällen (Patient (001-RAND-0003 und 001-RAND-0013). Patient 001-RAND-0013 wurde unmittelbar entblindet und konnte dem Treatment-Arm mit Empagliflozin zugeordnet werden; nach ausführlicher Prüfung der Sachlage konnte jedoch kein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Empagliflozin und dem Versterben der Patientin festgestellt werden. Zwei weitere Patienten (001-RAND-0012 und 001-RAND-0014) wurden jeweils auf Grund eines SUSARs entblindet und konnten der Placebo-Gruppe zugeordnet werden.

Tabelle 2 Übersichtstabelle der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs)

Pat-ID	Arm	Geburtsjahr	Geschlecht	Event	Onset	End	Outcome	SAE-Spezifikation	Kausalität	SUSAR
001-RAND-0003	Placebo	1944	w	Prolongation of ongoing acute heart failure	30.07.2018	02.08.2018	Recovered	Requires / prolongs hospitalisation	nein	
001-RAND-0003		1944	w	Progressive Dyspnoe	10.08.2018	12.08.2018	Fatal (caused by other event)	Requires / prolongs hospitalisation	nein	
001-RAND-0003		1944	w	Sepsis	10.08.2018	12.08.2018	Fatal	Results in death	nein	
001-RAND-0006	Empagliflozin	1955	m	Acute decompensated heart failure	20.10.2018	26.10.2018	Recovered	Requires / prolongs hospitalisation	nein	
001-RAND-0006		1955	m	STEMI	29.11.2018	18.12.2018	Recovered	Immediately life-threatening	nein	
001-RAND-0007	Placebo	1935	m	Acute Heart Failure	12.11.2018	26.11.2018	Recovered with sequelae	Requires / prolongs hospitalisation	nein	
001-RAND-0007		1935	m	Pleural effusion right site	12.11.2018	26.11.2018	Recovered with sequelae	Requires / prolongs hospitalisation	nein	
001-RAND-0011	Empagliflozin	1945	m	recurring syncope	25.02.2019	28.02.2019	Recovered	Requires / prolongs hospitalisation	nein	
001-RAND-0012	Placebo	1936	w	Pneumococcal sepsis	15.03.2019	22.03.2019	Recovered	Requires / prolongs hospitalisation	ja	ja
001-RAND-0012		1936	w	Urogenitalsepsis due to E. coli	15.03.2019	22.03.2019	Recovered	Requires / prolongs hospitalisation	ja	
001-RAND-0013	Empagliflozin	1938	w	Cardiac decompensation	22.05.2019	27.05.2019	Fatal	Results in death	nein	
001-RAND-0013		1938	w	Aortic valve stenosis	22.05.2019	27.05.2019	Fatal (caused by other event)	Requires / prolongs hospitalisation	nein	
001-RAND-0013		1938	w	Anemia	20.05.2019	27.05.2019	Fatal (caused by other event)	Requires / prolongs hospitalisation	nein	
001-RAND-0013		1938	w	Hypoglycemia	24.05.2019	24.05.2019	Fatal (caused by other event)	Immediately life-threatening	ja	
001-RAND-0013		1938	w	Cardiac Arrest	24.05.2019	27.05.2019	Fatal (caused by other event)	Immediately life-threatening	nein	
001-RAND-0013		1938	w	signs of a pulmonary embolus	24.05.2019	27.05.2019	Fatal (caused by other event)	Requires / prolongs hospitalisation	nein	
001_RAND_0014	Placebo	1956	w	right heart failure	19.05.2019	11.06.2019	Recovered	Requires / prolongs hospitalisation	nein	
001_RAND_0014		1956	w	congestive hepatopathy	19.05.2019	28.05.2019	Recovered	Requires / prolongs hospitalisation	ja	ja
001_RAND_0014		1956	w	acute renal failure	19.05.2019	28.05.2019	Recovered	Requires / prolongs hospitalisation	ja	ja
001_RAND_0014		1956	w	Pseudomonas infection of lower leg	18.05.2019	11.06.2019	Recovered	Requires / prolongs hospitalisation	nein	
001_RAND_0016	Empagliflozin	1941	m	Acute decompensated heart failure	08.01.2020	16.01.2020	Recovered	Requires / prolongs hospitalisation	nein	

SCHLUSSFOLGERUNG:

Prüfer	Prüfzentrum	EudraCT
Prof. Dr. med. Michael Lehrke	Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin Uniklinik RWTH Aachen	2017-002695-45

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Jardiance®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Empagliflozin
<p>Empagliflozin führt in der akuten kardialen Dekompensation zu einer gesteigerten Glukoseausscheidung mit dem Urin. Dies ging in der vorliegenden explorativen Studie mit keiner Veränderung hämodynamischer oder echokardiographischer Parameter einher. Insbesondere bewirkte Empagliflozin jedoch eine signifikante Abnahme tubulärer Nierenschädigungsparameter im Urin, was für eine nephroprotektive Wirkung der SGLT2-Inhibition in der akuten kardialen Dekompensation spricht.</p>	

Anhang

Liste der Adverse Events

Adverse Event Line Listing

schwerwiegend	Intensität	Kausalität	Maßnahme	Ausgang
1 = ja 2 = nein	1 = leicht 2 = mäßig 3 = schwer	1 = sicher 2 = wahrscheinlich 3 = möglich 4 = unwahrscheinlich 5 = kein Zusammenhang	1 = keine 2 = Reduktion der Dosis 3 = Absetzen und erneute Applikation 4 = Studienabbruch 5 = Begleitbehandlung 6 = station. Behandlung	1 = Wiederherstellung 2 = in Besserung 3 = keine Veränderung 4 = wiederhergestellt mit dauerhaften Schäden 5 = nicht ausreichende Weiterverfolgung 6 = Tod (Datum)

Pat. - ID	Arm	Event	Beginn	Ende	schwerwiegend	Intensität	Kausalität	Maßnahme	Ausgang
0002	Placebo	Schwindel	26.06.2018	27.06.2018	2	1	5	4	1
0002	Placebo	Übelkeit	27.06.2018	27.06.2018	2	1	5	4	1
0002	Placebo	Bauchschmerzen	27.06.2018	27.06.2018	2	1	5	1	1
0002	Placebo	Periphere Ödeme	26.06.2018	27.06.2018	2	1	5	5	5
0001	Treatment	Erbrechen	18.07.2018	18.07.2018	2	1	5	1	1
0003	Placebo	Chronische Stauungsdermatitis	03.07.2018	12.08.2018	2	2	5	5	6
0003	Placebo	Basal links abgeschwächt	06.07.2018	10.07.2018	2	1	5	5	1
0003	Placebo	Verschlechterung der Dyspnoe	10.08.2018	12.08.2018	1	3	5	6	6
0003	Placebo	Sepsis	10.08.2018	12.08.2018	1	3	5	6	6
0004	Treatment	Basale Rasselgeräusche	25.07.2018	07.09.2018	2	1	5	1	1
0004	Treatment	Ödeme beidseits	25.07.2018	07.09.2018	2	1	5	1	1
0004	Treatment	Rückenschmerzen lumbal	28.07.2018	07.09.2018	2	1	5	1	1
0005	Treatment	Periphere Ödeme	06.09.2018	10.10.2018	2	1	5	1	1
0005	Treatment	Systolikum	10.09.2018	10.10.2018	2	1	5	1	3
0006	Treatment	Diskrete basale feuchte Rasselgeräusche	20.09.2018	23.10.2018	2	1	5	5	1
0006	Treatment	Arrhythmie	20.09.2018	14.12.2018	2	1	5	5	5
0006	Treatment	Bds deutliche Ödeme an Extremitäten	20.09.2018	14.12.2018	2	1	5	5	3
0006	Treatment	STEMI	28.11.2018	18.12.2018	1	2	5	6	1
0006	Treatment	Fissur li Fuß	23.09.2018	23.10.2018	2	1	5	5	2
0007	Placebo	Pergamenthaut	22.10.2018	16.01.2019	2	2	5	1	5
0007	Placebo	Hämatome	22.10.2018	23.10.2018	2	1	5	1	1
0007	Placebo	Basal abgeschwächte Atemgeräusche	22.10.2018	16.01.2019	2	2	5	5	5
0007	Placebo	Entfaltungsknistern	22.10.2018	22.10.2018	2	1	5	5	1
0007	Placebo	Systolikum	22.10.2018	21.11.2018	2	1	5	1	5
0007	Placebo	Verschlechterung der Herzinsuffizienz	12.11.2018	26.11.2018	1	2	5	6	1
0007	Placebo	Pleuraerguß rechts	12.11.2018	26.11.2018	1	2	5	6	1
0007	Placebo	Deutliche Lidschwellung	21.11.2018	16.01.2019	2	1	5	1	5
0008	Placebo	Bds basale Rasselgeräusche	15.11.2018	18.11.2018	2	2	5	5	1
0008	Placebo	Muskelschwäche bds bekannt	15.11.2018	08.02.2019	2	1	1	1	3
0008	Placebo	Periphere Ödeme bds	15.11.2018	08.02.2019	2	2	1	5	5
0009	Treatment	LSB	10.1.2019	11.01.2019	2	1	5	5	5

Prüfer

Prof. Dr. med. Michael Lehrke

Prüfzentrum

Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und
internistische Intensivmedizin Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2017-002695-45

Pat. - ID	Arm	Event	Beginn	Ende	schwerwiegend	Intensität	Kausalität	Maßnahme	Ausgang
0009	Treatment	Mikrohämaturie	11.01.2019	11.01.2019	2	1	5	5	5
0009	Treatment	Nagelpilz beide Füße	10.01.2019	11.01.2019	2	1	5	5	5
0009	Treatment	Kratzstelle li. Bein	10.01.2019	11.01.2019	2	1	5	1	1
0009	Treatment	Feuchte RG's bds. basal	10.01.2019	11.01.2019	2	2	5	5	5
0009	Treatment	Systolikum	10.01.2019	11.01.2019	2	2	5	1	1
0009	Treatment	Starke Skoliose	10.01.2019	11.01.2019	2	2	5	5	5
0009	Treatment	Dystrophie li. Fuß mit Kontraktur	10.01.2019	11.01.2019	2	2	5	5	5
0010	Placebo	Feuchte RG's basal bds.	16.01.2019	17.01.2019	2	2	5	5	1
0010	Placebo	Systolikum 2/6	16.01.2019	23.01.2019	2	2	5	1	1
0010	Placebo	Arthrose Finger und Zehen	16.01.2019	19.01.2019	2	2	5	5	1
0010	Placebo	Infektzeichen CRP erhöht	16.01.2019	23.01.2019	2	1	5	5	5
0010	Placebo	GFR bei 26,0ml/min/1.7 und Kreatinin bei 1,9 mg/dl	17.01.2019	18.01.2019	2	2	3	2	1
0011	Treatment	Orthostatische Synkope	25.01.2019	25.01.2019	2	2	3	1	1
0011	Treatment	Orthostatische Synkope	27.01.2019	27.01.2019	2	2	3	1	1
0010	Placebo	Erkältung	05.05.2019	15.02.2019	2	1	5	5	1
0011	Treatment	Rezidivierende Synkopen	25.02.2019	28.02.2019	1	3	5	6	1
0011	Treatment	Übermäßiger Durst	26.02.2019	23.04.2019	2	2	3	1	1
0011	Treatment	Verwirrtheit	26.02.2019	23.04.2019	2	2	5	5	1
0011	Treatment	Uhrglasnägel	24.01.2019	24.01.2019	2	2	5	5	1
0011	Treatment	Bds. Feuchte RG's basal, gedämpfte KS li. basal	24.01.2019	31.04.2019	2	2	5	5	5
0011	Treatment	Systolikum 2/6	24.01.2019	31.01.2019	2	2	5	5	1
0011	Treatment	Arrhythmisch	24.01.2019	31.01.2019	2	2	5	5	1
0011	Treatment	Ödeme	24.01.2019	22.04.2019	2	2	5	5	5
0012	Placebo	Nasen- und Zahnfleischbluten	26.02.2019	26.02.2019	2	1	5	1	1
0012	Placebo	Arrhythmisch	20.02.2019	26.03.2019	2	1	5	5	5
0012	Placebo	Varizen bds.	20.02.2019	26.03.2019	2	1	5	1	5
0012	Placebo	Basal leises Entfaltungsknistern	20.02.2019	27.02.2019	2	1	5	5	1
0012	Placebo	Pneumogene Sepsis	15.03.2019	22.03.2019	1	3	3	6	1
0012	Placebo	Urosepsis	15.03.2019	22.03.2019	1	3	3	6	1
0013	Treatment	Intermittierendes Nasenbluten	05.05.2019	11.05.2019	2	1	5	1	2
0013	Treatment	Teerstühle	05.05.2019	11.05.2019	2	2	5	1	2
0013	Treatment	Infekt unklarer Genese	04.05.2019	11.05.2019	2	2	5	5	2
0013	Treatment	Deutliche Ödeme	30.04.2019	07.05.2019	2	2	5	5	2
0014	Placebo	Verlängertes Expirium	14.05.2019	15.05.2019	2	2	5	5	2
0014	Placebo	Anasarka	14.05.2019	15.05.2019	2	2	5	5	2
0014	Placebo	Ödeme	14.05.2019	11.06.2019	2	2	5	5	2
0014	Placebo	Offene Stauungsblasen der Unterschenkel nicht infiziert	14.05.2019	11.06.2019	2	2	5	5	2
0014	Placebo	Pseudomonas Infektion	18.05.2019	11.06.2019	2	3	3	5	2
0014	Placebo	Akutes Rechtsherzversagen	19.05.2019	11.06.2019	1	3	5	5	5
0014	Placebo	Stauungshepatopathie	19.05.2019	28.05.2019	1	3	3	4	2

Prüfer

Prof. Dr. med. Michael Lehrke

Prüfzentrum

Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und
internistische Intensivmedizin Uniklinik RWTH Aachen

EudraCT

2017-002695-45

Pat. - ID	Arm	Event	Beginn	Ende	schwerwiegend	Intensität	Kausalität	Maßnahme	Ausgang
0014	Placebo	Akute Niereninsuffizienz	19.05.2019	28.05.2019	1	3	3	4	2
0015	Placebo	Mykose Bauchfalte und Brust	23.05.2019	05.07.2019	2	1	5	5	2
0015	Placebo	2/6 Systolikum über 5 ICR MC	23.05.2019	05.07.2019	2	1	5	5	3
0015	Placebo	Bds basal leichte RGs	23.05.2019	30.05.2019	2	1	5	5	1
0015	Placebo	Ödeme bds	23.05.2019	05.07.2019	2	2	5	5	2
0013	Treatment	Kardiale Dekomp.	22.05.2019	27.05.2019	1	2	5	5	6
0013	Treatment	Aortenklappenstenose	22.05.2019	27.05.2019	1	2	5	1	6
0013	Treatment	Anämie	22.05.2019	27.05.2019	1	2	5	1	6
0013	Treatment	Hypoglykämie	24.05.2019	24.05.2019	1	3	3	4	6
0013	Treatment	Reanimation bei Herzstillstand	24.05.2019	27.05.2019	1	3	3	6	6
0003	Placebo	Akutes chronisches Nierenversagen auf	31.07.2018	07.09.2018	1	2	5	5	2
0006	Treatment	Akute dekompensierte Herzinsuffizienz	20.10.2018	26.10.2018	1	1	5	5	1
0013	Treatment	pulmonare Embolisationen	24.05.2019	27.05.2019	1	2	3	5	6
0008	Placebo	Systolikum	22.11.2018	08.02.2019	2	2	5	5	5
0011	Treatment	Basal betontes Entfaltungsknistern	31.01.2019	22.04.2019	2	1	5	5	5
0015	Placebo	Rez. Synkopen/Schwindel	25.06.2019	16.08.2019	2	1	5	5	5
0015	Placebo	Schwindel mit Sturz	12.08.2019	16.08.2019	2	2	5	1	1
0016	Treatment	Basal abgeschwächtes Atemgeräusch li>re	29.10.2019	31.10.2019	2	2	5	6	1
0016	Treatment	NephroCheck	29.10.2019	29.10.2019	2	1	4	1	1
0016	Treatment	Ketostix +/-	29.10.2019	29.10.2019	2	1	5	1	1
0017	Treatment	Periphere Ödeme	26.11.2019	02.12.2019	2	2	5	6	2
0017	Treatment	Deutliche periphere Ödeme	26.11.2019	26.11.2019	2	2	5	6	2
0017	Treatment	Leichte periphere Ödeme	27.11.2019	02.12.2019	2	1	5	6	1
0016	Treatment	CRT Implant.	06.11.2019	06.1.2019	2	2	5	1	1
0016	Treatment	Akut dekomp. Herzinsuff.	08.01.2020	16.01.2020	1	2	5	6	1
0018	Treatment	Basal abgeschwächte AG	14.02.2020	20.02.2020	2	2	5	6	1
0018	Treatment	Deutliche periphere Ödeme	14.02.2020	14.02.2020	2	2	5	6	1
0018	Treatment	Kreatinin erhöht	17.02.2020	20.02.2020	2	2	3	6	2
0019	Placebo	Anasarka	26.02.2020	26.02.2020	2	2	5	6	1
0019	Placebo	Deutliche periphere Ödeme	27.02.2020	23.03.2020	2	2	5	6	2
0019	Placebo	Kreatinin erhöht	04.03.2020	09.03.2020	2	2	3	6	2
0018	Treatment	Leichte Ödeme	13.03.2020	31.03.2020	2	1	5	5	1
0019	Placebo	Leichte periphere Ödeme	23.03.2020	22.05.2020	2	1	5	6	2
0019	Placebo	Cardioversion bei VHF	17.03.2020	17.03.2020	2	2	5	5	1
0019	Placebo	hochgrad. Pulmonalklappeninsuffizienz	18.03.2020	22.05.2020	2	3	5	5	5
0018	Treatment	Cold	13.03.2020	31.03.2020	2	1	2	1	1
0018	Treatment	slight oedema both legs	13.03.2020	21.03.2020	2	1	5	5	1
0018	Treatment	Leichte Ödeme	15.02.2020	20.02.2020	2	1	5	5	1

Prüfer	Prüfzentrum	EudraCT
Prof. Dr. med. Michael Lehrke	Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin Uniklinik RWTH Aachen	2017-002695-45
