

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§ 35a SGB V**

Vorgang: 2014-05-01-D-109 Insulin degludec

Stand: Juli 2014

Inhalt

Teil 1: Diabetes mellitus Typ 2	3
Teil 1: Diabetes mellitus Typ 2.....	4
Indikation für die Recherche bei Insulin degludec:	4
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	4
Systematische Recherche:	12
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	14
Cochrane Reviews	25
Systematische Reviews.....	34
Leitlinien	56
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	67
Literatur:	69
Teil 2: Diabetes mellitus Typ 1	76
Indikation für die Recherche bei Insulin Degludec:.....	76
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	76
Systematische Recherche:	76
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	78
Cochrane Reviews	82
Systematische Reviews.....	84
Leitlinien	98
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	105
Literatur:	108
 Teil 2: Diabetes mellitus Typ 1	76
Indikation für die Recherche bei Insulin degludec:	76
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	76
Systematische Recherche:	76
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	78
Cochrane Reviews	82

Systematische Reviews.....	84
Leitlinien.....	98
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	105
Literatur:	108

Teil 1: Diabetes mellitus Typ 2

Indikation für die Recherche bei Insulin degludec:

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen (Diabetes mellitus Typ 2)

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s.S. 7: „Übersicht zVT, Tabelle II.
Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Sulfonylharnstoffe (SH)

Metformin

Gliptine
Nateglinid
Inkretinmimetika
Acarbose
SGLT-2-Inhibitoren
(Diabetes mellitus Typ 2)

Insulin (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2)

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Bestehende Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin (AM-RL, Anlage IV), Disease-Management-Programme (DMP) – Diabetes mellitus Typ 2:
- Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 7.12.2010 zu einem Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren (siehe auch Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	Vergleichstherapie): Metformin, SH zu bevorzugende Therapiestrategien Insulin, wenn angezeigt - Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: - o Linagliptin vom 21. Februar 2013 sowie Linagliptin (neues Anwendungsgebiet) vom 16. Mai 2013 - o Saxagliptin/Metformin vom 2. Mai 2013 sowie Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) vom 1. Oktober 2013 - o Dapagliflozin vom 6. Juni 2013 - o Lixisenatid vom 5. September 2013 - o Sitagliptin sowie Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 - o Saxagliptin vom 1. Oktober 2013 - o Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 - Verordnungsausschluss der Glitazone- AM-RL, Anlage III - Verordnungseinschränkungen schnell wirkende/lang wirkende Insulinanaloga - AM-RL, Anlage III - Festbetrag SH „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“ Gruppe 1 Stufe 2 - Festbetrag Metformin, Stufe 1 - Festbetrag Humaninsulin – „Insuline“, Gruppe 2 Stufe 2
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	<i>nicht angezeigt</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Insulin degludec A10AE06 Tresiba®	Insulin degludec ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus.
Biguanide	
Metformin A10BA02	Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann Metformin in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
Sulfonylharnstoffe	
Glibenclamid A10BB01	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen, wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Glibenclamid kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.
Glimepirid A10BB12	Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen.
Gliquidon A10BB08	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ II), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin.
Gliclazid A10BB09	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ 2) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität u. Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen.

Gliptine (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren)

Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

	Als Monotherapie	In Kombination mit					
Sitagliptin A10BH01 z.B. Januvia®/Janumet®	bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	Metformin, wenn Ernährung und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen.	einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	einem Thiazolidindion, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem Thiazolidindion und Metformin, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Insulin, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Saxagliptin A10BH03 Onglyza®/ Komboglyze®	bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend	Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht	Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.		Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

			kontrolliert.	ausreichend kontrolliert.			
Inkretinmimetika							
	Als Monotherapie	In Kombination mit					
Exenatid A10BX04 Byetta®/Bydureon®		Byetta® / Bydureon® ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in Kombination mit - Metformin - Sulfonylharnstoffen - Thiazolidindionen - Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat - Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.					
Liraglutid A10BX07 Victoza®		Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen: In Kombination mit: – Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; In Kombination mit: – Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika.					
Glinide							
Nateglinid A10BX03 z.B. Starlix®		Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.					
Repaglinid A10BX02	Diabetes mellitus Typ 2, wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 auch in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann. Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu						

	reduzieren.
Glitazone (Thiazolidindione)	Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie
Alpha-Glukosidaseinhibitoren	
z.B. Acarbose A10BF01	Diabetes mellitus Typ 2 wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde, auch in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Insulin.
Insulin	
z.B. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.
Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)	
Dapagliflozin A10BX09 Forxiga®/Xigduo®	Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als: <u>Monotherapie</u> Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. <u>Add-on-Kombinationstherapie</u> In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen). Xigduo® ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: • bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird • in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen) • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.
Canagliflozin A10BX11 Invokana®	Invokana wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als: - Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird.

	- Kombinationstherapie mit anderen Blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).
--	--

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „*Diabetes Mellitus Typ 2*“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.01.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC, NICE and Clinical Evidence. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 849 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 127 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 64 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	glucagon-like peptide 1
HbA1c	glycosylated haemoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
TRIP	Turn Research into Practice Database

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2010 [14] Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Siehe auch: IQWiG, 2008 [35] Abschlussbericht (Auftrag A05-05A): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWiG im Jahr 2008. → Verordnungsausschluss der Glitazone: „Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.“
IQWiG, 2009 [34] Abschlussbericht (Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Nutzenbewertung der Glinide durch das IQWiG ergab: Keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die Glinide <u>Gründe:</u> Es lagen zu vorab definierten Zielgrößen keine relevanten Studien vor und unzureichende Datenlage. Kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen (Vergleichsstudien gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoffen) vorhanden.
G-BA, 2010 [11,18] Beschluss und tragende Gründe: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Ausgeschlossen nach Anlage III sind Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen: - Nateglinid - Repaglinid Ausgenommen ist die Behandlung von nieren-insuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.“
G-BA, 2008 [10] Beschluss: Änderung	Unwirtschaftlichkeit von Exenatide: „Einsatz sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht

der AM-RL in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide	erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich.“
IQWiG, 2007 [33] Bericht (Rapid Report): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide	• Wirkung von Exenatide als Blutzucker-senkende Therapie ist belegt, allerdings kein Beleg für eine bessere Wirkung (ähnliche Ergebnisse) von Exenatide gegenüber Insulin. Daten zu einem Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika liegen nicht vor. • Nutzen oder Zusatznutzen von Exenatide bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Folgekomplikationen des Diabetes, Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik (unzureichende Datenlage) • Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt. • Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.
G-BA, 2008 [17] Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Nach diesem Beschluss sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. In den tragenden Gründen zu diesem Beschluss hat der G-BA ausgeführt, in welchen medizinisch begründeten Einzelfällen Insulinanaloga ausnahmsweise weiterhin verordnet werden können.“
IQWiG, 2005 [36] Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	• Kurze Beobachtungsdauer der Studien (5,5 -12 Monate): Ein möglicher positiver Effekt von kurzwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen oder der Gesamtsterblichkeit kann nicht belegt ermittelt werden (Langzeitnutzen). • Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegender, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen. • Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin-Lispro als unter Humaninsulin.
G-BA, 2010 [15] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse	„Da das Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit lang wirkenden Insulinanaloga ebenso zweckmäßig mit Humaninsulin, aber kostengünstiger, zu erreichen ist, sieht der Unterausschuss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga als erfüllt an.“

Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	
IQWiG, 2009 [32] Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander. Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.
G-BA, 2008 [16] DMP (Stand 2008): Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	<u>Blutglukosesenkende Therapie:</u> „Zur Erreichung der individuellen Therapieziele sollen nach Möglichkeit zunächst nichtmedikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft werden. Das Ziel der antihyperglykämischen Therapie, gemessen am HbA1c-Wert, ist individuell festzulegen. Wenn die Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen ein Therapieziel ist, ist eine norm-nahe Einstellung der Blutglukose anzustreben. Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente zur Blutglukosesenkung verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der unter Ziffer 1.3.1 * genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurden. Es handelt sich in der primären Monotherapie hierbei um folgende Wirkstoffe zur blutglukosesenkenden Behandlung: - Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten), - Metformin (beim übergewichtigen Patienten), - Human-Insulin. Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere als die o.g. Wirkstoffe verordnet werden sollen (z. B. Insulin-Analoga, weitere orale Antidiabetika), ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, dass derzeit hierfür keine ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen. Sie oder er ist im Übrigen darüber zu informieren, ob für den jeweiligen Wirkstoff Daten zur Wirksamkeit, Steuerbarkeit und Verträglichkeit vorliegen. <u>Therapieziele:</u> Die Therapie dient der Erhöhung der Lebenserwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von Alter und Begleit-erkrankungen der Patientin oder des Patienten individuelle Therapieziele anzustreben: a) Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechselentgleisungen, b) Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und

	Mortalität, c) Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), d) Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.“
G-BA, 2008 [12] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin	„Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzucker-kontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.“
G-BA, 2008 [13] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin	„Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurückgezogen. Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie. Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein, siehe auch Therapiehinweis zu Sitagliptin. In diesen Fällen ist der wirtschaftlicheren Fixkombination Metformin/Vildagliptin Vorrang zu geben.“
G-BA, 2013 [26] Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin Siehe auch: IQWiG, 2013 [41,49]	a) Monotherapie, bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist:

	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (<i>Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin</i>) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [23] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin/Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [42,50]	a) Zweifachkombination Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2011 [19]	Der pU bezieht sich in den dafür vorgesehenen Abschnitten des Dossiers auf eine andere als die vom G-BA festgelegte

Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Linagliptin Siehe auch: IQWiG, 2011 [37]	zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher gibt es insgesamt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA.
G-BA, 2013 [20] Beschluss des G-BA die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin Siehe auch: IQWiG, 2012 [39]	(Erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Absatz 5b SGB V) Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist: - die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin. <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unver-träglich oder nicht ausreichend wirksam ist.)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatz-nutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).
IQWiG, 2011 Rapid Report (A05-07): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [38]	Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Maßnahmen mit der Intention zu einer langfristigen, „normnahen“ Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einer Maßnahme mit einer weniger intensiven (oder keinen) Intention zur Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Fazit: Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist für keinen der hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Nutzen bzw. Schaden einer „normnahen“ Blutzuckersenkung belegt, d. h. weder für die Gesamtmortalität noch für Folgekomplikationen des Diabetes mellitus (tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen oder Erblindung) und auch nicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein belegter Nutzen bzw. Schaden hinsichtlich therapieassoziierter Faktoren (schwere Hypoglykämien oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) liegt ebenfalls nicht vor. Auch ein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf Surrogate wie Vorstufen der Erblindung oder Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist nicht nachgewiesen. Allerdings bestehen Hinweise auf einen Schaden durch vermehrte schwere Hypoglykämien und vermehrte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig von Hypoglykämien. Dem

	steht ein Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Vermeidung nicht-tödlicher Herzinfarkte gegenüber.
G-BA, 2013 [27] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin Siehe auch IQWiG, 2013 [44]	a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin</i>) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Kombination von Saxagliptin mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne Metformin) allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
G-BA, 2013 [28] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die	a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid,

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin+Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [45] Und: (neues Anwendungsgebiet) G-BA, 2013 [21] IQWiG, 2013 [46]	Glimepirid) + Metformin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (<i>ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. (neues Anwendungsgebiet) Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [22] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin Siehe auch: IQWiG, 2013 [47]	a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. c) Zweifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von

	Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <i>(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Dreifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. e) Kombination Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [25] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin + Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [48]	a) Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</i>

	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [24] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin Siehe auch: IQWiG, 2013 [40,43]	a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß

	<i>Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin: <i>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</i>
--	---

Cochrane Reviews

Hemmingsen, 2013 [31] Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of sulphonylurea monotherapy versus placebo, no intervention or other antidiabetic interventions for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).
	Methodik Population: Participants with type 2 diabetes mellitus Intervention/ Komparator: - First-, second- or third-generation sulphonylureas versus placebo, diet, metformin, thiazolidinediones, insulin or any other antidiabetic comparator. - Second- or third-generation sulphonylureas versus first-generation sulphonylureas. Endpunkt: All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Non-fatal macrovascular outcomes (assessed together and separately: non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, amputation of lower extremity and cardiac or peripheral revascularization), Microvascular outcomes, Glycaemic control (fasting plasma glucose and HbA1c), BMI, Weight, Adverse events Studiendauer: 24 Wochen bis 10,7 Jahre Suchzeitraum der syst. Recherche bis August 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 72 (n=22.589)

Ergebnisdarstellung

First-generation sulphonylureas compared with controls for DM type 2

Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Ouality of Evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	RR 1.46 (0.87 to 2.45)	2 (n=553)	low	Small sample size (1. 5% of the diversity-adjusted required information size)
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	RR 1.18 (0.88 to 1.59)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 5.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued

Cardiovascular mortality				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	RR 2.63 (1.32 to 5.22)	2 (n=553)	low	Small sample size (0.7% of the diversity-adjusted required information size)
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	RR 1.36 (0.88 to 1.48)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 1.1% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Non-fatal macrovascular outcomes				
Composite	not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Non-fatal myocardial infarction Intervention vs insulin [4.75 years to 10.0 years]	RR 1.08 (0.81 to 1.45)	2 (n=1944)	low	
Cancer				
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	RR 0.81 (0.29 to 2.27)	2 (n=1944)	low	One study reported any cancer and the other death due to cancer

Second-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus

Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Quality of Evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	RR 0.98 (0.61 to 1.58)	6 (n=3528)	low	Trial sequential analysis showed that 2.3% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	RR 0.92 (0.60 to 1.41)	7 (n=4955)		Results of the randomeffects model. Trial sequential analysis showed that 2.5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs insulin [9 months to 10 years]	RR 0.96 (0.79 to 1.18)	4 (n=1642)		c. Trial sequential analysis showed that 12.8% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued

Intervention vs incretinbased control [52 weeks to 104 weeks]	RR 1.39 (0.52 to 3.68)	2 (n=1503)		d. Trial sequential analysis showed that 0.5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued.
Intervention vs meglitinide [12 to 17 months]	RR 1.44 (0.47 to 4.42)	7 (n=2038)		e. Trial sequential analysis showed that only a minor fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued.
Cardiovascular mortality				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	RR 1.47 (0.54 to 4.01)	6 (n=3528)	low	Trial sequential analysis showed that 2.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	RR 1.30 (0.55 to 3.07)	7 (n=4955)		Trial sequential analysis showed that 0.3% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs insulin [9 months to 10 years]	RR 0.96 (0.73 to 1.28)	4 (n=1642)		Trial sequential analysis showed that 6.6% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs meglitinide [12 to 17 months]	RR 0.97 (0.27 to 3.53)	7 (n=2038)		Trial sequential analysis showed that only a minor fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Non-fatal macrovascular outcomes				
Composite				
Intervention vs metformin [6 months to 4 years]	RR 0.67 (0.48 to 0. 93)	3 (n=3018)	low	Non-fatal macrovascular outcomes as a composite outcome were not reported in the way we predefined to assess this outcome. Trial sequential analysis showed that 5% of the required informationsize to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [52 weeks to 4 years]	RR 0.91 (0.62 to 1. 33)	6 (n=4600)		
Intervention vs meglitinide [12 to 15 months]	RR 0.50 (0.20 to 1.20)	3 (n=866)		The definition of nonfatal macrovascular outcomes was heterogenous

Non-fatal myocardial infarction				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	RR 1.02 (0.37 to 2.85)	4 (n=3061)	low	
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	RR 0.68 (0.41 to 1.14)	7 (n=4956)		
Intervention vs meglitinide [2c. 12 months to 17 months]	RR 1.03 (0.26 to 4.08)	3 (n=726)		
Third-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus				
Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Ouality of Evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Cardiovascular mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Macrovascular outcomes	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Microvascular outcomes	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Adverse events				
All adverse events [6 to 12 months]	RR 0.88 (0.78 to 0.99)	3 (n=510)	low	Trial sequential analysis showed that firm evidence was not established
Drop-outs due to adverse events Interventions vs thiazolidinediones [24 to 52 weeks]	RR 0.54 (0.15 to 1.97)	2 (n=423)		
Conclusions when all sulphonylurea groups (first-, second- and third-generation) were analysed together were similar to those of second-generation sulphonylurea.				
Fortsetzung Hemmingsen, 2013	Anmerkungen/Fazit der Autoren - Among the 72 trials included in this analysis, we classified none of the trials as having low risk of bias according to all bias domains and we only classified seven trials as having a lower risk of bias according to a combined evaluation of sequence generation, allocation concealment and blinding. - Several of the included trials had an open-label design.			

	which might have influenced the reporting from both the participants and the investigators. • Diagnostic criteria and definitions of outcomes differed among trials and were not always well defined. • The way sulphonylurea monotherapy or another comparator was applied to the participants varied among the trials. • In trial sequential analysis, none of the analyses of mortality outcomes, vascular outcomes or severe hypoglycaemia met the criteria for firm evidence of a RRR of 10% between interventions.
Shyangdan, 2011 [60]	Fragestellung To assess the effects of glucagon-like peptide analogues in patients with type 2 diabetes mellitus.
Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus	Methodik Population: Pat (>18 J) mit DM Typ 2 Intervention GLP-1 analogue (auch in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff) Komparator: placebo, insulin, an oral anti-diabetic agent, or another GLP-1 analogue Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht, HRQoL, Adverse events Studiendauer: mind. 8 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis März 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=6899)
	Ergebnisdarstellung (Darstellung nur für Exenatide und Liraglutid) Exenatide Exenatide versus thiazolidinedione (pioglitazone), 1 trial: HbA1c: slightly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with pioglitazone 45 mg once daily (-1.5% versus -1.2%, P = 0.02). Weight change: Participants taking exenatide once weekly lost weight while those taking pioglitazone gained weight (-2.3 kg versus + 2.8 kg, P < 0.00001).

	Exenatide versus DPP-4 inhibitors (sitagliptin), 1 trial HbA1c: significantly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with sitagliptin 100 mg daily (-1.5% versus -0.9%, $P < 0.00001$). Weight change: once weekly exenatide led to a significantly greater weight loss than sitagliptin 100 mg daily (-2.3 versus -0.8 kg, $P = 0.0009$). Exenatide versus insulin (glargine) 1 trial HbA1c: Once weekly exenatide led to a slightly greater reduction in HbA1c than with insulin glargine (-1.5% versus -1.3%). Liraglutide Liraglutide (0.9 mg) versus placebo, 1 trial HbA1c: The reduction in HbA1c level at end of the study was significantly greater with 0.9 mg liraglutide than with 0.6 mg liraglutide (-1.56% versus -1.46%) or placebo (-1.56% versus -0.4%). Liraglutide (1.2 mg) versus placebo, 3 trials HbA1c: The overall mean difference was -1.15 (95% CI -1.33 to -0.96, $P < 0.00001$) Liraglutide (1.8 mg) versus placebo, 4 trials HbA1c: difference of -1.15 (95% CI -1.31 to -0.99, $P < 0.00001$) Liraglutide (1.8 mg) versus insulin (glargine) 1 trial HbA1c: significantly more reduced with 1.8 mg liraglutide than with insulin glargine (mean difference -0.24%, 95% CI -0.39 to -0.08, $P = 0.0015$ according to the original analysis). Liraglutide versus sulphonylurea (glimepiride) 2 trials HbA1c: no significant difference between 1.2 or 1.8 mg liraglutide and glimepiride. GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist (exenatide vs liraglutide), 1 trial HbA1c: significantly more reduced with liraglutide (-1.22% versus -0.79%, mean difference 0.33 (95% CI 0.11 to 0.55, $P < 0.0001$). Anmerkungen/Fazit der Autoren Studies were mostly of short duration, usually 26 weeks. None of
--	---

	the studies was long enough to assess long-term positive or negative effects.
Swinnen , 2011 [61] Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of insulin detemir and insulin glargine compared with each other in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat. mit DM typ 2 Intervention: insulin detemir Komparator: insulin glargin Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht Studiendauer: >12 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: Bis Jan. 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2250)
	Ergebnisdarstellung HbA1c (4 trials, n=2250) Not statistically significant estimated mean difference of 0.07% (95% CI -0.10 to 0.24). There was substantial statistical heterogeneity between studies (P = 0.04, I ² = 64%). Fasting glucose Insulin glargine was associated with statistical significantly lower fasting glucose at study endpoint than insulin detemir (mean difference of 0.34mmol/L [95%CI 0.01 to 0.67], but with some statistical heterogeneity [P = 0.11, I ² = 50%] Overall hypoglycaemia There was no difference between the two insulins in the relative risk of having at least one hypoglycaemic event: risk ratio of 0.98 (95% CI 0.92 to 1.05), without evidence for statistical heterogeneity (P = 0.42, I ² =0%). Similarly, there was no statistically significant difference in the event rate for overall hypoglycaemia (Analysis 1.8): rate ratio of 1.00 (95% CI 0.90 to 1.11), with substantial statistical heterogeneity (P = 0.0006, I ² = 83%). Severe hypoglycaemia (4 trials n=2252) Both relative risk and rate ratio of severe hypoglycaemia were not statistically significantly lower for insulin detemir than for insulin

	glargine: RR 0.82 (95% CI 0.51 to 1.32) Anmerkungen/Fazit der Autoren Our analyses suggest that there is no clinically relevant difference in the efficacy or the safety between insulin detemir and insulin glargine for targeting hyperglycaemia. However, to achieve the same glycaemic control insulin detemir was often injected twicedaily in a higher dose but with less weight gain, while insulin glargine was only injected once-daily, with somewhat fewer injection site reactions.
Richter, 2008 [58] Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. Placebo; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. einzelne Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika vs. andere Kombinationen der Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. intensive Lifestyle Interventionen Endpunkt: <u>Primäre Endpunkte</u>: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert); Nebenwirkungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität <u>Sekundäre Endpunkte</u>: Körpergewicht, [nicht untersuchte Endpunkte bzw. limitierte Daten: β-Zellenfunktion; Mortalität Morbidität; Kosten Studiendauer: mind. 12 Wochen mit DPP-4 Inhibitoren; Range: 12-52 Wochen): Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25 (n=12864) Ergebnisdarstellung (Sitagliptin: 11 trials; Vildagliptin: 14 trials) HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert - Wert am Ende der Studie) ○ <u>Sitagliptin (6 RCTs) oder Vildagliptin (6 RCTs) versus Placebo</u>: Unter Berücksichtigung aller Studien, zeigte sich eine hohe Heterogenität ($I^2= 65\%$ und 95%) aufgrund japanischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien sag I^2 auf 25%. Stat. signifikanter Vorteil von Sitagliptin und Vildagliptin ($\emptyset$- Difference: -0.7 (95%: -0.8, -0.6); $p<0.00001$ / -0.6 (95%KI: -0.07,-0.05); $p<0.00001$). - Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52

	Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil. ○ <u>Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika</u>: Stat. signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin [$\emptyset$-Differenz: 0.33 (95%KI: 0.18-0.48; p= 0.000020) / 0.30 (95%KI: 0.14-0.46; p<0.00001)]. ○ <u>Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika versus andere Kombinationen der Antidiabetika</u>: Nur Sitagliptin zeigt einen stat. signifikanten Vorteil ($\emptyset$-Differenz: -0.40; 95%KI: -0.47;-0.33; p<0.00001); Vildagliptin zeigt keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen. <u>Nebenwirkungen</u>: Statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Infektionen unter Sitagliptin (RR: 1.15; 95%KI: 1.02-1.31,P=0.03) gegenüber den Vergleichstherapien, nicht aber unter Vildagliptin. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin) hinsichtlich Therapieabbruchs aufgrund schwerer Nebenwirkungen und ernste Nebenwirkungen. <u>Gewicht</u>: ○ <u>Sitagliptin oder Vildagliptin versus Placebo</u>: Signifikante Gewichtsreduktion unter Placebo gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin ($\emptyset$ -Difference: 0.7 kg; 95%KI: 0.3-1.1; p= 0.0002 / 0.8 kg; 95%KI: 0.2-1.3; p=0.009). ○ <u>Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) versus Antidiabetika (Monotherapie)</u>: In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine statistisch signifikante oder gleichwertige Gewichtsreduktion auf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin oder Vildagliptin ($\emptyset$-Differenz: Sitagliptin: 0.6; 95%KI: 0.13-1.07; p=0.012 / Vildagliptin: 1.55; 95%KI: 0.19-1.32; p=0.0089). Anmerkungen/Fazit der Autoren • Hohe Heterogenität: Japanische Studien, viele unterschiedliche Substanzen bei Vergleich von DPP-4 Inhibitoren in Kombination mit anderen Kombinationstherapien, Unterschiede im Patientenkollektiv (vorbehandelte vs. nicht-vorbehandelte Patienten). • Daten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität fehlen. • Die Aussagen basieren teilweise auf wenigen RCTs.
--	--

Systematische Reviews

Bennett, 2011 [4] (Agency for Healthcare Research and Quality) Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27.	Fragestellung Given the number of medications available for type 2 diabetes mellitus, clinicians and patients need information about their effectiveness and safety to make informed choices. The objective of this review was to summarize the benefits and harms of medications (metformin, second-generation sulfonylureas, thiazolidinediones, meglitinides, DPP-4-inhibitors, and glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists), as monotherapy and in combination, for the treatment of adults with type 2 diabetes. The EPC investigators were guided by 4 key clinical questions, which pertained to adults aged 18 years or older with a diagnosis of type 2 diabetes mellitus. The questions are paraphrased as follows: 1. Intermediate outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on the intermediate outcomes of glycemic control as measured by A1c, body weight, and lipids, including LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides? 2. Long term outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on long-term clinical outcomes, including all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), retinopathy, nephropathy, and neuropathy? 3. Adverse effects: How do the various treatment options compare with regard to risks of adverse events and side effects? 4. Differences in subgroups: Do the safety and effectiveness of treatment options differ across patient subgroups, especially for adults aged 65 or older? Methodik (Die ausführliche Darstellung der Methodik findet sich in der Publikation.) Population: Pat. mit DM Typ II Intervention/ Komparator: alle Wirkstoffe, die zur Behandlung des DM 2 eingesetzt werden. Endpunkt: k.A. Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis April 2010 (als Update zu dem Report aus 2007) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 166 (davon 71 Studien schon im Report aus 2007) Ergebnisdarstellung (An dieser Stelle nur eine kurze Zusammenfassung der ausführlichen Ergebnisse gegeben.) Key Question 1. In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of these treatment options (see list of
--	---

	comparisons) for the intermediate outcomes of glycemic control (in terms of HbA1c), weight, or lipids? Intermediate clinical outcomes were the most frequently evaluated outcomes. We identified 121 relevant articles with data from RCTs that addressed either HbA1c, body weight, or lipids. Fifty-one of the studies had also been included in the 2007 comparative effectiveness review. HbA1c. We found that most diabetes medications (metformin, thiazolidinediones, sulfonylureas, and repaglinide) reduced HbA1c to a similar degree, by about 1 absolute percentage point when compared with baseline values, after 3 or more months of treatment. Metformin was more effective in reducing HbA1c than the DPP-4 inhibitors as monotherapy (by about 0.4 absolute percentage points). Two-drug combination therapies with metformin (such as metformin plus thiazolidinediones, metformin plus sulfonylureas, and metformin plus DPP-4 inhibitors) were generally more effective in reducing HbA1c than was metformin monotherapy (by about 1 absolute percentage point). Most combinations of metformin, sulfonylureas, and thiazolidinediones had similar efficacies in lowering HbA1c. Although we included comparisons with the GLP-1 agonists, we graded the evidence for these comparisons as insufficient or low; therefore, we were limited in our ability to draw firm conclusions about their effectiveness. Weight. Diabetes medications varied in terms of their effects on body weight. Notably, weight change was small to moderate, generally less than 2 kg between baseline and final values. Unlike thiazolidinediones or sulfonylureas, metformin was not associated with weight gain, with a mean difference of about –2.6 kg between metformin and the other drugs, in trials that lasted more than 3 months but generally less than 1 year. Although placebo-controlled trials of metformin were excluded from this review, we know from the 2007 evidence report that metformin was the GLP-1 agonists were associated with a relative weight change of about 2.5 kg. Lipids. The effects on lipid levels varied across medication type, but most were small to moderate (changes of about 0.5 mg/dL to 16 mg/dL for LDL, 0.5 mg/dL to 4 mg/dL for highdensity lipoprotein [HDL], and 0 mg/dL to 33 mg/dL for triglycerides [TG]), in studies that generally lasted between 3 and 12 months. Metformin had favorable effects on all the lipid classes: It decreased LDL more effectively than did sulfonylureas, rosiglitazone, or pioglitazone, and it decreased TG more efficiently than sulfonylureas or rosiglitazone. However, pioglitazone was more effective than metformin in decreasing TG. The addition of rosiglitazone to metformin increased LDL and HDL but also increased TG when compared to metformin monotherapy and to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of pioglitazone to metformin also increased HDL but decreased TG when compared to the combination of metformin and a
--	--

sulfonylurea. The addition of DPP-4 inhibitors to metformin did not have an effect on HDL in comparison with metformin monotherapy. We noted that one medication or class may have favorable effects on one lipid outcome and unfavorable effects on another lipid outcome. For instance, rosiglitazone was less effective than pioglitazone in decreasing LDL, and it increased HDL to a lesser extent than did pioglitazone, but both favorably decreased TG.

Key Question 2. In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of the treatment options in terms of the following long-term clinical outcomes? (All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy)

Although we identified 41 new studies in addition to the 25 studies included in the 2007 evidence report, the new studies were generally of short duration (less than 1 year) and had few long-term events (such as deaths and cardiovascular disease), making any estimates of risk difference very imprecise. Therefore, most comparisons for this key question had a low strength of evidence.

Metformin was associated with slightly lower all-cause mortality and cardiovascular disease mortality than were sulfonylureas. However, the evidence was limited by inconsistency between the trials and observational studies and the overall low precision of the results, due to the rarity of events. Data from the 2007 evidence report also showed that treatment with metformin was associated with a decreased risk of cardiovascular mortality when compared with any other oral diabetes agent or placebo, although the results for all-cause mortality and cardiovascular morbidity were not significant.

We found few studies with the newer DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists, but overall the evidence on these newer agents was insufficient to allow us to make any meaningful conclusions. Few studies included insulin added to oral medications or compared other two-drug combination therapies.

Few studies addressed microvascular outcomes of nephropathy, retinopathy, or neuropathy. We found moderate strength of evidence that pioglitazone is better than metformin at reducing short-term nephropathy, based on two short-duration RCTs. Only three comparisons were included for the outcome of neuropathy, and these studies were limited by their small sample sizes and poorly defined outcomes. We did not identify any studies for the outcome of retinopathy.

Key Question 3 In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative safety of the treatment options in terms of the following adverse events and side effects? (Hypoglycemia, Liver injury, Congestive heart failure, Severe lactic acidosis, Cancer, Severe allergic reactions, Hip and non-hip fractures, Pancreatitis, Cholecystitis, Macular edema or decreased

	vision, Gastrointestinal side effects) This Key Question was addressed by 107 studies. Hypoglycemia. Hypoglycemic episodes were three to seven times as frequent in people taking sulfonylureas as in those taking metformin, thiazolidinediones, or DPP-4 inhibitors. Combination therapies that included a sulfonylurea plus metformin also had an excess hypoglycemia risk when compared to metformin plus a thiazolidinedione. Congestive heart failure. Based on a single RCT with moderate risk of bias, we found low strength of evidence that the risk of congestive heart failure (CHF) was higher with combination therapy containing rosiglitazone than with a combination of metformin and a sulfonylurea (relative risk [RR] 2.1). We also found a higher risk of CHF with thiazolidinedione monotherapy than with sulfonylurea monotherapy. We were unable to draw any useful conclusions about CHF risk from other drug comparisons of interest, either because of an absence of evidence, conflicting results, or the low quality of the studies. Gastrointestinal side effects. Metformin was associated with higher risk of gastrointestinal side effects than were all other medications, regardless of whether the metformin was used as monotherapy or as part of combination therapy. Other adverse events. We found reports of four types of adverse events that were not addressed in our previous evidence report: macular edema, cholecystitis, pancreatitis, and fractures. Except for fractures, the majority of the evidence was graded as low strength because the availability of only a few studies and events limited the assessment of consistency and precision of the results. We did find a high strength of evidence showing that thiazolidinediones, either in combination with another medication or as monotherapy, were associated with a 1.5-fold higher risk of bone fractures than was metformin alone or in combination with sulfonylurea. We also found little evidence regarding liver injury and cancer, outcomes included in the 2007 evidence report. However, in agreement with other reviews, we found a moderate strength of evidence for a lack of increased risk of lactic acidosis with metformin treatment, as compared to a sulfonylurea or a combination of metformin and sulfonylurea. Key Question 4 Do the safety and effectiveness of these treatment options (see list of comparisons) differ across subgroups of adults with type 2 diabetes, in particular for adults age 65 or older, in terms of mortality, hypoglycemia, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes? Twenty-eight studies applied to Key Question 4. We found that when compared to men, women taking rosiglitazone
--	---

	either as monotherapy or in combination were at higher risk for bone fractures than were those taking metformin alone or in combination with sulfonylureas. However, for the majority of comparisons, the available studies did not have sufficient power to allow for subgroup analyses, and few studies occurred exclusively in a subpopulation. We found no conclusive information to predict which subgroups of patients might differentially respond to alternative treatments.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Overall, few studies contained sufficient data on event rates to make it possible to analyze major clinically important adverse events and long-term complications of diabetes. 1. We identified few published studies on long-term clinical outcomes such as cardiovascular disease, stroke, nephropathy, and neuropathy. 2. Few studies used standard measures for diabetic nephropathy and kidney function, such as estimated glomerular filtration rate, or clinical outcomes, such as time to dialysis, as outcomes in their comparisons of these medications. 3. We identified few observational studies that examined macular edema, cancer, and fractures as related to thiazolidinediones, insulin, and other medications.
Monami, 2010 [52] Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials	Fragestellung Meta-analyse von RCTS zur Beurteilung der Rolle von DPP-4-Inhibitoren bei der Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2
	Methodik Population: Patienten mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin) Endpunkt: HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen Beobachtungsdauer >12 Wochen Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien) Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):41 (9 unveröffentlichte und 32 veröffentlichte) (n=k.A.) Ergebnisdarstellung (Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden)

HbA1c Wert

Sitagliptin und Vildagliptin zeigten eine stat. signifikante Reduktion des HbA1c Wertes (bei publizierten Studien, Trend bei unpublizierten Studien), wenn verglichen wurde gegen Placebo (publizierte Studien: -0.70 (-0.80, -0.59); $p < 0.001$ / unpublizierte Studien (basierend auf 4 Studien): -0.68 (-1.57-0.21); $p = 0.21$). Zu Saxagliptin keine separate Analyse, da nur eine Studie vorhanden.

Ähnliche Ergebnisse wurden sowohl bei einer Monotherapie als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika berichtet, wenn verglichen wird mit Placebo.

In den Studien mit aktiven Vergleichstherapien, zeigten DPP-4 Inhibitoren einen vergleichbaren Effekt gegenüber Thiazolidinedion.

Sulfonylharnstoffe und Metformin hingegen waren den DPP-4 Inhibitoren in ihrer Wirksamkeit überlegen. Zu Acarbose konnte keine Meta- Analyse durchgeführt werden, da nur eine Studie verfügbar war.

Körpergewicht

DPP-4 Inhibitoren zeigten keinen stat. signifikanten Effekt auf den BMI, wenn verglichen wurde mit Placebo. Es wurde jedoch eine stat. Signifikanz zugunsten der DPP-4 Inhibitoren erreicht, wenn verglichen wurde mit Thiazolidinedion (-0.2 (-0.3,-0.1) kg/m²; $p = 0.008$).

Aufgrund unzureichender Datenlage zu diesem Endpunkt, waren keine Analysen mit anderen oralen Antidiabetika möglich.

Hypoglykämie

Vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien unter DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin), wenn verglichen wird mit Placebo oder diese in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin gegeben werden.

Bei einem direkten Vergleich zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffen, zeigten DPP-4 Inhibitoren ein stat. signifikant geringeres hypoglykämisches Risiko (keine Signifikanzangabe); nicht aber gegenüber Thiazolidinedion.

Alle Studien berichteten schwere Hypoglykämien unter Sitagliptin (N=6) und Vildagliptin (N=4). Drei weitere Studien berichteten schwer Hypoglykämien bei 5 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. 9 Patienten in der Vergleichsgruppe (alle behandelt mit Sulfonylharnstoffen). Keine schweren Hypoglykämien unter Vildagliptin vs. 5 unter den Vergleichstherapien (alle Placebo).

Schwere hypoglykämische Ereignisse unter Vildagliptin traten nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf.

Andere Nebenwirkungen

DPP-4 Inhibitoren zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko auf andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit

	Placebo oder Thiazolidinedion. Gegenüber Sulfonylharnstoff und Alpha-Glukosidase Inhibitoren zeigten die DPP-4 Inhibitoren eine stat. signifikant geringere Inzidenz (Sulfonylharnstoff: 0.64; 95%KI: 0.51-0.80; p<0.001; N= 2 Studien / Alpha-Glukosidase Inhibitor: 0.51; 95%KI: 0.39-0.67; p<0.001; N= 2 Studien). Bei Metformin zeigte sich ein grenzwertiges Ergebnis (0.78; 95%KI: 0.61-1.00; p= 0.050). Keine Unterschiede hinsichtlich des <u>Mortalitätsrisikos</u> zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien. Keine Unterschiede hinsichtlich <u>kardiovaskulärer Ereignisse</u> zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien. Stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Entzündungen im Nasenrachenraum unter Sitagliptin (keine Signifikanzangabe), nicht aber unter Vildagliptin.
Monami, 2013 [53] Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials	Fragestellung: The aim of the present meta-analysis is the assessment of the overall efficacy and safety profile of these drugs, exploring potential differences across individual agents.
	Methodik Population: Patienten mit DM Typ 2 Intervention: SGLT-2 inhibitors Komparator: placebo or active drugs (oral hypoglycaemic agents and/or insulin) different from other SGLT-2 inhibitors Endpunkt: HbA1c Wert (nach 12, 24 und 52 Wochen), BMI, Fasting plasma glucose (FPG), Nebenwirkungen Beobachtungsdauer >12 Wochen Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien) Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche bis Mai 2013 (publiziert/nicht publiziert) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (3 unveröffentlichte und 22 veröffentlichte) (n=7524)
	Ergebnisse HbA1c: SGLT-2 inhibitors Vs. Placebo (21 trials): Significant reduction of HbA1c at all the time points considered. HbA1c - Results of active comparator trials on 12- and 24-week: Differences in means in HbA1c between SGLT-2 inhibitors and active comparators at 12 and 24 weeks in trials included in the meta-

	analysis. <table><tr><th rowspan="2">HbA1c (%)</th><th colspan="3">Sodium glucose co-transport-2 inhibitors versus</th></tr><tr><th>Glipizide</th><th>Metformin</th><th>Sitagliptin</th></tr><tr><td>N arms</td><td>(1)</td><td>(5)</td><td>(2)</td></tr><tr><td>12 weeks</td><td>0.3 [0.2; 0.4]*</td><td>0.0 [−0.1; −0.1]</td><td>0.0 [−0.3; 0.3] N arms</td></tr><tr><td>(5)</td><td>(1)</td><td></td><td>(1)</td></tr><tr><td>24 weeks</td><td>0.3 [0.2; 0.5]*</td><td>0.1 [−0.1; 0.2]</td><td>−0.2 [−0.4; −0.1]*</td></tr></table> *p < 0.05; **p < 0.001. Effects on Other Metabolic Parameters In placebo-controlled trials, SGLT-2 inhibitors determined a weight loss during the first 24weeks, which was maintained up to 52 weeks. In the only available trial versus glipizide, dapagliflozin has a more favourable effect on BMI. Serious Adverse Events The overall incidence of serious adverse events was not significantly different with SGLT-2 inhibitors, both in placebo-controlled or active comparator-controlled trials	HbA1c (%)	Sodium glucose co-transport-2 inhibitors versus			Glipizide	Metformin	Sitagliptin	N arms	(1)	(5)	(2)	12 weeks	0.3 [0.2; 0.4]*	0.0 [−0.1; −0.1]	0.0 [−0.3; 0.3] N arms	(5)	(1)		(1)	24 weeks	0.3 [0.2; 0.5]*	0.1 [−0.1; 0.2]	−0.2 [−0.4; −0.1]*
HbA1c (%)	Sodium glucose co-transport-2 inhibitors versus																							
	Glipizide	Metformin	Sitagliptin																					
N arms	(1)	(5)	(2)																					
12 weeks	0.3 [0.2; 0.4]*	0.0 [−0.1; −0.1]	0.0 [−0.3; 0.3] N arms																					
(5)	(1)		(1)																					
24 weeks	0.3 [0.2; 0.5]*	0.1 [−0.1; 0.2]	−0.2 [−0.4; −0.1]*																					
Phung, 2010 [57]	Fragestellung To determine the comparative efficacy, risk of weight gain, and hypoglycemia associated with noninsulin antidiabetic drugs in patients with type 2 DM not controlled by metformin alone. Methodik Population: Pat. DM Typ 2, bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde. Intervention: orale Antidiabetika Komparator: Placebo oder andere orale Antidiabetika in Kombination mit Metformin Endpunkt: change in HbA1c, proportion of patients achieving HbA1c goal of less than 7%, change in weight, and incidence of hypoglycemia Beobachtungsdauer: 12 bis 52 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Januar 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 (n=11.198) Ergebnisdarstellung Alle oralen Antidiabetika [(Sulfonylharnstoffe: 0.79; CrI:0.62-0.97); Glinide: 0.65; CrI: 0.36-0.97); Thiazilidinedione (0.85; CrI: 0.66-1.08); AGIs (0.64; CrI: 0.26%-1.03); DPP-4 Inhibitoren (0.78; CrI: 0.64-0.93); GLP-1 Agonisten (0.97; CrI: 0.65-1.30)] zeigen ähnliche Reduktionen																							

	hinsichtlich des HbA1c-Wertes, wenn verglichen wird gegen Placebo. ○ <u>Baseline HbA1c Wert < 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und DPP-4 Inhibitoren. ○ <u>Baseline HbA1c Wert > 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. ○ <u>Dauer 12-14 Wochen:</u> Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und Dpp-4 Inhibitoren. ○ <u>Dauer > 24 Wochen:</u> Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. Thiazilidinedion, Sulfonylharnstoff und Glinide waren mit einer Gewichtszunahme assoziiert (Sulfonylharnstoffe: 2.6 kg; CrI: 1.15-2.96 / Glinide: 1.77 kg; CrI: 0.46-3.28 / Thiazolidinedione: 2.98 Kg; CrI: 0.98-3.17). GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert. Sulfonylharnstoffe und Glinide zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien, wenn verglichen wurde mit Placebo (Sulfonylharnstoffe: RR: 4.57; CrI: 2.11-11.45 / Glinide: RR: 7-50; CrI: 2.12-41.52). Thiazolidinedione, GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht mit einem erhöhten Risiko auf Hypoglykämien assoziiert, wenn verglichen wird mit Placebo.
Van Avendonk, 2009 [62] Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence?	Fragestellung To systematically review the literature regarding insulin use in patients with type 2 diabetes mellitus. Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie Komparator: andere oralen Antidiabetika Endpunkt: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen Follow-Up: mind. 2 Monaten und nicht weniger als 10 Personen in jedem Arm. Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008

	Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 78 (n=k.A)
	Ergebnisdarstellung (Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien.) • Kombinationstherapie Insulin plus Metformin und /oder Sulfonylharnstoff zeigt einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und gleichzeitig geringerer Gewichtszunahme, Insulin Bedarf und Hypoglykämien wenn gegen Insulin Monotherapie verglichen wird. • Langwirksame Insulin Analoga in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika sind mit gleichwertiger glykämischen Kontrolle und weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden, wenn verglichen wird mit NHP Insulin. • Es wurde eine bessere glykämische Kontrolle mit einer Premix Insulin Therapie erzielt, wenn verglichen wird gegen langwirksame Insuline (einmal täglich), bei jedoch gleichzeitig erhöhtem Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen unter Premix Insulin Therapie. • Premix Analoga verglichen mit Premix Humaninsulin zeigen einen gleichwertigen Effekt auf den HbA1c-Wert, bei gleichzeitig niedrigerem postprandialen Glukoselevel und ohne einen negativen Effekt auf das Körpergewicht oder hypoglykämischen Ereignissen.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. • Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.
Boussageon, 2012 [5] Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials	Fragestellung
	The aim was to review all available evidence to evaluate the risk-to-benefit balance of metformin in T2DM patients based on cardiovascular morbidity and mortality using a systematic review and meta-analysis of controlled trials. Methodik Population: Pat. DM Typ 2 Intervention: Metformin Komparator: Diät allein, Plazebo, Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie Endpunkt: Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität Sekundäre Endpunkte: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, kongestives Herzversagen, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen

	Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche bis Juli 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=13.110)
	Ergebnisdarstellung • Allgemein: 9.560 Patienten bekamen Metformin; 3.550 Patienten bekamen eine konventionelle Behandlung oder Placebo. • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter einer Metformintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität • Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin. • Hinweis: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. signifikante Heterogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (I² = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie, zeigte sich weiterhin keine Signifikanz.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Wenige Studien in der Metaanalyse • Allgemein wenige Ereignisse
Deacon, 2012 [8] Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta-analysis	Fragestellung The aim of this study was to compare improvements in glycaemic control and changes in body weight, as well as adverse events, in comparable studies with incretin-based therapy as add-on to metformin.
	Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu einer Metformintherapie Komparator Metformin Endpunkt: HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen Studiendauer: 16-30 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Dez. 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 21 (n=k.A.)
	Ergebnisdarstellung • Allgemein: 7 Studien mit kurzwirksamen GLP-1 Agonisten; 7 Studien mit langwirksamen GLP-1 Agonisten; 14 Studien mit DPP-4 Inhibitoren • In allen Studien zeigte sich eine Reduktion hinsichtlich des HbA1c-Wertes. Diese Reduktion war stat. signifikant größer unter einer Therapie mit langwirksamen GLP-1 Agonisten, im Vergleich

	zu den anderen beiden Behandlungsgruppen (beide <0.001). • Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Exenatid BID und DPP-4 Inhibitoren. • Der Nüchtern-Glukose-Wert reduzierte sich stat. signifikant mehr in allen Studiengruppen bei denen eine Therapie mit Liraglutid oder Exenatid gegeben wurde, wenn verglichen wurde mit einer Exenatid BID oder DPP-4 Inhibitor-Gabe (beide <0.001). • Hinsichtlich des Körpergewichtes, zeigte sich eine vergleichbare Reduktion unter den beiden GLP-1 Agonisten Behandlungsgruppen; bei gleichzeitig keiner Gewichtszunahme unter einer DPP4-Gabe. • Nebenwirkungen traten, bis auf vermehrte Ereignisse von Übelkeit und Erbrechen unter GLP-1 Agonisten, selten auf.
	Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed • Keine detaillierte Evaluation der Nebenwirkungen, da diese nicht standardisiert in den Studien erfasst wurden. • Keine einheitliche Erhebung und daher unzureichende Information zu anderen Endpunkten wie: Blutdruck, Lipidwerte etc.
Goossen, 2012 [29] Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis	Fragestellung A systematic review of randomized, controlled trials was undertaken to comprehensively profile the safety of chronic treatment of type 2 diabetes mellitus with DPP-4 inhibitors.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Placebo, Gliptin, anderes Antidiabetikum Endpunkt: Safety outcomes (Hypoglykämien, Nebenwirkungen) Studiendauer >18 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Okt. 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 67 (davon 4 Studien zu Alogliptin, 8 Studien zu Linagliptin, 8 Studien zu Saxagliptin, 20 Studien zu Sitagliptin und 27 Studien zu Vildagliptin) (n=k.A.)
	Ergebnisdarstellung • Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Infektionen unter einer Gliptintherapie im Vergleich zu Placebo bzw. einem anderen Antidiabetikum. • Asthenie (RR 1.57; 1.09, 2.27) und kardio- (RR 1.37; 1.00, 1.89) - bzw. vaskuläre Erkrankungen (RR 1.74; 1.05, 2.86) traten vermehrt unter DPP-4 Inhibitoren auf, im Vergleich zu Linagliptin. • Kein erhöhtes Risiko unter DPP-4 Inhibitoren hinsichtlich Hypoglykämien, wenn verglichen wird gegen Placebo bzw. stat. signifikant geringeres Risiko unter DPP-4 Inhibitoren gegenüber

	Sulfonylharnstoffen (RR: 0.20; 0.17-0.24). Das Risiko auf eine Hypoglykämie unter DPP-4 Inhibitoren war insgesamt niedrig, solange diese nicht mit Sulfonylharnstoffen bzw. einer Insulintherapie kombiniert wurden. Bei einer Kombination aus Sitagliptin oder Linagliptin mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin, zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Hypoglykämierisiko, wenn verglichen wird gegenüber Placebo (RR 1.86; 1.46-2.37).
	Hinweise durch FBMed • Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt. • Allgemein wenige Ereignisse in den Studien. • Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).
Hemmingsen, 2012 [30] Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses	Fragestellung To compare the benefits and harms of metformin and insulin versus insulin alone as reported in randomised clinical trials of patients with type 2 diabetes.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: Metformin und Insulin Komparator: Insulin alleine (mit oder ohne Placebo) Endpunkt: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=2.117)
	Ergebnisdarstellung • Keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin und Insulin vs. Insulin alleine hinsichtlich der Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Mortalität. • Es zeigten sich stat. signifikant mehr schwere Hypoglykämien unter einer Metformin und Insulin Therapie, wenn verglichen wird gegen Insulin alleine (RR 2,83; 95%KI 1,17-6,86). • Eine Kombination aus Metformin und Insulin führte zu einer stat. signifikanten Reduktion des HbA1c Wertes (-0,60%, 95% KI: -0,89; -0,31, p<0,001), Gewichtszunahme (-1.27, 95% KI: -2,07; -0,47, p=0,002) und einer Insulin Dosisreduktion (MD - 18,65 U/Tag, 95% KI: -22,70; -14.60, P<0,001), wenn verglichen wurde gegen Insulin alleine; bei jedoch hoher Heterogenität zwischen den Studien.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential. • Hohe Heterogenität zwischen den Studien. • Wenige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten.

	• Studien teilweise von kurzer Dauer. • Metabolische Wirksamkeit meist der primäre Endpunkt in den Studien.
Karagiannis, 2012 [51] Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis	Fragestellung To assess the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors compared with metformin as monotherapy, or with other commonly used hypoglycaemic drugs combined with metformin, in adults with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Erwachsene Pat. mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Metformin Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes; Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von <7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien, Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1980-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=7136)
	Ergebnisdarstellung • HbA1c: Verglichen mit Metformin als Monotherapie, zeigte sich einer stat. signifikant geringere Abnahme des HbA1c-Wertes (WMD:0.20, 95% KI; 0.08- 0.32) und des Körpergewichtes (1.5, 0.9 - 2.11) unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie. • Als Zweitlinientherapie, zeigte sich eine Unterlegenheit der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den GLP-1 Agonisten (0.49, 0.31-0.67) und eine Vergleichbarkeit gegenüber Pioglitazon (0.09, -0.07 - 0.24) Es zeigten sich keine Vorteile der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich dem Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7%; jedoch in Bezug auf das Körpergewicht sowohl gegenüber Sulfonylharnstoffen (WMD: -1.92, -2.34; -1.49) als auch Pioglitazon (-2.96, -4.13; -1.78), nicht aber gegenüber GLP-1 Agonisten (1.56, 0.94 - 2.18). • Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hypoglykämierate, wenn kombiniert wurde mit Sulfonylharnstoffen. • Das Auftreten von ernsten Nebenwirkungen war niedriger unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie, wenn verglichen wurde mit Pioglitazon. • Das Auftreten von Übelkeit, Durchfällen und Erbrechen war höher unter einer Metformin oder GLP-1 Agonist Therapie, wenn verglichen wurde gegen DPP-4 Inhibitoren. • Keine Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Risikos auf Nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, oder

	Harnwegsinfektionen
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Keine separaten Analysen zu den jeweiligen DPP-4 Inhibitoren. • Variabilität des Verzerrungspotentials der Studien. • Keine Sensitivitätsanalysen bzw. Metaregression um den Einfluss der Ausgangscharakteristiken zu untersuchen.
Aroda, 2012 [2] Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review	Fragestellung This meta-analysis was performed to support the understanding of the overall evidence by summarizing the findings from studies of the incretin-based therapies.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention/Komparator: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht Studiendauer ≥ 12 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1990-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 80 (n=k.A.)
	Ergebnisdarstellung • Allgemein: Durchschnittliche Ausgangs-HbA1c-Werte variierten zwischen 7.4% - 10.3% (GLP-1 Agonisten Studien) und 7.2% - 9.3% (DPP-4 Inhibitor Studien). In den meisten Studien (76%; 61/80 Studien) wurden orale glukosesenkende AM-Therapien in Kombination mit GLP-1 Agonisten oder DPP-4 Inhibitoren gegeben. • Unter der höchsten Erhaltungstherapie-Dosierung von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen vorteilhafte Veränderungen hinsichtlich des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zwischen -1.1% bis -1.6% (GLP-1 Agonisten) und -0.6% bis -1.1% (DPP-4 Inhibitoren). • Es zeigten sich durchschnittlich größere Reduktion des FPG unter Exenatid (einmal wöchentlich) oder Liraglutid (einmal täglich), als unter Exenatid (zweimal täglich) und DPP-4 Inhibitoren; mit der Ausnahme von Vildagliptin. • Die durchschnittliche Gewichtsabnahme mit GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren lagen bei >-2.0 (GLP-1 Agonisten) und -0.2 bis -0.6 kg (DPP-4 Inhibitoren).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht • Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien

CADTH, 2010 [6] Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea	Fragestellung What is the comparative efficacy and safety of third-line antidiabetes drugs in children and adults with type 2 diabetes mellitus treated with a combination of metformin and sulfonylureas who require additional or alternative glucose-lowering therapy due to inadequate glycemic control on existing therapy or intolerable adverse effects/contraindications to metformin and/or sulfonylureas?
	Methodik Population: Patienten, die unzureichend eingestellt sind oder eine Unverträglichkeit gegen Metformin/ Sulfonylharnstoff aufweisen Intervention/ Komparator: 3rd line therapy Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämien, Gewicht, BMI, Zufriedenheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, langfristige Komplikationen des Diabetes Mellitus, Beobachtungszeitraum: mind. 4 Wochen Suchzeitraum: 1980-2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 33 (reported in 36 full-text articles). (n=k.A.)
	Ergebnisdarstellung We identified evidence for the following drug classes: • alpha-glucosidase inhibitors (four RCTs), • meglitinides (one RCT), • TZDs (nine RCTs), • DPP-4 inhibitors (one RCT), • 41 GLP-1 analogues (six RCTs), • basal insulin (18 RCTs), bolus insulin (one RCT), and biphasic insulin (12 RCTs). The evidence within these eight drug classes was further stratified based upon the following three scenarios: • addition of a third-line agent while continuing metformin and sulfonylurea • treatment with a third-line agent upon discontinuation of metformin or sulfonylurea (but not both) • treatment with a third-line agent upon discontinuation of both metformin and sulfonylurea (e.g., insulin monotherapy). The first scenario was the most common amongst the included RCTs, with RCTs reporting comparisons of interventions added onto existing metformin and sulfonylurea therapy. Long-term complications of diabetes: There were no adequately powered RCTs evaluating the comparative efficacy of any class of thirdline antidiabetes drug for reducing clinically important long-term complications of diabetes. Longerterm

	studies with larger sample sizes are required to determine if any of the agents have an advantage over another in limiting diabetes-related complications. Hemoglobin A1C: • Compared with metformin and a sulfonylurea alone, basal insulin, biphasic insulin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, TZDs, or bolus insulin combined with metformin and a sulfonylurea produced statistically significant reductions in A1C (range: -0.9% to -1.2%), but meglitinides and alphasglucosidase inhibitors did not. Biphasic insulin was also effective in reducing A1C (-1.9%) when given in combination with metformin alone (i.e., patients ceased taking sulfonylureas). • There were no statistically significant differences in A1C reductions between basal insulin, biphasic insulin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, TZDs, and bolus insulin. • The amount and quality of evidence was insufficient to draw conclusions regarding the relative efficacy of the add-on, partial-switch, and switch regimens in the initiation of insulin. Body weight: When added to metformin and sulfonylurea therapy, treatment with basal insulin, biphasic insulin, bolus insulin, and TZDs was associated with statistically significantly greater increases in body weight than treatment with metformin and sulfonylurea alone. DPP-4 inhibitors, and alpha-glucosidase inhibitors were not associated with significant weight gain, and GLP-1 analogues were associated with statistically significant weight loss. Hypoglycemia: • TZDs, GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors, and basal insulin were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than placebo when given in combination with metformin and a sulfonylurea. • The various insulin-containing strategies were typically associated with a greater risk of overall hypoglycemia relative to other active comparators. • Biphasic and bolus insulins were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than basal insulin. • Events of severe and nocturnal hypoglycemia were relatively rare for all drug classes, limiting the ability to make meaningful comparisons between drug classes.
Clar, 2012 [7] Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes	Fragestellung To assess the clinical effectiveness and safety of the SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes.
	Methodik Population: Erwachsene mit DM2 (bisher unzureichend eingestellt)

	Intervention: Any use of SGLT2 inhibitors (dapagliflozin and canagliflozin) in dual or triple therapy, in addition to other interventions including, but not restricted to: metformin, sulphonylureas, insulin and gliptins, Komparator: placebo or another active antidiabetic medication in combination with the same antidiabetic co-medication as in the SGLT2 inhibitor group Endpunkt: HbA1C, Change in weight, BMI, change in QoL Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Juli 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=3849) 7 trials (n= 3398) Dapagliflozin, 6 vs Placebo and 1 vs Glipizide 1 trial Canagliflozin (n= 451)
	Ergebnisdarstellung HbA1C Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398) Dapagliflozin at a dose of 10 mg/day significantly reduced HbA1c by (WMD) -0.54% (95% CI -0.67% to -0.40%, $p<0.00001$) after 12–26 weeks of treatment compared to placebo. There was significant heterogeneity. Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451) There was no difference in HbA1c reduction between dapagliflozin and glipizide, both reducing HbA1c by -0.52% (95% CI -0.60% to -0.44%). Background antidiabetic therapy: metformin (≥ 1500 mg/day) Weight Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398) Dapagliflozin was associated with a significant reduction in weight. Compared to placebo, weight was reduced by -1.81 kg (WMD, 95% CI -2.04 to -1.57, $p<0.00001$, no significant heterogeneity) after up to 26 weeks of treatment. Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451) Weight decreased by -3.22 kg (95% CI -3.56 to -2.87) in the dapagliflozin arm after 52 weeks of treatment and increased by $+1.44$ kg (95% CI $+1.09$ to $+1.78$) in the glipizide arm ($p<0.0001$ between

	groups).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren There are no long-term data on SGLT2 side effects, both in terms of rare complications yet to be identified, but also on the long-term effects of significant glycosuria on the urinary tract. The SGLT2 inhibitors are effective in lowering raised blood glucose, and as far as can be assessed from short term results, appear safe.
	Hinweise durch FB Med In D zugelassen: Dapagliflozin
Du, 2013 [9] Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis	Fragestellung The present meta-analysis aimed to compare the therapeutic efficacy of sitagliptin and metformin in the treatment of T2DM.
	Methodik Population: Pat mit DM typ 2 (regardless of gender, age, course of disease, body shape, and race) Intervention/Komparator: Sitagliptin vs Metformin Endpunkt: HbA1c, Fasting blood glucose, BMI, homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR); and homeostasis model assessment-b (HOMA-b) Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis April 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=1881)
	Ergebnisdarstellung HbA1c (7 trials n=1881) no significant difference in the influence of the two drugs on the HbA1c of the T2DM patients (P=0.148, SMD=0.13, 95% CI=-0.05, 0.30). Heterogeneity was noted among studies. Fasting plasma glucose (7 trials n=1881) There was a significant difference in the influence on fasting plasma glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.000, SMD=0.23, 95% CI=0.14, 0.32). Postprandial plasma glucose level (4 trials n=575) Significant difference in the influence on the postprandial blood glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.011, SMD=0.21, 95% CI=0.05, 0.38).

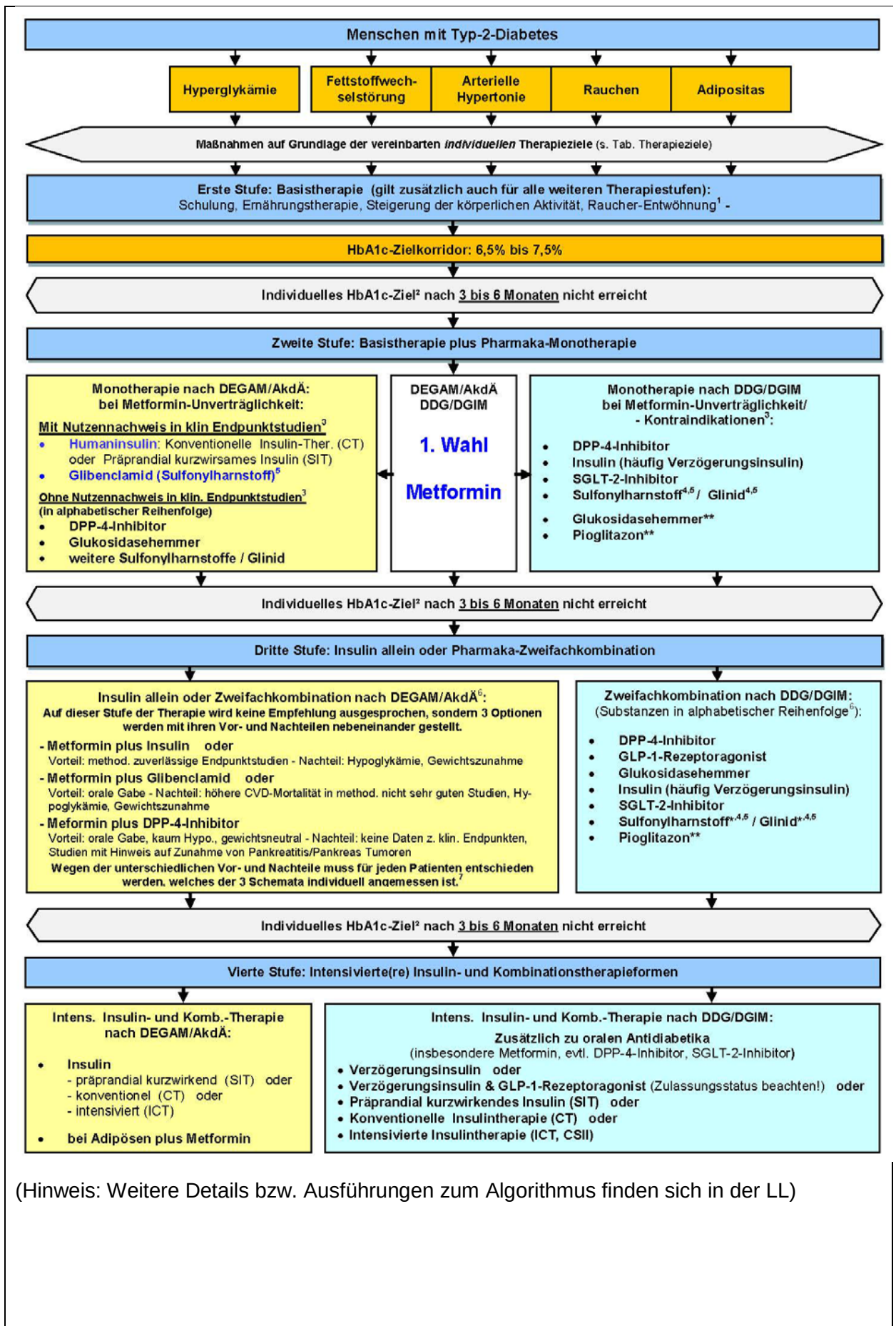
	BMI (3 trials n= 243) No significant difference existed in the influence on BMI between metformin and sitagliptin (P=0.063, SMD=0.26, 95% CI=- 0.01, 0.54). HOMA-IR (3 trials n=1403) HOMA-IR (HOMA-IR = fasting blood glucose [mmol/L] x fasting blood insulin [mIU/L]/22.5) is used to evaluate insulin sensitivity. A significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA-IR (P=0.003, SMD=0.16, 95% CI=0.06, 0.27). Thus, sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity. HOMA-β (4 trials n=1442) HOMA- β (HOMA- β =20 x fasting blood insulin [mIU/L]/[fasting blood glucose {mmol/L}-3.5] %) was used to evaluate the function of islet β cells. No significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA- β (P=0.285, SMD=-0.05, 95% CI=-0.15, 0.04) Anmerkungen/Fazit der Autoren Our findings reveal that both drugs have comparable abilities in reducing HbA1c, decreasing body weight, and improving the function of b cells, but sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity.
Wu, 2013 [63] Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis	Fragestellung This meta-analysis was performed to provide an update on the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator: a) DPP-4 inhibitors plus metformin as initial combination therapy b) DPP-4 inhibitor monotherapy vs metformin monotherapy Endpunkt: HbA1C, FPG Weight, adverse cardiovascular events Studiendauer: >12 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Dez. 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=7778)

	Ergebnisdarstellung <u>DPP-4 inhibitor as monotherapy vs metformin</u> HbA1C: lower reduction in HbA1c level [MD=0.28, 95% CI (0.17, 0.40), $p<0.00001$] FPG: lower reduction in FPG level [MD=0.81, 95% CI (0.60, 1.02), $p<0.00001$] Weight: lower weight loss [MD=1.51, 95% CI (0.89, 2.13), <0.00001] adverse CV events: lower risk of adverse CV events (include death from CV causes, non-fatal myocardial infarction or acute coronary syndrome, stroke, heart failure and arrhythmias) [RR=0.36, 95% CI (0.15, 0.85)] Hypoglycaemia: lower risk of hypoglycaemia [RR=0.44, 95% CI (0.27, 0.72), $p=0.001$] and lower risk of gastrointestinal AEs [RR=0.63, 95% CI (0.55,0.70), $p<0.00001$] <u>DPP-4 inhibitors plus metformin vs. metformin monotherapy</u> HbA1c: higher reduction in HbA1c level [MD=-0.49, 95% CI (-0.57, -0.40), $p<0.00001$] FPG: higher reduction in FPG level [MD=-0.80, 95% CI (-0.87, -0.74), $p<0.00001$] Weight: lower weight loss [MD=0.44, 95% CI (0.22, 0.67), $p=0.0001$] Anmerkungen/Fazit der Autoren • This meta-analysis compared DPP-4 inhibitors monotherapy with metformin monotherapy in T2DM, and the results showed that metformin monotherapy produced slightly, but significantly greater reduction in HbA1c, FPG and body weight than DPP-4 inhibitors monotherapy. However, DPP- 4 inhibitors monotherapy showed lower risk of adverse CV events, hypoglycaemia and gastrointestinal AEs compared with metformin monotherapy.
Zhuang, 2013 [64] A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin	Fragestellung This study estimated the effect and security of the two basal long-acting insulin analogs for T2DMby using meta-analysis. Methodik

detemir for patients with type 2 diabetes mellitus	Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator: insulin glargine and insulin detemir Endpunkt: HbA1C, FBG Studiendauer: >24 Wochen Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1.668)
	Ergebnisdarstellung Variety of HbA1c (3 trials) OR and 95%CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowering diabetic glycated hemoglobin were 0.03 and [-0.08, 0.15], separately. Difference was not statistically significant (p = 0.57).
	Variety of Fasting Plasma Glucose (FPG) (3 trials) The results combined for meta-analysis demonstrated OR and 95% CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowering diabetic fasting plasma glucose were 0.18 and [-0.10,0.47], separately. There was no significantly statistical difference (p = 0.21).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Both insulin glargine and insulin detemir can effectively control T2DM patient's blood glucose. Their effectiveness and security are similar.

Leitlinien

Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes [56] Langfassung Version 2 (Stand Sept. 2013)	Herausgeber der NVL „THERAPIE DES TYP-2-DIABETES“: Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft , Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) , Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) , Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) (vertreten durch die DDG) , Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD) Diese Leitlinie ... ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 01. August 2018 gültig.																				
	Methodik (Details zur Methodik im Leitlinien-Report, Version 1, Jan 2014) Grundlage der Leitlinie: Systematische Recherche nach Leitlinien, Konsensusverfahren, Bewertung von ausgewählten, aktuellen RCT Suchzeitraum: inkl. 2012 Die in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben (www.versorgungsleitlinien.de), soweit möglich an der Einteilung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org/).“ <table><tr><th>Empfehlungs-grad</th><th>Beschreibung</th><th>Formulierung</th><th>Symbol</th></tr><tr><td rowspan="2">A</td><td rowspan="2">Starke Empfehlung</td><td>„soll“</td><td>↑↑</td></tr><tr><td>„soll nicht“</td><td>↓↓</td></tr><tr><td rowspan="2">B</td><td rowspan="2">Empfehlung</td><td>„sollte“</td><td>↑</td></tr><tr><td>„sollte nicht“</td><td>↓</td></tr><tr><td>O</td><td>Offen</td><td>„kann“</td><td>↔</td></tr></table>	Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung	Symbol	A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑	„soll nicht“	↓↓	B	Empfehlung	„sollte“	↑	„sollte nicht“	↓	O	Offen	„kann“	↔
Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung	Symbol																		
A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑																		
		„soll nicht“	↓↓																		
B	Empfehlung	„sollte“	↑																		
		„sollte nicht“	↓																		
O	Offen	„kann“	↔																		
	Empfehlungen - Pharmakotherapie Bei der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte einem der beiden Algorithmen – von AkdÄ und DEGAM (gelb unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) bzw. von DDG und DGIM (türkis unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) gefolgt werden. ↑ (starker Konsens)																				



Fortsetzung NVL	Aufgrund unterschiedlicher Konzepte der Experten der die Inhalte der NVL verantwortenden Organisationen – inklusive unterschiedlicher Interpretation und unterschiedlicher klinischer Gewichtung der berücksichtigten Evidenz – konnte bei einzelnen Schritten der Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes keine Einigung erreicht werden. DDG und DGIM empfehlen ab Stufe 2 des Therapiealgorithmus ein in einigen Punkten vom gemeinsamen Vorschlag der AkdÄ und der DEGAM abweichendes therapeutisches Vorgehen. Die diesbezüglichen Divergenzen der DDG/DGIM und DEGAM/AkdÄ sind transparent in einem Algorithmus getrennt (farblich sichtbar) dargestellt und kommentiert. ----- Orale Antidiabetika <u>Orale Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte</u> • Metformin Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird heute Metformin als Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. Bei nicht ausreichender Senkung der Plasmaglukose sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM). • Sulfonylharnstoffe (SH) Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte für bestimmte Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden.... Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen für diesen Wirkstoff aufweisen. <u>Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte</u> • Alpha-Glukosidasehemmer Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukose-senkende Wirkung. • DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine) Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen besitzen DPP-4-Inhibitoren
-----------------	---

aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko.

- SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)

Dapagliflozin, als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren, wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukosereabsorption.

Glinide

Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden.

- Glitazone (Thiazolidendione)

In Anbetracht des Nebenwirkungsspektrums und des unzureichenden Wirksamkeitsnachweises im Hinblick auf klinische Endpunkte ist Pioglitazon nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) zu empfehlen.

Insulintherapie: Indikation und Schemata

Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Bei initialer Stoffwechseldekompensation kann eine primäre Insulintherapie, gegebenenfalls temporär, erforderlich sein.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.	↔
Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern.	↑

	Insulintherapieschemata Es stehen fünf Formen der Insulintherapie zur Wahl: • BOT: Basalunterstützte orale Therapie = Basalinsulin z. B. vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika; • CT: Konventionelle Insulintherapie mit 1 bis 2 Injektionen eines Mischinsulins (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika); • SIT: Supplementäre Insulintherapie mit präprandialen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika); • ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie mit präprandialen Injektionen mit Basalinsulin, (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika); • BOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten. Die bei Typ-1-Diabetes eingesetzte kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung eine Rolle spielen. Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Selbstkontrolle der Plasmaglukose praktiziert und dokumentiert werden.								
AkdÄ, 2009 [3] Arzneiverordnung in der Praxis – Diabetes Mellitus	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Methodik: Angaben finden sich im kurzgefassten „Leitlinien-Report zur Methodik“ Grundlage der Leitlinie: k.A. Suchzeitraum: k.A. LoE: k.A. GoR <table border="1" data-bbox="580 1451 1401 2027"> <thead> <tr> <th colspan="2">Kategorien zur Evidenz</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>↑↑</td><td>Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.</td></tr> <tr> <td>↑</td><td>Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.</td></tr> <tr> <td>↓↓</td><td>Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien.</td></tr> </tbody> </table>	Kategorien zur Evidenz		↑↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.	↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.	↓↓	Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien.
Kategorien zur Evidenz									
↑↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.								
↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.								
↓↓	Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien.								

	<table border="1" data-bbox="580 188 1401 394"> <tr> <td data-bbox="580 188 660 226"></td><td data-bbox="660 188 1401 226">Negative Aussage gut belegt.</td></tr> <tr> <td data-bbox="580 226 660 394">↔</td><td data-bbox="660 226 1401 394">Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.</td></tr> </table> Zusammenfassend lassen sich aus den klinischen Studien folgende Empfehlungen ableiten: Bei ausreichender HbA1c-senkender Wirksamkeit von oralen Antidiabetika können aus Gründen der Akzeptanz und Compliance orale Antidiabetika als primäre Pharmakotherapie bevorzugt werden. Bei der Insulintherapie gibt es keine Daten, die die Überlegenheit einer bestimmten Insulintherapieform belegen. Sie kann deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden. <u>Metformin</u> ist insbesondere bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes derzeit die Pharmakotherapie der ersten Wahl. Die günstige Wirkung von Metformin auf die Stoffwechsel-parameter Nüchternblutzucker und HbAC bei Diabetes mellitus Typ 2 ist durch zahlreiche Studien belegt. (↑↑) Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Metformin werden Sulfonylharnstoffe empfohlen. <u>Sulfonylharnstoffe (SH)</u>: Die dosisabhängige Senkung der Blutglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. (↑↑) Die Wirksamkeit einer SH-Therapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte nachgewiesen werden. (↑) Für neuere Antidiabetika konnte bislang im Vergleich zu älteren Wirkstoffen (Metformin, Sulfonylharnstoffe) keine therapeutische Überlegenheit hinsichtlich mikro- oder makrovaskulärer Endpunkte gesichert werden. <u>Glinide</u> senken die Blutglukose postprandial und nüchtern sowie den HbA1c-Wert. Die HbA1c- Senkung von Repaglinid entspricht derjenigen durch Glibenclamid, Gliclazid und Glibornurid. (↑↑) Ergebnisse zu harten klinischen Endpunkten aus Langzeit-untersuchungen liegen derzeit nicht vor. (↔) <u>Glitazone</u> (<i>Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet</i>) <u>Gliptine</u> (Dipeptidyl- Peptidase-4-Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren) In 12- bis 24-wöchigen plazebokontrollierten Studien führten Sitagliptin und Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer signifikanten Reduktion von Nüchternblutzucker und HbA1c. (↑↑) Ergebnisse zu relevanten klinischen Endpunkten wie z. B. diabetesbedingten Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/ Mortalität liegen für Gliptine nicht vor. (↔)		Negative Aussage gut belegt.	↔	Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.
	Negative Aussage gut belegt.				
↔	Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.				

	<u>Alpha-Glukosidase-Hemmer:</u> Die dosisabhängige Senkung der postprandialen Hyperglykämie ist gut belegt. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass Acarbose auch den Blutglukosenüchternwert und das HbA1c reduziert. (↑↑) Die Beeinflussung klinischer Endpunkte wie z. B. die Reduktion von Gesamt- oder diabetesbedingter Mortalität oder diabetesbedingten Komplikationen ist bei Typ-2-Diabetikern für Alpha-Glukosidase-Hemmer nicht belegt. (↔)																						
SIGN, 2010 [59] Management of diabetes - A national clinical guideline	SIGN=Scottish Intercollegiate Guidelines Network Fragestellung This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of diabetes. Methodik Grundlage der Leitlinie: Literaturrecherche Suchzeitraum: 2004-2008 (als Update der Version 55; Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite) <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">LEVELS OF EVIDENCE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1⁺⁺</td><td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1⁺</td><td>Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1⁻</td><td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td>2⁺⁺</td><td>High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2⁺</td><td>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2⁻</td><td>Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td>3</td><td>Non-analytic studies, eg case reports, case series</td> </tr> <tr> <td>4</td><td>Expert opinion</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">GRADES OF RECOMMENDATION</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td><td>At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1⁺⁺, and directly applicable to the target population; or A body of evidence</td> </tr> </tbody> </table>	LEVELS OF EVIDENCE		1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias	2 ⁺⁺	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal	2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series	4	Expert opinion	GRADES OF RECOMMENDATION		A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or A body of evidence
LEVELS OF EVIDENCE																							
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias																						
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias																						
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias																						
2 ⁺⁺	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal																						
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal																						
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal																						
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series																						
4	Expert opinion																						
GRADES OF RECOMMENDATION																							
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or A body of evidence																						

		consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results	
B		A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies 1 ⁺⁺ or 1 ⁺	
C		A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺	
D		Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺	
Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes <u>Metformin:</u> - Für übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sollte eine Behandlung mit Metformin die erste Wahl sein (Empfehlungsgrad A) <u>Sulfonylharnstoffe:</u> - Sulfonylharnstoffe sollten bei nicht übergewichtigen Patienten als Behandlung erster Wahl in Betracht gezogen werden wenn Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden kann (Empfehlungsgrad A). <u>(Thiazolidinedione: Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))</u> <u>DPP-4 Inhibitoren:</u> - DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die Blutglukose Kontrolle zu verbessern (Empfehlungsgrad A) <u>Alpha-glukosidase Inhibitoren:</u> - Alpha-Glukosidase Inhibitoren können als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden, wenn sie vertragen werden (Empfehlungsgrad B). <u>Meglitinide: Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.</u> <u>Glucagon Like Peptide (GLP)-1:</u> - Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m²) die bereits eine Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung bekommen. GLP-1 Agonisten werden normalerweise als Drittlinientherapie gegeben, bei Patienten bei denen eine Zweifachkombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung geführt hat (Empfehlungsgrad A). - Liraglutid kann als Drittlinientherapie nach unzureichender Blutzuckersenkung unter Metformin und Thiazolidinedione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m²) zu erzielen (Empfehlungsgrad A). <u>Insulin:</u>			

	• Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffe sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt ist (Ziel: Verbesserung/Beibehaltung glykämische Kontrolle) (Empfehlungsgrad A). • Einmal tägliches NPH Insulin zur Nacht sollte gegeben werden, wenn zusätzlich zu einer Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung gegeben wird. Die Gabe von Basal Insulin Analoga sollte in Betracht gezogen werden wenn Bedenken auf ein Hyoglykämie Risiko besteht (Empfehlungsgrad A). • Lösliches Insulin oder schnellwirksame Insulin Analoga können bei einer Intensivierung der Insulin Therapie gegeben werden, um die glykämische Kontrolle beizubehalten oder zu verbessern (Empfehlungsgrad A).
NICE Guideline: National clinical guideline for management in primary and secondary care (CG66), 2009 [54] & Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes, 2010 (CG87) [55]	(Guideline 87 aktualisiert teilweise Guideline 66) Suchzeitraum bis 2009 (Zulassungsrelevante Informationen wie „withdrawal of market authorisation“ wurden auch nach 2009 ergänzt; Detaillierte Angaben zur Methodik und Suchstrategie finden sich in Online-Appendices) Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung: • <u>Metformin</u>: Metformin als Erstlinien Option bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2. Sollte keine ausreichende Blutzuckersenkung erfolgen soll Metformin weiter mit einem anderen Antidiabetikum gegeben werden. Hier werden als Zweitlinien-Option Sulfonylharnstoffe genannt. • <u>Sulfonylharnstoffe</u>: Sulfonylharnstoffe als Erstlinientherapie bei Patienten, die nicht übergewichtig sind oder bei denen eine Metformin Unverträglichkeit/Kontraindikation oder ein schnelles Ansprechen aufgrund hypoglykämischer Symptome vorliegt. Sulfonylharnstoffe sollen als Zeitlinien Option gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit Metformin erzielt werden konnte. Sollte unter der Sulfonylharnstoffbehandlung keine ausreichende Blutzuckersenkung erzielt werden, soll ein zusätzliches Antidiabetikum gegeben werden. • <u>Acarbose</u>: Sollte gegeben werden, wenn Patienten nicht in der Lage sind andere glukosesenkenden Mittel einzunehmen. • <u>DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin)</u>: Sollten als Zweitlinientherapie zu einer Metformin/Sulfonylharnstoff Erstlinientherapie gegeben werden, wenn der Patient ein signifikantes Risiko auf Hypoglykämien oder dessen Konsequenzen aufweist, oder eine Sulfonylharnstoff/ Metformin Kontraindikation/ Unverträglichkeit vorliegt. Sitagliptin* sollte als Drittliniensoption gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit einer Metformin (Erstlinientherapie) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinientherapie) erzielt wurde und eine Insulintherapie keine Option darstellt.

	• <u>Thiazolidinedione</u>: Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet. • <u>GLP-1 (Exenatid)</u>: Sollte als Drittliniensoption gegeben werden, wenn eine Metformin (Erstlinien) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinien) Behandlung nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung führt. • <u>Insulintherapie</u>: Bei Start einer Insulintherapie soll mit Metformin (und Acarbose, wenn gegeben) und/oder Sulfonylharnstoffen (beenden bei Auftreten von Hypoglykämien) weiterbehandelt werden. *Sitagliptin war zu dem Publikationszeitpunkt dieser Leitlinie das einzige in den UK zugelassene Gliptin						
American Diabetes Association, 2014 [1] Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2014	Fragestellung These standards of care are intended to provide clinicians, patients, researchers, payers, and other interested individuals with the components of diabetes care, general treatment goals, and tools to evaluate the quality of care. Methodik (Hinweise zur Methodik finden sich in einem gesonderten Dokument online) Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche Suchzeitraum bis 2013 (Update einer älteren Version) GoR: ohne Gewichtung LoE <table border="1"> <tr> <th colspan="2">ADA evidence grading system for clinical practice recommendations</th></tr> <tr> <td>A</td><td> Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., "all or none" rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis </td></tr> <tr> <td>B</td><td> Supportive evidence from well-conducted cohort studies • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of </td></tr> </table>	ADA evidence grading system for clinical practice recommendations		A	Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., "all or none" rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis	B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of
ADA evidence grading system for clinical practice recommendations							
A	Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., "all or none" rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis						
B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of						

		cohort studies Supportive evidence from a well-conducted case-control study	
	C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies • Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation	
	E	Expert consensus or clinical experience	
	Pharmacological Therapy for Hyperglycemia in Type 2 Diabetes Recommendations • Metformin, if not contraindicated and if tolerated, is the preferred initial pharmacological agent for type 2 diabetes. (A) • In newly diagnosed type 2 diabetic patients with markedly symptomatic and/or elevated blood glucose levels or A1C, consider insulin therapy, with or without additional agents, from the outset. (E) • If noninsulin monotherapy at maximum tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3 months, add a second oral agent, a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist, or insulin. (A) • A patient-centered approach should be used to guide choice of pharmacological agents. Considerations include efficacy, cost, potential side effects, effects on weight, comorbidities, hypoglycemia risk, and patient preferences. (E) • Due to the progressive nature of type 2 diabetes, insulin therapy is eventually indicated for many patients with type 2 diabetes. (B) The position statement reaffirms metformin as the preferred initial agent, barring contraindication or intolerance, either in addition to lifestyle counseling and support for weight loss and exercise, or when lifestyle efforts alone have not achieved or maintained glycemic goals. Metformin has a long-standing evidence base for efficacy and safety, is inexpensive, and may reduce risk of cardiovascular events. When metformin fails to achieve or maintain glycemic goals, another agent should be added. Although there are numerous trials comparing dual therapy to metformin alone, few directly compare drugs as add-on therapy. Many patients with type 2 diabetes eventually require and benefit from insulin therapy. The progressive nature of type 2 diabetes and its therapies should be regularly and objectively explained to patients.		

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 12.01.2014

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
2	diabetes mellitus type 2:ti,ab,kw or type 2 diabet*:ti,ab,kw or diabetes mellitus type II:ti,ab,kw or type II diabet*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	diabet*:ti,ab,kw and mellitus*:ti,ab,kw and (typ*2 or type*2 or T2 or typ*II or type*II or TII):ti,ab,kw
4	#1 or #2 or #3
5	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
6	metformin: ti,ab,kw
7	#5 or #6
8	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees
9	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or (Dipeptidyl-Peptidase 4 or Dipeptidyl Peptidase 4 or Dipeptidyl-Peptidase IV or Dipeptidyl Peptidase IV):ti,ab,kw
10	(gliptin*):ti,ab,kw or (DPP*):ti,ab,kw
11	#8 or #9 or #10
12	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
13	sulfonylurea:ti,ab,kw
14	#12 or #13
15	MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees
16	insulin*:ti,ab,kw or hyperglycemia:ti,ab,kw or hyperglycemic:ti,ab,kw
17	#15 or #16
18	sglt*2:ti,ab,kw or "sglt2":ti,ab,kw or ("sodium glucose cotransporter2" :ti,ab,kw) or "sodium glucose co*transporter*2":ti,ab,kw
19	#7 or #11 or #14 or #17 or #18
20	#4 and #19
21	#4 and #19 from 2009 to 2014

SR, HTAs in PubMed am 12.01.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]
2	(((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract]))
3	(#1) OR #2
4	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]
6	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract]
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]
11	(#10) OR #9

12	("sglt*2"[Title/Abstract]) OR "sglt2"[Title/Abstract]
13	("sodium glucose cotransporter2"[Title/Abstract]) OR "sodium glucose co*transporter*2"[Title/Abstract]
14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])
15	((#12) OR #13) OR #14
16	((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16
18	(#17) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
19	(#17) AND (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))
20	(#18) OR #19
21	(#20) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/12"[PDAT])

Leitlinien in PM am 07.01.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]
2	(((((diabetes[Title/Abstract] OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract])) AND (((((((Type2[Title/Abstract] OR Type*2[Title/Abstract] OR T*2[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TypeII[Title/Abstract] OR Type*II[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR T*II[Title/Abstract]))
3	(#1) OR #2
4	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]
6	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract] OR DPP*4[Title/Abstract] OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract]
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract] OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]
11	(#10) OR #9
12	("sglt*2"[Title/Abstract]) OR "sglt2"[Title/Abstract]
13	("sodium glucose cotransporter2"[Title/Abstract]) OR "sodium glucose co*transporter*2"[Title/Abstract]
14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])
15	((#12) OR #13) OR #14
16	((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16
24	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])
25	(#24) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/12"[PDAT])

Literatur:

1. **American Diabetes Association.** Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl 1): 14-80.
2. **Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, Deyoung MB, Darso T, Hoogwerf BJ.** Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. Clin Ther 2012; 34 (6): 1247-58.
3. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.** Diabetes Mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009; Arzneiverordnung in der Praxis (Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)); <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf#page=1&view=fitB>, Zugriff am 25.04.2013.
4. **Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Pahan MA, Ranasinghe P, Nicholson WK, Block L, Odelola O, Dalal DS, Ogbeche GE, Chandrasekhar A, Hutfless S, Bass EB, Segal JB.** Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Rockville,MD (US): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2011; Comparative Effectiveness Review Number 27.
5. **Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C.** Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS Med 2012; 9 (4): e1001-204.
6. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulfonylurea. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2010; (1): http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes_TR_Clinical_Report_Final_e.pdf, Zugriff am 18.04.2013.
7. **Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N.** Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open 2012; 2 (5):
8. **Deacon CF, Mannucci E, Ahren B.** Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. Diabetes Obes Metab 2012;
9. **Du Q, Wu B, Wang YJ, Yang S, Zhao YY, Liang YY.** Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Curr Med Res Opin 2013; 29 (11): 1487-94.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Langwirkende Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 1 der Zwölften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (12. RSA-ÄndV). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2005;
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008;
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2010; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/>, Zugriff am 14.01.2014.
19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2012; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf, Zugriff am 12.04.2013.
20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin (Absatz 5b, erneute Nutzenbewertung). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1713/>, Zugriff am 20.01.2014.
21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §

- 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1827/>, Zugriff am 20.01.2014.
22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1822/>, Zugriff am 20.01.2014.
 23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin/Metformin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1826/>, Zugriff am 20.01.2014.
 24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/51/#tab/beschluesse>, Zugriff am 20.01.2014.
 25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V-Sitagliptin/Metformin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1823/>, Zugriff am 20.01.2014.
 26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1824/>, Zugriff am 20.01.2014.
 27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Saxagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1825/>, Zugriff am 20.01.2014.
 28. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin. Berlin (Ger): 2013;
 29. **Goossen K, Graber S.** Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2012;
 30. **Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T.** Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ 2012; 344 e1771.

31. **Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrøm LH, Almdal T.** Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (4):
32. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-03 Version 1.1. Köln (Ger): Institut fuer Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009; https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf, Zugriff am 12.05.2011.
33. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report. Auftrag A05-23 Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2007
34. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht Auftrag A05-05C. Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2009
35. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-05A. Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2008 https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, Zugriff am 11.05.2011.
36. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-04 Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2005
37. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A11-19 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011; (IQWiG-Berichte – Nr. 111): https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF, Zugriff am 15.01.2014.
38. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report (A05-07). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011; https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf, Zugriff am 11.04.2013.
39. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V (Dossierbewertung A12-11). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_11_linagliptin_erneute_nutzenbewertung_gemass_35a_absatz_5b_sgb_v_dossierbewertung.2694.html, Zugriff am 14.01.2014.
40. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A12-18 (Dapagliflozin) [A13-18]. Köln (Ger): Institut für Qualität

und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013;
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_18_addendum_zum_auftrag_a12_18_dapagliflozin.3660.html, Zugriff am 14.01.2014.

41. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A13-16 Vildagliptin (A13-30). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 188):
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_30_addendum_zum_auftrag_a13_16_vildagliptin.3743.html, Zugriff am 14.01.2014.
42. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A13-17 Vildagliptin/Metformin (A13-31). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 189):
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_31_addendum_zum_auftrag_a13_17_vildagliptin/metformin.3744.html, Zugriff am 14.01.2014.
43. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Dapagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A12-18). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013;
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_18_dapagliflozin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3218.html, Zugriff am 14.01.2014.
44. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-01 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 174):
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_01_saxagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3644.html, Zugriff am 14.01.2014.
45. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 152):
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_16_saxagliptin/metformin_wirkstoffkombination_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3049.html, Zugriff am 14.01.2014.
46. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-12 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 167):
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_12_saxagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3651.html, Zugriff am 14.01.2014.
47. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-02 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 175):
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_02_sitagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3649.html, Zugriff am 14.01.2014.

48. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Sitagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-03 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 176):
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_03_sitagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3650.html, Zugriff am 14.01.2014.
49. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 178):
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_16_vildagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3638.html, Zugriff am 14.01.2014.
50. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vildagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-17 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 179):
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_17_vildagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3639.html, Zugriff am 14.01.2014.
51. **Karagiannis T, Paschos P, Paetas K, Matthews DR, Tsapas A.** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344 e1369.
52. **Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E.** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20 (4): 224-35.
53. **Monami M, Nardini C, Mannucci E.** Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;
54. **National Collaborating Centre for Chronic Conditions.** Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. (This guideline partially updates NICE clinical guideline 66 and replaces it.). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009; -(Clinical guideline; no. 87).
55. **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes (CG66 in NICE clinical guideline 87). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010 2010;
56. **Nationales VersorgungsLeitlinien-Programm der Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ - 2 - Diabetes. Langfassung, Version 2.0 (NVL-001g). Berlin (Ger): Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013;
http://versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf&Inkname=nvl_dm2_therapie_lang, Zugriff am 14.01.2014.

57. **Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI.** Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303 (14): 1410-8.
58. **Richter B, Bandeira EE, Bergerhoff K, Lerch C.** Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; (3):
59. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of diabetes. A national clinical guideline; No. 116. Edinburgh (UK): SIGN 2010; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>, Zugriff am 15.02.2013.
60. **Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A.** Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (CD006423):
61. **Swinnen SG, Simon Airin CR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH.** Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (CD006383):
62. **van Avendonk MJ, Rutten GE.** Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Obesity and Metabolism* 2009; 11 (5): 415-32.
63. **Wu D, Li L, Liu C.** Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (1): 30-7.
64. **Zhuang YG, Peng H, Huang F.** A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (19): 2566-70.

Teil 2: Diabetes mellitus Typ 1

Indikation für die Recherche bei Insulin Degludec:

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen (Diabetes mellitus Typ 1)

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s.S. 7: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „*Diabetes Mellitus Typ 1*“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.01.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC sowie Fachgesellschaften. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **394** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **73** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **15** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	glucagon-like peptide 1
HbA1c	glycosylated haemoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
M(D)I	multiple (daily) injections
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
TRIP	Turn Research into Practice Database

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

IQWiG, 2010 [7] Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1	Fragestellung/Ziele: Ziele der vorliegenden Untersuchung waren die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem langwirksamen Insulinanalogon im Vergleich zu einer Behandlung mit einem auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulin und die vergleichende Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga untereinander Population: Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 Endpunkte: patientenrelevanter Therapieziele Ergebnis /Fazit: 12 relevante Studien, davon 10 Studien langwirksamen Insulinanalogon vs Humaninsulin (davon wurde in 6 Studien Insulin Glargin, 4 Studien Insulin Detemir). n= 3511 2 Studien: Insulin Detemir vs Insulin Glargin (n=769) <u>Folgekomplikationen und Mortalität</u> Bezüglich der langfristigen Auswirkungen auf das Risiko für diabetesbedingte Folgekomplikationen ließen sich anhand der Studien keine Aussagen treffen. Für die Zielgröße Gesamtsterblichkeit wurde auf Todesfälle im Rahmen der Sicherheitsevaluation zurückgegriffen, da keine der Studien auf die Untersuchung der Mortalität ausgerichtet war. Beim Vergleich von Insulin Detemir vs. NPH-Insulin traten lediglich in einer Studie numerisch auffällig mehr Todesfälle unter Insulin Detemir auf. Dies war bei keiner der weiteren 3 Studien zu Insulin Detemir zu beobachten. <u>Veränderungen des Augenhintergrundes</u> Für kein Therapieschema zeigten sich bezüglich des Auftretens von Veränderungen des Augenhintergrundes im Rahmen der Sicherheitsevaluation auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergab sich kein Beleg für einen Vorteil der Insulinanaloga in Bezug auf die Zielgrößen Mortalität und diabetesbedingte Folgekomplikationen. <u>Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache</u> Hinsichtlich des Effekts der langwirksamen Insulinanaloga auf die Notwendigkeit stationärer Behandlungen ergab sich aufgrund fehlender Daten kein Beleg für einen Vorteil eines der Insulinanaloga. <u>Schwerwiegende Hyperglykämien</u> Aus den vorliegenden Daten ließ sich für keine der Behandlungs-
--	---

	optionen ein Beleg für einen Vorteil bezüglich der Vermeidung schwerwiegender Hyperglykämien ableiten. Fazit Der Langzeitnutzen und -schaden der langwirksamen Insulinanaloga ist generell nicht ausreichend untersucht. Nur eine der relevanten Studien hatte eine Laufzeit von 24 Monaten, die übrigen Studien liefen nur ca. 6 bis 12 Monate. Ein Großteil der Studien zum Vergleich der Insulinanaloga mit NPH-Insulin war zudem nur eingeschränkt zu verwerten, da das NPH-Insulin nicht optimiert eingesetzt wurde. <u>Studien mit Erwachsenen</u> <i>Insulin Glargin vs. NPH-Insulin</i> Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin. <i>Insulin Detemir vs. NPH-Insulin</i> Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin. In einer der Studien zeigte sich zwar ein Hinweis auf einen Unterschied zugunsten von Insulin Detemir bezüglich des Auftretens schwerer (nächtlicher) Hypoglykämien. In dieser Studie wurde NPH-Insulin jedoch nicht optimiert eingesetzt, sodass sich hieraus kein Zusatznutzen für Insulin Detemir ergibt. Es gibt einen Hinweis für einen höheren Schaden von Insulin Detemir in Bezug auf Reaktionen an der Injektionsstelle. Zudem gibt es einen Nachweis einer geringeren Gewichtszunahme unter Insulin Detemir. Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen betrug im Mittel nach 6 bis 24 Monaten ca. 0,7 kg. Die Relevanz des Unterschieds ist unklar. <i>Insulin Detemir vs. Insulin Glargin</i> Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen eines Insulinanalogons gegenüber dem jeweils anderen.
IQWiG, 2007 [6] Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1	Fragestellung: die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem kurzwirksamen Insulinanalogon im Vergleich zu einer Behandlung mit kurzwirksamem Humaninsulin sowie die vergleichende Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga untereinander hinsichtlich Population: jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 Endpunkte: Patientenrelevante Therapieziele (insbesondere Morbidität, Mortalität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse).

	Ergebnis /Fazit: <i>Folgekomplikationen und Mortalität</i> Bezüglich der langfristigen Auswirkungen auf das Risiko diabetesbedingter Folgekomplikationen und der Gesamtsterblichkeit ließen sich aus den Studien keine Aussagen treffen. <i>Hyperglykämien</i> Schwerwiegende hyperglykämische Ereignisse einschließlich Ketoazidosen traten in allen Studien kaum auf. Die Studien waren nicht darauf angelegt und geeignet, den Nutzen der Insulinanaloga bez. der Vermeidung schwerwiegender hyperglykämischer Ereignisse nachzuweisen. <i>Stationäre Behandlungen</i> Hinsichtlich des Effekts der Insulinanaloga auf die Notwendigkeit stationärer Behandlungen ließen sich aus den Studien keine Aussagen treffen. <i>Schwerwiegende Hypoglykämien</i> Bezüglich schwerwiegender Hypoglykämien insgesamt zeigte sich in keiner der 9 Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Fazit Erwachsene Patienten- Der Nutzen von Insulin Aspart im Vergleich mit Humaninsulin bei erwachsenen Patienten ist auf Grund fehlender oder mangelhafter Daten unklar und ein Zusatznutzen damit nicht belegt.
G-BA, 2008 [5] Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1	Insulinsubstitution Bei gesichertem Diabetes mellitus Typ 1 ist die Substitution von Insulin die lebensnotwendige und lebensrettende Maßnahme. Für die Erreichung der genannten Therapieziele ist die Senkung der Blutglukosewerte in einen möglichst normnahen Bereich notwendig. Vorrangig soll Human-Insulin verwendet werden, weil dessen positiver Effekt und Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien mit klinischen Endpunkten nachgewiesen wurden.
IQWiG, 2011 [8] Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 1	Fragestellung/Ziele: Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, mittels einer systematischen Recherche nach neuen thematisch relevanten evidenzbasierten Leitlinien zu suchen und durch die Synthese der Leitlinienempfehlungen einen potenziellen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf des bestehenden DMP Diabetes mellitus Typ 1 zu spezifizieren. Population: Patienten mit DM Typ 1

	Ergebnis /Fazit: Für die folgenden Gliederungspunkte ergibt sich kein Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf: Gliederungspunkt 1.3.2 Differenzierte Therapieplanung
--	--

Cochrane Reviews

Misso, 2010 [11] Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus	1. Fragestellung To assess the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) compared to multiple insulin injection for type 1 diabetes mellitus.
	2. Methodik Population: patients with DM Typ 1 Intervention: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). Komparator: Multiple insulin injections (MI) (three or more insulin injections per day). Endpunkt: glycaemic control (HbA1c, daily mean blood glucose, fasting blood glucose or postprandial blood glucose); number of overall, severe and non-severe hypoglycaemic episodes, QoL, weight Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Juli 2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=976) (davon 7 Studien bei Patienten unter 18J)
	3. Ergebnisdarstellung <u>HbA1c</u> subgroup analysis: age of study participants > 18 Jahre; 13 trials mit Patienten) The mean difference of HbA1c was estimated to be -0.3% (95% CI - 0.5 to -0.1) in favour of CSII compared with MI. The test of heterogeneity gave an I^2 statistic of 62%. The test for overall effect: $P=0.01$. <u>Fasting blood glucose</u> (mg/dl) subgroup analyses: age of study participants > 18 Jahre; 9 trials) The mean difference of fasting blood glucose was estimated to be -16mg/dl (95%CI -29 to -3) in favour of CSII compared with MI. The test of heterogeneity gave an I^2 statistic of 79%. Therefore, the pooled effect estimate is not reliable. <u>Non-severe hypoglycaemic events</u> The 17 studies that reported non-severe hypoglycaemia used different scales and it was not appropriate to conduct a meta-analysis, however the data indicate that there is no relevant benefit of one intervention over the other for reducing non-severe

	hypoglycaemic events. <u>Severe hypoglycaemic events</u> Severe hypoglycaemia was often defined as requiring assistance from another person for recovery or resulting in coma or seizure. Some studies did not provide a definition. The 15 studies that reported severe hypoglycaemia used different scales and it was not appropriate to conduct a meta-analysis, however the data indicate that CSII may be better than MI for reducing the incidence of severe hypoglycaemic events
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Both continuous CSII and MII are currently used in practice. There may be benefit in using CSII over MI for improving glycaemic control and improving health-related quality of life in people with type 1 diabetes. Non-severe hypoglycaemic events do not appear to be influenced differently by either intervention. It is important to note that there is insufficient evidence regarding adverse events, diabetes late complications, mortality and cost – all essential considerations in deciding which treatment to administer in practice. Until evidence is available for these outcomes we are unable to make a recommendation about whether either intervention is superior over the other in the management of glycaemic control in people with type 1 diabetes.
	Hinweise durch FB Med Einige der eingeschlossenen Studien hatten eine inadequate statistische Methodik (i.e. ignoring within-person variation).

Systematische Reviews

Fatourehchi, 2009 [4] Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections	Fragestellung The aim was to summarize evidence on the effect of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDIs) on glycemic control and hypoglycemia.
	Methodik Population: Pat mit DM (Typ 1 + 2) Intervention: CSII Komparator: MDI Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie Suchzeitraum bis März 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=669) (zusätzlich 2 Studien Für Typ 2), davon
	Ergebnisdarstellung <u>Meta-analysis: glycemic control (13 Studien)</u> Compared with MDI, CSII in patients with type 1 diabetes reduced HbA1c by 0.2% (95% CI, 0.1, 0.3); this result was consistent across trials and across the subgroups examined, and it was robust to our sensitivity analyses. In der Subgruppe der Erwachsenen: HbA1c pooled weighted mean difference: -0.20 (-0.43, 0.03) (Random effects method, negative values favor CSII). <u>Meta-analysis: hypoglycemia (12 Studien)</u> Severe hypoglycemia There was no significant difference between study arms, with the point estimate favoring CSII (OR, 0.48; 95% CI, 0.23, 1.00) in trials of patients with type 1 diabetes There was no significant difference ($P_{\text{interaction}} = 0.42$) in the impact of CSII vs. MDI studies enrolling patients with type 1 diabetes using only analog insulin for both basal and bolus doses (OR, 0.67; 95% CI, 0.22, 2.02) when compared with studies of such patients using other insulin combinations (OR, 0.36; 95% CI, 0.13, 0.98). Nocturnal hypoglycemia There was no significant difference between study arms with the point estimate favoring CSII (OR, 0.82; 95% CI, 0.33, 2.03) in trials of

	patients with type 1 diabetes Again, there was no significant interaction ($P = 0.63$) between insulin use (analog insulin only vs. other combinations) and the risk of nocturnal hypoglycemia with CSII vs. MDI (OR, 0.92; 95% CI, 0.33, 2.55; vs. OR, 0.53; 95% CI, 0.07, 3.81).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • The main limitations of this systematic review refer to the paucity of evidence in patients at high risk of hypoglycemia. Only one pilot trial has focused on patients with hypoglycemic unawareness. • Our review has shown that CSII and MDI, as tested in contemporary clinical trials, are not dramatically different in terms of their efficacy and safety. The best evidence, which only indirectly applies to patients with tight glycemic control at risk of hypoglycemia, suggests a small improvement in HbA1c level in favor of CSII in adult patients with type 1 diabetes without significant impact on the risk of hypoglycemia.
Monami, 2009 [13] Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes.	1. Fragestellung The aim of the present meta-analysis is the assessment of differences with respect to HbA1c, incidence of hypoglycaemia, and weight gain, between NPH human insulin and each long-acting analogue in type 1 diabetes.
	2. Methodik Population: Patients with DM type 1 Intervention: long-acting insulin analogue (detemir glargin) + combined with prandial insulin Komparator: NPH Insulin + combined with prandial insulin Studiendauer: > 12 Wochen Endpunkt: hypoglycaemia (major/severe: any event that required third-party assistance; minor: an event that was self-treated but with a blood glucose measurement of <3.1 mmol/l plasma glucose or <2.8 mmol/l full blood glucose) , HbA1C, FPG, Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Apr 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 (n= 6186), 12 mit Insulin Detemir und 8 mit Insulin Glargin
	3. Ergebnisdarstellung Of the studies retrieved, two were designed as non-inferiority trials , while seven were aimed at assessing the superiority of analogues

	over NPH insulin; this point was not specified in the remaining 11 trials. <u>HbA1C</u> Overall, a significant reduction of HbA1c was observed with analogues [-0.07 (-0.13; -0.01)%; $p = 0.026$], with different long-acting analogues yielding similar results on glycaemic control. <u>Weight</u> Nine trials with detemir, but none of those with glargine, reported a significantly smaller weight gain in comparison with NPH insulin <u>BMI</u> BMI at the end of the trial was reported in eight trials with detemir, combining the results of those studies, detemir was associated with a significantly smaller weight gain than NPH human insulin [by 0.26 (0.06–0.47) kg/m²; $p = 0.012$]. Such analysis could not be performed for glargine, as BMI at end of trial was reported only in two studies. <u>Hypoglycaemia (12 trials)</u> Long-acting analogues were not associated with a significant reduction of hypoglycaemic risk in comparison with NPH insulin. <u>Severe hypoglycaemia (16 trials)</u> The total number of patients experiencing at least one episode of severe hypoglycaemia was 264 and 225 in the analogue and NPH group respectively [OR 0.73 (0.60; 0.89), $p = 0.002$]
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren • The combination of results of available studies showed a reduction of the risk of severe hypoglycaemia, which could not be detected in most clinical trials due to the small number of events. The two long-acting analogues seem to be associated with a similar reduction of hypoglycaemic risk in comparison with NPH, although statistical significance was reached with detemir but not glargine, due to the smaller sample size. • Most of the trials were sponsored by manufacturers of long-acting analogues. • Differences in the criteria used for the definition of hypoglycaemia should also be considered when interpreting results on the rates of nocturnal hypoglycaemia; the only consistent definition of hypoglycaemia across trials was that of severe

	hypoglycaemia, that is, low blood glucose requiring help from a third party. Furthermore, in some trials the number of daily administrations of NPH insulin was different from that of long-acting analogues (notably glargine).
	Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med Keine Informationen zu langfristigen patientenrelevanten Endpunkten
Jacobsen, 2009 [9] Evidence-based insulin treatment in type 1 diabetes mellitus	1. Fragestellung The present systematic review was performed in order to evaluate the scientific evidence base of the following regimes: (1) multiple daily insulin injections therapy (MIT) or CSII versus conventional insulin treatment (CIT), (2) two versus four daily insulin injections and (3) rapid-acting insulin analogues versus human soluble insulin.
	2. Methodik Population: Pat mit DM Typ 1 Intervention/ Komparator: a) Treatment with continuous subcutaneous insulin infusion/ MIT vs conventional insulin injections therapy b) 4 vs 2 daily insulin injections c) Treatment regimens with rapid-acting insulin analogues vs human soluble insulin Endpunkt: HyA1C, Hypoglykämie, Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Aug. 2007 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten in Metaanalyse (Gesamt): 43 (n=3901)
	3. Ergebnisdarstellung a) Treatment with continuous subcutaneous insulin infusion/ MIT vs conventional insulin injections therapy (n = 21, open-label, davon 8 cross-over trials und 13 parallel group studies). The use of rapid-acting insulin analogues in CSII was investigated and described in 2 studies. In the remaining trials human soluble insulin was used. In the CSII-group we found a statically significant reduction in HbA1c (between the end of the study and baseline), the mean decrease in HbA1c was $-1.7 \pm 1.2\%$ ($P < 0.01\%$). In the Conventional Insulin Therapy/Multiple Injections Therapy group a significant reduction of HbA1c was found too, $-0.5 \pm 1.4\%$ ($P < 0.05\%$).

	In conclusion, our metaanalysis showed that the use of insulin pump provided an overall mean reduction in HbA1c of 1.2%, 95% Confidence Interval (CI) [0.73; 1.59] ($P < 0.001$), and is superior to CIT/MIT in achieving the most optimal metabolic control. Three trials reported a significant reduction in the incidences of hypoglycaemia, where as two trials showed an increase in mild episodes of hypoglycaemia/patient. Overall, no significant difference was found in the frequency of hypoglycaemic events between the use of CSII and MIT/CIT. An improvement in the quality of life by using CSII was found in the three trials describing this issue. In 18 papers, this issue was not described. b) 4 vs 2 daily insulin injections ($n = 1$; 12 months cross-over study including 16 patients) The patients were allocated to individual combinations of short-acting insulin (Actrapid) and intermediate-acting insulin (NPH insulin) versus three daily injections and Actrapid as well as Ultralente at bedtime. The main endpoints were HbA1c and incidences of hypoglycaemia, <u>but no significant differences</u> were found between the groups. c) Treatment regimens with rapid-acting insulin analogues vs human soluble insulin ($n = 27$, davon 22 in Meta-analyse) Only 22 papers of the 27 papers were statistically suitable for the meta-analysis, but all 27 trials contribute to substantial evidence of the treatment with rapid-acting insulin analogues. Insulin Lispro was described in 21 papers including four double-blinded trials; while Insulin Aspart was described in six papers of which all studies were double-blinded. HbA1c In the insulin analogue group, we found a reduction in HbA1c (between the end of the study and baseline) of $0.2 \pm 0.2\%$ ($P < 0.01\%$), whereas HbA1c was reduced in the human insulin group with $0.1\% \pm 0.3\%$. In conclusion, our meta-analysis showed that the use of rapid-acting insulin analogues compared with human soluble insulin provided a treatment effect of 0.1% in HbA1c confidence interval CI: [0.01; 0.16] ($P = 0.03$) for the trials included in this review. Hypoglycaemia frequency <u>No statistically significant</u> differences were found in the hypoglycaemia frequency in 14 of the 27 studies. The remaining 13 studies stated a significant reduction in the frequency of hypoglycaemia/ patient/month of $14.0 \pm 3.7\%$ (mean $\pm$ SD) ($P <$
--	---

	0.05) using rapid-acting insulin analogues. In the insulin Lispro group, eight trials proved a significant reduction in HbA1c compared with human soluble insulin at the end of the trial, 12 trials proved no change in HbA1c comparing the two regimens, and one trial proved a significant decrease in HbA1c using human soluble insulin. Furthermore, 10 studies showed a significant reduction in incidences of hypoglycaemia, 11 studies showed no significant reduction. In the six studies comparing insulin Aspart with human insulin a very small but statistically significant reduction in HbA1c of 0.08–0.34% ($P < 0.05$) was seen in the analogue group compared with the human insulin group. Double-blinded trials (5 trials) The blinded trials compared either insulin Lispro or insulin Aspart with human soluble insulin in multiple injections therapy or in CSII. • A cross-over study ($n=155$), who were randomized to two 16-week treatment periods on either insulin Aspart or human soluble insulin. No significant reduction in HbA1c was reported on either type of insulin, but major episodes of nocturnal hypoglycaemia were significantly reduced with insulin Aspart (risk ratio 0.28 95%, CI [0.13– 0.59], $P = 0.001$) • A cross-over study ($n=93$) with 12 weeks on each therapy on multiple injection therapy. No significant difference was found in HbA1c or frequency of hypoglycaemia between the two therapies. However, nocturnal hypoglycaemia was less frequent on insulin Lispro between midnight and 6 a.m. (0.7 ± 1.6 episodes vs. 1.8 ± 3.1 episodes, $P = 0.029$) • A cross-over study ($n=30$) treated patients with CSII for three months on each therapy. A significant reduction in HbA1c from $8.0 \pm 0.7\%$ to $7.7 \pm 0.1\%$ and difference in the frequency of hypoglycaemia of 7.6 ± 1.3 events versus 6.0 ± 0.9 events per 30 days were found using Lispro in CSII ($P = 0.03$) • Another double-blinded trial ($n=10$) performed a cross-over study including patients treated with CSII for three months on each therapy. A significant reduction in HbA1c from $7.9 \pm 0.3\%$ to $7.5 \pm 0.3\%$ ($P = 0.04$) and a significant reduction in the frequency of hypoglycaemia from 11.8 ± 2.9 to 8.7 ± 2.9 events per 30 days were found using Lispro ($P = 0.03$) • A cross-over study demonstrating a significant reduction in HbA1c from $8.0 \pm 0.2\%$ to $7.7 \pm 0.1\%$ using Lispro and a reduction in the frequency of hypoglycaemia from 12.7 ± 1.6 to 8.6 ± 1.4 events per patient per 30 days ($P = 0.035$). → Thus, the best studies (the blinded ones) showed a statistically significant improvement in HbA1c in three out of five studies but all together the biological importance of rapid-acting insulin analogues
--	--

	seems modest. However fewer hypoglycaemic attacks may be induced by rapid- acting insulin analogues. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren • We found that the solid scientific evidence for the three selected insulin regimens is sparse. The evidence is based on a few very heterogeneous trials with very different designs, number of patients attending and various statistical methods. Only five studies in the past 23 years fulfil the optimal criteria for a clinical trial with the selected endpoints described above. • Our meta-analysis shows that CSII treatment provides the greatest reduction in HbA1c (primary outcome) without inducing more hypoglycaemic events. • Basal–bolus therapy has not been shown to improve HbA1c but provides flexibility for the patients. • The use of rapidacting insulin analogues provides only a modest reduction in HbA1c but may reduce the frequency of hypoglycaemia. ➔ We conclude that the most optimal treatment today is CSII given by an insulin pump since it results in the largest decline in HbA1c values and is obtained without inducing more hypoglycaemia. Rapid-acting insulin analogues seem not to be superior to soluble human insulin, but may induce fewer hypoglycaemic events.
Monami , 2010 [12] Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis	1. Fragestellung The aim of the present meta-analysis is the assessment of differences in efficacy and hypoglycemic risk between CSII, using short-acting analogs, and MDI, in patients with type 1 diabetes. 2. Methodik Population: Pat mit DM Typ 1 Intervention continuous subcutaneous insulin injection (CSII) Komparator multiple daily insulin injections (MDI) using short-actinginsulin analogs. Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie Studiendauer: mind. 12 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis Juli 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (all open-label) (n=k.A.)

	3. Ergebnisdarstellung (11 trials) <u>HbA1c</u> When combining results of trials, HbA1c was significantly lower with CSII than with conventional insulin treatment. A significant reduction of HbA1c with CSII was observed either with lispro [-0.2 (-0.4; -0.1)%, P = 0.001] or aspart [-0.6 (-1.0; -0.2)%; P = 0.002]. Furthermore, a significant improvement of HbA1c with CSII was detected in trials using different prandial (lispro or aspart) and basal (glargine or NPH) insulins in MDI (data not shown). CSII produced a significant advantage over MDI in trials enrolling patients with a mean age [10 years (-0.3 [-0.4; -0.2]%; P<0.001), but not in studies performed on younger subjects (-0.1 [-0.5; 0.3]%; P = 0.48). <u>Hypoglycemia</u> A formal meta-analysis on the overall incidence of hypoglycemia could not be performed, because this information was not consistently reported across trials (i.e., some studies reported number of events or incidence rates, but not the number of patients with at least one event). Sixteen and 21 patients in CSII and comparator groups, respectively, experienced at least one episode of severe hypoglycemia; the difference between treatment arms was not significant (MH-OR 0.80[0.39;1.63]; P = 0.53). 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren • The type of prandial and basal insulin in MDI was not consistent across trials. Shortacting insulin analogs produce a significant reduction of HbA1c in type 1 diabetic patients in comparison with RHI therefore, the comparison of short-analogs as CSII with RHI as MDI could produce a bias in favor of CSII. This could account for the greater reduction of HbA1c reported in a recent meta-analysis of CSII versus MDI, which included also a large number of trials with RHI • Unfortunately, a formal metaanalysis on the effects of CSII on quality of life is prevented by the heterogeneity of methods used across trials for the assessment of this parameter.
OHTAS, 2009 [1] (Ontario Health Technology Assessment) Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Pumps	1. Fragestellung The objective of this analysis is to review the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pumps as compared to multiple daily injections (MDI) for the type 1 and type 2 adult diabetics. Questions (nur bzgl. Typ 1) A. Are CSII pumps more effective than MDI for improving glycemic control in adults (≥19 years) with type 1 diabetes? B. Are CSII pumps more effective than MDI for improving

for Type 1 and Type 2 Adult Diabetic Populations: An Evidence-Based Analysis	additional outcomes related to diabetes such as QoL? 2. Methodik Population: Pat mit DM (hier nur dargestellt: Typ 1) Intervention: CSII Komparator: MDI Endpunkt: HbA1c, mean daily blood glucose, glucose variability, and frequency of hypoglycaemic events Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=k.A) 3. Ergebnisdarstellung While efficacy outcomes were reported in each of the trials, a meta-analysis was not possible due to missing data around standard deviations of change values as well as missing data for the first period of the crossover arm of the trial. Meta-analysis was not possible on other outcomes (quality of life, insulin requirements, frequency of hypoglycemia) due to differences in reporting. <u>CSII pumps for the treatment of adults with type 1 diabetes:</u> - Based on low-quality evidence, CSII pumps confer a statistically significant but not clinically significant reduction in HbA1c and mean daily blood glucose as compared to MDI in adults with type 1 diabetes (>19 years). - CSII pumps also confer a statistically significant reduction in glucose variability as compared to MDI in adults with type 1 diabetes (>19 years) however the clinical significance is unknown. - There is indirect evidence that the use of newer long-acting insulins (e.g. insulin glargine) in MDI regimens result in less of a difference between MDI and CSII compared to differences between MDI and CSII in which older insulins are used. - There is conflicting evidence regarding both mild and severe hypoglycemic events in this population when using CSII pumps as compared to MDI. These findings are based on very low-quality evidence. - There is an improved quality of life for patients using CSII pumps as compared to MDI however, limitations exist with this evidence. - Significant limitations of the literature exist specifically: - All studies sponsored by insulin pump manufacturers - All studies used crossover design - Prior treatment regimens varied - Types of insulins used in study varied (NPH vs. glargine) - Generalizability of studies in question as populations were highly motivated and half of studies used insulin pens as the mode of delivery for MDI) - One short-term study concluded that pumps are cost-effective,
---	---

	although this was based on limited data and longer term models are required to estimate the long-term costs and effects of pumps compared to MDI in adults with type 1 diabetes. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Quality of Evidence : • Overall, the body of evidence was downgraded from high to low due to study quality and issues with directness as identified using the GRADE quality assessment tool. • While blinding of patient to intervention/control was not feasible in these studies, blinding of study personnel during outcome assessment and allocation concealment were generally lacking. • Trials reported consistent results for the outcomes HbA1c, mean blood glucose and glucose variability, but the directness or generalizability of studies, particularly with respect to the generalizability of the diabetic population, was questionable as most trials used highly motivated populations with fairly good glycemic control. • In addition, the populations in each of the studies varied with respect to prior treatment regimens, which may not be generalizable to the population eligible for pumps in Ontario. • For the outcome of hypoglycaemic events the evidence was further downgraded to very low since there was conflicting evidence between studies with respect to the frequency of mild and severe hypoglycaemic events in patients using CSII pumps as compared to CSII. ➔ The GRADE quality of evidence for the use of CSII in adults with type 1 diabetes is therefore low to very low and any estimate of effect is, therefore, uncertain.
Szypowska , 2009[15] Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis.	1. Fragestellung The aim of the study was to compare the effect of treatment with detemir insulin vs. NPH insulin on metabolic control, hypoglycemic episodes, and body weight gain in patients with type 1 diabetes by means of a systematic review and a meta-analysis. 2. Methodik Population: Pat mit DM Typ 1 Intervention: Insulin detemir Komparator: NPH Insulin Endpunkt: HbA1C, FPG, Gewicht, Hypoglykämien Studiendauer: mind. 12 Wochen Suchzeitraum der syst. Recherche bis Nov 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 davon 3

	unveröffentlichte (n=3825, davon 3048 Erwachsene) 3. Ergebnisdarstellung - All studies were open-label, no double-dummy <u>HbA1C</u> (10 trials, Erwachsene und Kinder) In 5 studies, detemir was significantly better than NPH insulin and in 5 studies it was not inferior to NPH insulin in terms of HbA1c improvement. A meta-analysis of data from 3758 participants showed a significant reduction in HbA1c levels (WMD -0.073, 95% CI -0.135 to -0.011, P = 0.021) for patients managed with insulin detemir compared with patients treated with NPH insulin The included studies were homogenous (I² = 0%). Statistically significant effect was noticed in adults (7 RCTs; WMD - 0.084, 95% CI -0.150 to -0.019, P = 0.011), but not in children (3 RCTs; P = 0.792); in patients with baseline HbA1c ≥8 mg% (7 RCTs; WMD -0.102, 95% CI -0.172 to -0.032, P = 0.004), but not in patients with a better baseline glycemic control (3 RCTs; P = 0.684); in studies lasting not more than 6 months (7 RCTs; WMD - 0.076, 95% CI -0.148 to -0.004, P = 0.037), but not in longer studies (3 RCTs, P = 0.603). <u>Hypoglycemic episodes</u> (10 trials, Erwachsene und Kinder) All of the studies except 2 reported the number of patients with all-day hypoglycemic episodes and nocturnal hypoglycemic episodes. Meta-analysis of data from 3096 participants showed significant reduction of the number of patients with all-day hypoglycemic episodes in the detemir group compared with the NPH group (RR 0.978, 95% CI 0.961–0.996, P = 0.016), with an estimated risk difference (RD) of -0.02 (95% CI -0.037–0.003, P = 0.02). Pooled results from 3304 patients showed that lower number of participants managed with detemir had nocturnal hypoglycemic episodes, compared with participants treated with NPH (RR 0.877, 95% CI 0.816–0.942, P <0.001), with an estimated RD of -0.076 (95% CI -0.116 to -0.036, P <0.001). <u>Severe hypoglycemic episodes</u> (Erwachsene und Kinder) Data regarding hypoglycemic episodes (24 hours/diurnal) requiring assistance from another person was available from 8 studies. A meta-analysis of data from 3149 participants showed 34% relative risk reduction of severe hypoglycemic episodes in patients managed with detemir compared with patients treated with NPH (RR 0.665, 95% CI 0.547–0.810, P <0.001), with an estimated RD of -0.028 (95% CI -0.049 to -0.007, P = 0.008). 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren
--	---

	• Some of the trials included had limitations in their methodology. • There was a lack of blinding in all of the studies. • We incorporated 1 crossover study, the others had a parallel design. In a crossover trial, treatment is assessed on the same patients allowing for comparison at the individual rather than the group level, and fewer patients are required to achieve a similar precision to a parallel group trial. In the interpretation of the analysis, the limitations of a crossover trial should be considered. • The study was sponsored by the Medical University of Warsaw. • NovoNordisk sponsored foreign medical writing company to edit the language of the paper, after the study was done and the paper was written.
Leelarathna, 2011 [10] Diabetes: glycaemic control in type 1	1. Fragestellung What are the effects of different insulin regimens or frequency of blood glucose monitoring in adults and adolescents with type 1 diabetes? What are the effects of intensive treatment programmes, psychological interventions, and educational interventions in adults and adolescents with type 1 diabetes?
	2. Methodik Population: Pat mit DM Typ 1 Intervention/ Komparator: k.A. Endpunkt: k.A. Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche nach RCT, Übersichtsarbeiten oder Observationsstudien bis Feb. 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 43
	3. Ergebnisdarstellung Hier nur Darstellung der Ergebnisse zur Frage: What are the effects of different insulin regimens or frequency of blood glucose monitoring in adults and adolescents with type 1 diabetes? CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION (CSII) VERSUS MULTIPLE DAILY SUBCUTANEOUS INSULIN INJECTIONS (MDI) <u>Glycaemic control</u> <i>Continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily subcutaneous insulin injections:</i> Continuous subcutaneous insulin infusion may be more effective than multiple daily subcutaneous insulin injections at improving glycaemic control in adults with type 1 diabetes, but we don't know about in adolescents

	(very low-quality evidence). We found 5 systematic reviews (search dates 2005, 2006, 2007, and 2009) and one subsequent RCT comparing continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple daily subcutaneous injections (MDI). The reviews performed slightly different analyses, had different inclusion criteria, and reported on different outcomes. Most RCTs were open label, and most were old and did not use contemporary regimens (pumps, insulins). We also found some data on the occurrence of ketoacidosis with the use of earlier insulin pumps. <u>Quality of life</u> <i>Continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily subcutaneous insulin injections:</i> Continuous subcutaneous insulin infusion may be more effective than multiple daily subcutaneous insulin injections at improving some quality of life measures in adults with type 1 diabetes. (very low-quality evidence).
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Comment - Clinical guide: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) has been available for >30 years and has been a valuable tool in the management of type 1 diabetes. Over time, the reliability and functionality of insulin pumps have improved, with some of the newer pumps also having additional features such as insulin bolus calculators, ability to modify the rate of delivery of meal-time insulin bolus (square wave and dual wave bolus), and display of continuous glucose measurements obtained via a separate sensor to facilitate insulin dose adjustments and hypoglycaemia monitoring. Furthermore, clinical resources including trained healthcare professionals and structured education programmes are increasingly available to the individual insulin pump user. The evidence presented here based on available RCT data shows that use of CSII in broad adult populations with type 1 diabetes is associated with a relatively modest, albeit clinically significant, improvement in glycaemic control as measured by HbA1c in the range of 3.3 mmol/mol to 7.7 mmol/mol (0.3% to 0.7%). CSII may offer improvement in health-related quality of life outcomes and may reduce the frequency of severe hypoglycaemia in those at highest risk. The available evidence does not support a reduction in non-severe hypoglycaemia. Although we have not reported on observational studies, overall, these studies have shown a much greater benefit with CSII than that observed in RCTs. The inclusion of non-randomised studies was based on the premise that people enrolled in observational studies would more closely resemble CSII users in routine clinical practice. The guidance also mentioned that specific but infrequent complications of CSII included reactions and occasional infection of the cannula site, tube

	blockage, and pump malfunction. One of the limitations of the available systematic reviews is the limited number of RCTs that used long-acting insulin analogues in the MDI arm. The available evidence from the few such studies shows no difference between CSII and MDI in terms of HbA1c. Furthermore, there is insufficient evidence regarding the effects of long-term CSII use on complications and mortality. Reassuringly, the reported increased risk of diabetic ketoacidosis with the earlier generations of pump devices does not seem to be apparent in more recent studies. This may reflect both improvements in technology and improved delivery of patient education. People using CSII remain at increased risk of ketosis if the insulin delivery is interrupted for any reason
	.Hinweise durch FB Med Die Übersichtsarbeit hat eher den Charakter einer Leitlinie.

Leitlinien

DDG, 2011 [3]	S3- Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft												
Therapie des Typ-1-Diabetes	Fragestellung: Durch die vorliegende Leitlinie soll eine adäquate Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sichergestellt werden. Ziel ist es, die Rate an diabetesassoziierten Komplikationen und diabetesassoziierten Folgeschäden zu senken und die Lebensqualität zu verbessern. Methodik (gesonderter Methodenreport ist online verfügbar.) Grundlage der Leitlinie: syst. Literatur- und Leitlinienrecherche, Konsensusverfahren (siehe Methodenreport) Suchzeitraum: von 2006 bis 2009 (als Update zur letzten Aktualisierung 2007) LoE entsprechend SIGN Kategorien (s.u.) GoR <table><tr><td>Nomenklatur</td><td>Beschreibung</td><td>Empfehlungsgrad</td></tr><tr><td>Soll</td><td>Starke Empfehlung</td><td>A</td></tr><tr><td>Sollte</td><td>Empfehlung</td><td>B</td></tr><tr><td>Kann</td><td>Offen</td><td>O</td></tr></table> <u>Empfehlungen</u> sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie. Die Empfehlungsgrade der Empfehlungen werden durch die Mitglieder der Leitliniengruppe im Rahmen des formalen Konsensverfahrens festgelegt (siehe hierzu den Methodenreport zu dieser Leitlinie). Der Empfehlungsgrad einer Empfehlung wird unter Berücksichtigung des Evidenzgrads der für die Empfehlung berücksichtigten Studien festgelegt. Eine hohe Evidenzklasse (1a, 1b bzw. 1++, 1+ oder all-or-none) wird in der Regel zu einer starken Empfehlung führen. In die Vergabe der Empfehlungsgrade gehen neben der zugrunde liegenden Evidenz aber auch weitere Aspekte ein, wie die klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Effektstärken und Konsistenz der Studienergebnisse; Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag oder ethische Verpflichtungen. Auch Patientenpräferenzen werden berücksichtigt. Die Gründe für die Stärke einer Empfehlung im Verhältnis zum Evidenzgrad werden in den Hintergrundtexten erläutert. Als <u>Statements</u> werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. <u>Minderheitenvoten / Sondervoten</u>: Wünsche eine einzelne der beteiligten Organisationen oder eine Person der Leitliniengruppe bei	Nomenklatur	Beschreibung	Empfehlungsgrad	Soll	Starke Empfehlung	A	Sollte	Empfehlung	B	Kann	Offen	O
Nomenklatur	Beschreibung	Empfehlungsgrad											
Soll	Starke Empfehlung	A											
Sollte	Empfehlung	B											
Kann	Offen	O											

Ablehnung einer Empfehlung ausdrücklich eine abweichende Empfehlung bzw. ein abweichendes Statement, wird dies als Minderheitsvotum geführt. Hiermit sollen die unterschiedlichen Interpretationen der Evidenzlage für den Leser transparent gemacht werden.	
Empfehlungen Die Indikation für eine Insulintherapie ist bei Typ-1-Diabetes immer und lebenslang gegeben.	
Empfehlung	Empfehlungsgrad
Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes beeinflussen folgende Faktoren die adäquate Insulinersatztherapie: a. das Ausmaß des Insulindefizits, b. die individuelle Insulinempfindlichkeit unter Berücksichtigung von BMI (Body Mass Index), körperlicher Aktivität, Vorliegen weiterer Erkrankungen und Einnahme von Medikamenten, c. die Pharmakokinetik und -dynamik der verwendeten Insulinpräparate (siehe dort), d. die Nahrungszufuhr.	Statement
Die intensivierte Insulintherapie sollte der Behandlungsstandard bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sein.	B
Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes soll die Insulintherapie im Rahmen einer strukturierten Diabetesbetreuung erfolgen. Ebenso soll die Schulung strukturiert erfolgen.	A
Menschen mit Typ-1-Diabetes bedürfen langfristig einer umfassenden spezialisierten ambulanten Versorgung oder einer spezialisierten ambulanten Mitbetreuung.	Statement
Minderheitsvotum (DEGAM) Bei unzureichender Blutglukoseeinstellung und Lebensqualität oder zu erwartender Verbesserung bei drohenden bzw. aufgetretenen Folgeerkrankungen soll eine spezialisierte ambulante Versorgung oder Mitbetreuung angeboten werden.	Statement
Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte der Einsatz einer Insulinpumpentherapie bei persistierend hohem HbA1c-Wert trotz	B

	intensivierter Insulintherapie überprüft werden.	
	Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes kann eine Insulinpumpentherapie bei folgenden Konstellationen angeboten werden: • bei häufig unregelmäßigem Tagesablauf • zur Verbesserung der Lebensqualität • bei rezidivierenden schweren Hypoglykämien trotz intensivierter Insulintherapie einschließlich dem Einsatz von Analoginsulinen • bei geplanter Schwangerschaft (Beginn präkonzeptionell) ➔ Expertenkonsens	0
	Voraussetzungen für den Beginn einer Insulinpumpentherapie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind: • Beherrschung einer intensivierten Insulintherapie durch den Patienten, • die Sicherstellung der Betreuung durch eine diabetologische Einrichtung mit entsprechender Erfahrung in der Anwendung von Insulinpumpen, • ein spezielles Training durch das jeweilige Schulungsteam dieser Einrichtung, • Prüfung der ausreichenden Motivation und Zuverlässigkeit des Patienten durch die Mitarbeiter der Einrichtung. ➔ Expertenkonsens	Statement
	Insulinarten	
	Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen Humaninsuline (Normalinsulin oder Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloga (kurzwirksame oder langwirksame) eingesetzt werden.	A
	Sondervotum Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen bevorzugt Humaninsuline (Normalinsulin oder Verzögerungsinsulin) eingesetzt werden. Expertenmeinung, dass notwendige Langzeitstudien zu Insulinanaloga fehlen.	A

	Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes kommen kurzwirksame und langwirksame Insulinanaloga vor allem dann in Frage, wenn Hypoglykämien ein relevantes Problem darstellen. ➔ Expertenkonsens	Statement												
	Minderheitsvotum (DEGAM) Der Einsatz von Insulinanaloga bietet sich nur an, wenn durch die besondere Pharmakokinetik individuelle Blutglukoseziele unter Vermeidung von Hypoglykämien verbessert werden können. ➔ Expertenkonsens	Statement												
	Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen über die Pharmakodynamik hinsichtlich des Spritz-Ess-Abstands bei Humaninsulinen und Analoginsulinen aufgeklärt werden. Ein verbindlicher Spritz-Ess-Abstand für Humaninsulin ist aus der Literatur nicht abzuleiten.	A												
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010 [14] Management of diabetes - A national clinical guideline	Fragestellung This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of diabetes. Methodik Grundlage der Leitlinie: Literaturrecherche Suchzeitraum: 2004-2008 (als Update der Version 55; Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite) <table><tr><th colspan="2">LEVELS OF EVIDENCE</th></tr><tr><td>1⁺⁺</td><td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td></tr><tr><td>1⁺</td><td>Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td></tr><tr><td>1⁻</td><td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td></tr><tr><td>2⁺⁺</td><td>High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td></tr><tr><td>2⁺</td><td>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td></tr></table>		LEVELS OF EVIDENCE		1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias	2 ⁺⁺	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
LEVELS OF EVIDENCE														
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias													
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias													
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias													
2 ⁺⁺	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal													
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal													

	2 -	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal												
	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series												
	4	Expert opinion												
<table><tr><th colspan="2">GRADES OF RECOMMENDATION (GoR)</th></tr><tr><td>A</td><td>At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1⁺⁺, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results</td></tr><tr><td>B</td><td>A body of evidence including studies rated as 2⁺⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies 1⁺⁺ or 1⁺</td></tr><tr><td>C</td><td>A body of evidence including studies rated as 2⁺, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2⁺⁺</td></tr><tr><td>D</td><td>Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2⁺</td></tr><tr><td>√ GOOD PRACTICE POINTS</td><td>Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group</td></tr></table>			GRADES OF RECOMMENDATION (GoR)		A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results	B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies 1 ⁺⁺ or 1 ⁺	C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺	D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺	√ GOOD PRACTICE POINTS	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
GRADES OF RECOMMENDATION (GoR)														
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results													
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies 1 ⁺⁺ or 1 ⁺													
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺													
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺													
√ GOOD PRACTICE POINTS	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group													
<table><tr><th>Empfehlungen</th><th>GoR</th></tr><tr><td>Medications other than insulin presently have no role in the management of type 1 diabetes in young people.</td><td>√</td></tr><tr><td>Intensive insulin therapy should be delivered as part of a comprehensive support package.</td><td>B</td></tr><tr><td>An intensified treatment regimen for adults with type 1 diabetes should include either regular human or rapid-acting insulin analogues.</td><td>B</td></tr><tr><td>Basal insulin analogues are recommended in adults with type 1 diabetes who are experiencing severe or nocturnal hypoglycaemia and who are using an intensified insulin regimen. Adults with type 1 diabetes who are not experiencing severe or nocturnal hypoglycaemia may use basal analogues or NPH insulin.</td><td>B</td></tr></table>			Empfehlungen	GoR	Medications other than insulin presently have no role in the management of type 1 diabetes in young people.	√	Intensive insulin therapy should be delivered as part of a comprehensive support package.	B	An intensified treatment regimen for adults with type 1 diabetes should include either regular human or rapid-acting insulin analogues.	B	Basal insulin analogues are recommended in adults with type 1 diabetes who are experiencing severe or nocturnal hypoglycaemia and who are using an intensified insulin regimen. Adults with type 1 diabetes who are not experiencing severe or nocturnal hypoglycaemia may use basal analogues or NPH insulin.	B		
Empfehlungen	GoR													
Medications other than insulin presently have no role in the management of type 1 diabetes in young people.	√													
Intensive insulin therapy should be delivered as part of a comprehensive support package.	B													
An intensified treatment regimen for adults with type 1 diabetes should include either regular human or rapid-acting insulin analogues.	B													
Basal insulin analogues are recommended in adults with type 1 diabetes who are experiencing severe or nocturnal hypoglycaemia and who are using an intensified insulin regimen. Adults with type 1 diabetes who are not experiencing severe or nocturnal hypoglycaemia may use basal analogues or NPH insulin.	B													

	CSII therapy is associated with modest improvements in glycaemic control and should be considered for patients unable to achieve their glycaemic targets.	A					
	CSII therapy should be considered in patients who experience recurring episodes of severe hypoglycaemia.	B					
	To reduce the risk of long term microvascular complications, the target for all young people with diabetes is the optimising of glycaemic control towards a normal level.	A					
	An insulin pump is recommended for those with very low basal insulin requirements (such as infants and very young children), for whom even small doses of basal insulin analogue may result in hypoglycaemia. Pump therapy should be available from a local multidisciplinary pump clinic for patients who have undertaken structured education. Targets for improvement in HbA1c and/or reduction in hypoglycaemia should be agreed by patients using CSII therapy and their multidisciplinary diabetes care team. Progress against targets should be monitored and, if appropriate, alternative treatment strategies should be offered.	√					
American Diabetes Association, 2014 [2] Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2014	Fragestellung These standards of care are intended to provide clinicians, patients, researchers, payers, and other interested individuals with the components of diabetes care, general treatment goals, and tools to evaluate the quality of care. Methodik (Hinweise zur Methodik finden sich in einem gesonderten Dokument online) Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche Suchzeitraum bis 2013 (Update einer älteren Version) GoR: ohne Gewichtung LoE <table><tr><td colspan="2">ADA evidence grading system for clinical practice recommendations</td></tr><tr><td>A</td><td>Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including: Evidence from a well-conducted multicenter trial </td></tr></table>			ADA evidence grading system for clinical practice recommendations		A	Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including: Evidence from a well-conducted multicenter trial
ADA evidence grading system for clinical practice recommendations							
A	Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including: Evidence from a well-conducted multicenter trial						

	- Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including: - Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions - Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies - Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry - Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies Supportive evidence from a well-conducted case-control study
C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies - Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results - Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) - Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation
E	Expert consensus or clinical experience
Empfehlungen - Pharmacologic and overall approaches to treatment – Insulin therapy for type 1 diabetes - Most people with type 1 diabetes should be treated with MDI injections (three to four injections per day of basal and prandial insulin) or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). → A - Most people with type 1 diabetes should be educated in how to match prandial insulin dose to carbohydrate intake, premeal blood glucose, and anticipated activity. → E - Most people with type 1 diabetes should use insulin analogs to reduce hypoglycemia risk. → A	
Hinweis FB Med Empfehlungen ohne Angabe von LoE	

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 08.01.2014

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees
2	diabetes mellitus type 1:ti,ab,kw or type 1 diabet*:ti,ab,kw or diabetes mellitus type I:ti,ab,kw or type I diabet*:ti,ab,kw
3	diabet*:ti,ab,kw and mellitus*:ti,ab,kw and (typ*1 or type*1 or T1 or T*1 or typ*1 or type*I or TI):ti,ab,kw
4	#1 or #2 or #3
5	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
6	metformin: ti,ab,kw
7	#5 or #6
8	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees
9	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or (Dipeptidyl-Peptidase 4 or Dipeptidyl Peptidase 4 or Dipeptidyl-Peptidase IV or Dipeptidyl Peptidase IV):ti,ab,kw
10	(gliptin*):ti,ab,kw or (DPP*):ti,ab,kw
11	#8 or #9 or #10
12	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
13	sulfonylurea*:ti,ab,kw
14	#12 or #13
15	MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees
16	insulin*:ti,ab,kw or hyperglycemia:ti,ab,kw or hyperglycemic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
17	#15 or #16
18	sglt*2:ti,ab,kw or "sglt2":ti,ab,kw or ("sodium glucose cotransporter2" :ti,ab,kw) or "sodium glucose co*transporter*2":ti,ab,kw
19	#7 or #11 or #14 or #17 or #18
20	#4 and #19
21	#4 and #19 from 2009 to 2014

SR, HTAs in PubMed am 08.01.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 1[MeSH Terms]
2	(((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Typ1[Title/Abstract]) OR Type*1[Title/Abstract]) OR T*1[Title/Abstract]) OR T1[Title/Abstract]) OR TypeI[Title/Abstract]) OR Type*I[Title/Abstract]) OR TI[Title/Abstract]) OR T*I[Title/Abstract]))
3	(#1) OR #2
4	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]
6	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase

	4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract]
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]
11	(#10) OR #9
12	("sglt*2"[Title/Abstract]) OR "sglt2"[Title/Abstract]
13	("sodium glucose cotransporter2"[Title/Abstract]) OR "sodium glucose co*transporter*2"[Title/Abstract]
14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])
15	((#12) OR #13) OR #14
16	((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16
18	(#17) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
19	(#17) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
20	(#18) OR #19
21	(#20) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/08"[PDAT])
	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract]
	(#20) AND #21
	(#22) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/08"[PDAT])

Leitlinien in PM am 08.01.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 1[MeSH Terms]
2	(((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract])) AND (((((((Typ1[Title/Abstract]) OR Type*1[Title/Abstract]) OR T*1[Title/Abstract]) OR T1[Title/Abstract]) OR Type1[Title/Abstract]) OR Type*I[Title/Abstract]) OR TI[Title/Abstract]) OR T*I[Title/Abstract]))
3	(#1) OR #2

4	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]
6	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract]
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]
11	(#10) OR #9
12	("sglt*2"[Title/Abstract]) OR "sglt2"[Title/Abstract]
13	("sodium glucose cotransporter2"[Title/Abstract]) OR "sodium glucose co*transporter*2"[Title/Abstract]
14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])
15	((#12) OR #13) OR #14
16	((((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16
22	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])
23	(#22) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/08"[PDAT])

Literatur:

1. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Pumps for Type 1 and Type 2 Adult Diabetic Populations: An Evidence-Based Analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2009; 9 (20): 1-58.
2. **American Diabetes Association.** Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl 1): 14-80.
3. **Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, Götz S, Martin S.** Therapie des Typ-1-Diabetes1 S-3 Leitlinie, Version 1.0 ; (AWMF-Reg.-Nr. 057/013). Berlin (Ger): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e V (AWMF)
4. **Fatourech MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM.** Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (3): 729-40.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-662/2008-05-15-DMP-Dia1-Aktualisierung_Be.pdf, Zugriff am 27.01.2014.
6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 (A5-02). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007; (IQWiG-Berichte - Jahr: 2007 Nr. 22): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a08_01_kurz_wirksame_insulinanaloga_bei_kindern_und_jugendlichen_mit_diabetes_mellitus_typ_1_nachfolgeauftrag.1112.html, Zugriff am 09.01.2014.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2010; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a05_01_lang_wirksame_insulinanaloga_zur_behandlung_des_diabetes_mellitus_typ_1.1197.html, Zugriff am 09.01.2014.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 1, Vers. 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011; (IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 88): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/versorgungsqualitat/v09_03_systematische_leitlinienrecherche_und_bewertung_sowie_extraktion_neuer_und_relevanter_empfehlungen_fur_das_dmp_diabetes_mellitus_typ_1.1252.html, Zugriff am 09.01.2014.
9. **Jacobsen IB, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Vach W, Beck-Nielsen H.** Evidence-based insulin treatment in type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2009; 86 (1): 1-10.
10. **Leelarathna L, Guzder R, Muralidhara K, Evans ML.** Diabetes: glycaemic control in type 1. Clin Evid (Online) 2011; 2011

11. **Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J.** Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2010; (1): CD005103.
12. **Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E.** Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. Acta Diabetol 2010; 47 Suppl 1 77-81.
13. **Monami M, Marchionni N, Mannucci E.** Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2009; 11 (4): 372-8.
14. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network.** Management of diabetes. A national clinical guideline; No.116. Edinburgh: SIGN 2010; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>, Zugriff am 09.01.2014.
15. **Szypowska A, Golicki D, Groele L, Pankowska E.** Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Pol Arch Med Wewn 2011; 121 (7-8): 237-46.