

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2014-08-15-D-124 Canagliflozin/Metformin

Stand: September 2014

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

Canagliflozin/Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

In Kombination mit anderen Antidiabetika

Sulfonylharnstoffe (SH)
Metformin
Gliptine
Nateglinid
Inkretinmimetika
Acarbose
Insulin
SGLT-2-Inhibitoren

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 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

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

Canagliflozin/Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	- o Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 - o Dapagliflozin/Metformin vom 7. August 2014 - o Canagliflozin vom 4. September 2014 - o Insulin degludec vom 16. Oktober 2014 - 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>

Verwendete Abkürzungen: AM-RL=Arzneimittel-Richtlinie, FB=Festbetrag, SH=Sulfonylharnstoff

I. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation/Beratungsanforderung)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Canagliflozin/Metformin	Vokanamet® wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle: - bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, - bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für Daten zu verschiedenen Kombinationstherapien) - bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten.
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 Insulin-dosis 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 kontrolliert.	Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, 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.		Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
Inkretinmimetika							
	Als Monotherapie	In Kombination mit					

Exenatide 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)..
Canagliflozin A10BX11 Invokana/Vokana- met®	Invokana wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als: <u>Monotherapie</u> 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. <u>Kombinationstherapie</u> Als Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden 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).
Empagliflozin A10BX12 Jardiance®	Jardiance® ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt alsb: <u>Monotherapie</u> Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, 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 zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche	8
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	8
Systematische Recherche:	9
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	11
Cochrane Reviews	22
Systematische Reviews	30
Leitlinien	53
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	67

Indikation für die Recherche bei Canagliflozin/Metformin:

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle I. 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 2*“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 01.09.2014 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 1023 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 151 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 68 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 [18] Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Siehe auch: IQWiG, 2008 [36] 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 [37] 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 [16,17] 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 [12] Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide	Unwirtschaftlichkeit von Exenatide: „Einsatz sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht 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 [35] 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 [13] 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 [34] 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 [19] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungs- einschränkungen und - ausschlüsse Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„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.“
IQWiG, 2009 [38] Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur	Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander.

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.
G-BA, 2008 [11] 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 [14] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der	„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

Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin	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 [15] 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 [27] Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin Siehe auch: IQWiG, 2013 [43,51]	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 [24] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin/Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [44,52]	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 (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. c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen: 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, 2011 [20] 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 [39]	Der pU bezieht sich in den dafür vorgesehenen Abschnitten des Dossiers auf eine andere als die vom G-BA festgelegte 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 [21] Beschluss des G-BA die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit	(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

neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin Siehe auch: IQWiG, 2012 [41]	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 unverträglich 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 [40]	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 [28] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin Siehe auch IQWiG, 2013 [46]	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 (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. 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 (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
G-BA, 2013 [29] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin+Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [47] Und: (neues Anwendungsgebiet) G-BA, 2013 [22] IQWiG, 2013 [48]	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, 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 (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) 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 (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 [23] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin Siehe auch: IQWiG, 2013 [49]	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 [26] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin + Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [50]	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 (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. 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 [25] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin Siehe auch: IQWiG, 2013 [42,45]	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) (<i>Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen</i>) 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 (<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: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2014 [30] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin/Metformin Siehe auch: IQWiG, 2014 [53]	Zugelassenes Anwendungsgebiet: 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 - bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
--	---

Hemmingsen, 2013 [33] Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of sulphonylureamonotherapy 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 firstgeneration 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 cardial 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 <table><tr><th>Outcomes</th><th>Relative effect (95%CI)</th><th>Anzahl Studien (n=)</th><th>Ouality of Evidence (GRADE)</th><th>Comments</th></tr><tr><td colspan="5">All-cause mortality</td></tr><tr><td>Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]</td><td>RR 1.46 (0.87 to 2.45)</td><td>2 (n=553)</td><td rowspan="2">low</td><td>Small sample size (1. 5% of the diversity-adjusted required information size)</td></tr><tr><td>Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]</td><td>RR 1.18 (0.88 to 1.59)</td><td>2 (n=1944)</td><td>Trial sequential analysis showed that 5.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued</td></tr><tr><td colspan="5">Cardiovascular mortality</td></tr><tr><td>Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]</td><td>RR 2.63 (1.32 to 5.22)</td><td>2 (n=553)</td><td rowspan="2">low</td><td>Small sample size (0. 7% of the diversity-adjusted required information size)</td></tr><tr><td>Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]</td><td>RR 1.36 (0.88 to 1.48)</td><td>2 (n=1944)</td><td>Trial sequential analysis showed that 1.1% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued</td></tr></table>		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
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)		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)	low	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	RR 0.54 (0.15 to 1.97)	2 (n=423)		

Interventions vs thiazolidinediones [24 to 52 weeks]				
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 [62] Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of glucagon-like peptide analogues in patients with 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 Exanatide und Liraglutid) Exanatide			

	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 trail 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.
Swinen, 2011 [63] 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 [60] 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) o <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. - o <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)]. - o <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> - o <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). - o <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). <u>Anmerkungen/Fazit der Autoren</u> • 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 [55] 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) <u>HbA1c Wert</u> 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 werde, da nur eine Studie verfügbar war. <u>Körpergewicht</u> 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. <u>Hypoglykämie</u> 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 Sulfonylharnstoffe, 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. <u>Andere Nebenwirkungen</u> 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 [56] Efficacy and safety of sodium glucose co-	Fragestellung: The aim of the presentmeta-analysis is the assessment of the overall efficacy and safety profile of these drugs, exploring potential differences across individual agents. Methodik

transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials	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: systemtische 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 colspan="2" 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><td></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]</td><td>N arms (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><td></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 (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 (1)																			
24 weeks	0.3 [0.2; 0.5]*	0.1 [-0.1; 0.2]	-0.2 [-0.4; -0.1]*																				
Phung, 2010 [59]	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																						

Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes	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. - o <u>Baseline HbA1c Wert < 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und DPP-4 Inhibitoren. - o <u>Baseline HbA1c Wert > 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. - o <u>Dauer 12-14 Wochen:</u> Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und Dpp-4 Inhibitoren. - o <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 [64]
	Fragestellung To systematically review the literature regarding insulin use in patients

Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence?	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:	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

A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials	Intervention: Metformin Komparator: Diät allein, Plazebo, Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie Endpunkt: Prim.: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität; Sek.: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, 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 ($I^2 = 41\%$ 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 [9] 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 [31]	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.
Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis	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 [32]	Fragestellung

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	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 [54] 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
Zhang, 2014 [67] Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials.	Fragestellung In the present study, a meta-analysis of randomized clinical trials was conducted to evaluate the efficacy and safety of DPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas as monotherapy or as add-on therapy especially to metformin, in adult patients with T2DM. Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention/Komparator: DPP-4 inhibitors, sulfonylureas Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht Studiendauer ≥18 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Juni 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (n=10.982) HbA1c change, 12 trials (n=6772) the mean changes from baseline in HbA1c were significantly smaller with DPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas with a difference of mean changes in HbA1c (sulfonylureas–DPP-4 inhibitors) of 0.105 and 95% CI 0.103 to 0.107, p<0.0001. When comparing the percentage of patients who achieved HbA1c<7% (Figure 2B), sulfonylureas showed better chances of achieving HbA1c<7% compared with DPP-4 inhibitors, MH-OR was 0.91 with 95% CI (0.84 to 0.99), p=0.03. Body weight, 12 trials (n=9502) Compared with sulfonylureas, the mean decreases from baseline in body weight were significantly greater with DPP-4 inhibitors: (95% CI) changes (kg): -1.652; 95% CI -1.658 to -1.646, p<0.0001. Hypoglycaemia, 12 trials (n=9975) MH-ORs (95% CI): 0.13 (0.11 to 0.16), p<0.0001 favouring DPP-4-

	Inhibitors total adverse events, 12 trials (n=9840) MH-ORs (95% CI): 0.79 (0.72 to 0.87), p<0.0001 favouring DPP-4-Inhibitors																			
	Anmerkungen/Fazit der Autoren - Because most of the studies used in our meta-analysis are short in duration and the longest duration is 2 years, therefore, we could not achieve a conclusion on long-term durability and safety (≥4 years) to see which one is more desirable. - Because the dosage of DPP-4 inhibitors is stable and does not need titration while the dosage of sulfonylureas is changeable and usually needs up-titration, it is difficult to say which dosage of sulfonylureas is comparative to the DPP-4 inhibitors and has less episode of hypoglycaemia than DPP-4 inhibitors.																			
Zhang, 2014 [66]	Fragestellung The present study systematically reviews this important aspect of T2DM management and überforms a meta-analysis of RCTs in order to assess various parameters of SGLT-2 inhibitor efficacy and safety when added to ongoing metformin therapy.																			
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: SGLT-2 inhibitors in combination with metformin (hereinafter SGLT-2 inhibitor–MET) Komparator: placebo-controlled or metformin-only (hereinafter placebo–MET) Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht Studiendauer ≥12 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche: 2000 bis Jan 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=2847)																			
	Ergebnisse: SGLT-2 inhibition combined with metformin vs Placebo																			
	HbA1c																			
	<table><tr><th>duration</th><th>#studies (n=)</th><th>Mean difference (95% CI)</th><th>Significance level (p)</th><th>Heterogeneity (I²)</th></tr><tr><td>After 12-24 weeks</td><td>7 (n=1542)</td><td>-0.47 [-0.66, -0.27]</td><td><0.00001</td><td>85%</td></tr><tr><td>After 1 year</td><td>3 (n=527)</td><td>-0.37 [-0.77, 0.03]</td><td>0.07</td><td>89%</td></tr><tr><td>After 2 years</td><td>2 (n=280)</td><td>-0.41 [-1.09, 0.28]</td><td>0.28</td><td>80%</td></tr></table>	duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Heterogeneity (I ²)	After 12-24 weeks	7 (n=1542)	-0.47 [-0.66, -0.27]	<0.00001	85%	After 1 year	3 (n=527)	-0.37 [-0.77, 0.03]	0.07	89%	After 2 years	2 (n=280)	-0.41 [-1.09, 0.28]	0.28
duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Heterogeneity (I ²)																
After 12-24 weeks	7 (n=1542)	-0.47 [-0.66, -0.27]	<0.00001	85%																
After 1 year	3 (n=527)	-0.37 [-0.77, 0.03]	0.07	89%																
After 2 years	2 (n=280)	-0.41 [-1.09, 0.28]	0.28	80%																

	<table><tr><th colspan="5">Body weight</th></tr><tr><th>duration</th><th>#studies (n=)</th><th>Mean difference (95% CI)</th><th>Significance level (p)</th><th>Hetero- genity (I²)</th></tr><tr><td>After 12-24 weeks</td><td>7 (n=1572)</td><td>-2.28 [-2.67, -1.88]</td><td><0.00001</td><td>35%</td></tr><tr><td>After 1 year</td><td>3 (n=659)</td><td>-2.60 [-3.17, -2.03]</td><td><0.00001</td><td>0%</td></tr><tr><td>After 2 years</td><td>2 (n=465)</td><td>-3.03 [-3.90, -2.16]</td><td><0.00001</td><td>0%</td></tr></table> Adverse event: The prevalence of 'at least one study-related AE' was 13% in the control group and 18% in the treated group Anmerkungen/Fazit der Autoren A few long- term trials can help in arriving conclusive evidence required to judge the potentials of this therapeutic intervention.	Body weight					duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Hetero- genity (I ²)	After 12-24 weeks	7 (n=1572)	-2.28 [-2.67, -1.88]	<0.00001	35%	After 1 year	3 (n=659)	-2.60 [-3.17, -2.03]	<0.00001	0%	After 2 years	2 (n=465)	-3.03 [-3.90, -2.16]	<0.00001	0%
Body weight																										
duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Hetero- genity (I ²)																						
After 12-24 weeks	7 (n=1572)	-2.28 [-2.67, -1.88]	<0.00001	35%																						
After 1 year	3 (n=659)	-2.60 [-3.17, -2.03]	<0.00001	0%																						
After 2 years	2 (n=465)	-3.03 [-3.90, -2.16]	<0.00001	0%																						
CADTH, 2013 [7] Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes — Update Siehe auch CADTH, 2014 [6] Erratum Id 1464	Fragestellung The objective of this study was to perform an update of CADTH's original systematic review, network meta-analysis, and cost-effectiveness analysis of third-line diabetes pharmacotherapy. The research questions that were addressed in the updated review were the same as in the original: 1. What is the comparative efficacy and safety of third-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin and a sulfonylurea? 2. What is the cost-effectiveness of third-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin and a sulfonylurea? Update zu: "Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea" Methodik Population: patients inadequately controlled with metformin and sulfonylurea combination therapy Intervention/ Komparator: Metformin and a sulfonylurea plus any one of the following: placebo/no treatment, GLP-1 analogue, DPP-4 inhibitor, meglitinide, TZD, alpha-glucosidase inhibitor, insulin (basal, bolus, biphasic). Agents within each drug class were included in the review only if they were approved for marketing in one or more of the following countries: Canada, the United States (US), or the European Union (EU). Endpunkt: mortality, diabetes-related complications, A1C, bodyweight, hypoglycemia, and serious adverse events Beobachtungszeitraum: mind. 4 Wochen Suchzeitraum: 2009- May 2012 (als Update zur Recherche 1980-2009) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 46 articles describing 40 RCT (n=k.A.)																									

	Evidence was available for the following 8 drug classes: alpha-glucosidase inhibitors (5 RCTs), meglitinides (1 RCT), TZDs (10 RCTs), DPP-4 inhibitors (3 RCTs), GLP-1 analogues (7 RCTs), basal insulin (20 RCTs), bolus insulin (1 RCT), and biphasic insulin (12 RCTs). Network meta-analyses were conducted for change from baseline in A1C and change from baseline in body weight. Hb A1C; 24 RCTs (n = 8,517). With the exception of alpha-glucosidase inhibitors and meglitinides, all classes achieved statistically significant reductions in A1C (range – 0.72% to –1.15%) relative to metformin and a sulfonylurea alone. The addition of a basal or biphasic insulin resulted in mean differences of –15% (95% credible interval [CrI], –1.49% to –0.83%) and –1.12% (95% CrI: –1.52% to –0.75%) respectively, and resulted in the most favourable rankings for reducing A1C. <i>(Anmerkung FBMed: An dieser Stelle werden die korrigierten Ergebnisse dargestellt, siehe Erratum [6])</i> Estimates for basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, alpha-glucosidase inhibitors, GLP-1 analogues, and meglitinides were largely unchanged in the revised analysis of A1C, with the effect sizes shifting by no more than –0.07% from the original estimates. The result for biphasic insulin changed from –1.12% to –1.29% and the result for bolus insulin changed from –1.02% to –1.51%. The relatively large change in the bolus insulin estimate is not surprising as the 4T study was the only randomized controlled trial (RCT) that investigated this drug class. body weight; 18 RCTs (n = 7,907). When added to metformin and a sulfonylurea, basal insulin, biphasic insulin, a rapid-acting insulin analogue, or a thiazolidinedione was associated with a significantly greater increase in body weight than occurred with metformin and a sulfonylurea alone (range 1.9 kg to 5.0 kg). DPP-4 inhibitors and alpha-glucosidase inhibitors were weight neutral; whereas, GLP-1 analogues were associated with statistically significant weight loss (–1.6 kg, 95% CrI, –2.8 to –0.4). Meglitinides appeared to be trending toward an increase in body weight; however, the wide confidence intervals (CIs) indicate considerable uncertainty in the estimate of effect (2.6 kg [95% CrI, –0.7 to 6.0]). ----- Overall Hypoglycemia, 28 RCT (n= 8,553); An NMA was not performed for this outcome due to the large variation in the control group event rates of overall hypoglycemia There was a degree of variability in the clinical definitions of this outcome across RCTs. The most common differences were the specific blood glucose threshold for hypoglycemia (range ≤ 3.0 mmol/L to ≤ 4.0 mmol/L), and whether or not patients were required to validate symptoms of hypoglycemia with self-monitoring of blood glucose. The studies demonstrated that basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, and GLP-1 analogues were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than placebo when given in combination with
--	---

	metformin and a sulfonylurea. Severe Hypoglycemia; 25 RCTs (n=15,111) Severe hypoglycemia was typically defined as an event requiring third-party assistance. Events of severe hypoglycemia were relatively rare for all drug classes including the insulins, limiting the ability to conduct comparisons across drug classes. Six RCTs compared treatment strategies involving the use of biphasic or basal insulin. The largest was a three-arm trial that randomized patients to treatment with biphasic insulin (BiAsp30), basal insulin (determir), or bolus insulin (aspart), each in addition to continued metformin and sulfonylurea. This RCT reported a statistically significant increase in risk of severe hypoglycemia with bolus insulin versus basal insulin (OR [95% CI], 4.14 (1.36 to 12.59)) and a trend toward more events with biphasic versus basal insulin (OR [95% CI], 2.82 [0.89 to 9.00]). Long-term complications of diabetes: There were no RCTs designed to assess differences in long-term diabetes-related complications. Anmerkung FBMed: • Der vorliegende Bericht beinhaltet auch eine Untersuchung der cost-effectiveness. Diese wird hier nicht dargestellt. • An error was identified in the CADTH report <i>Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes —Update</i> published in July 2013. A data entry error occurred in the conduct of CADTH's network meta-analyses for glycated hemoglobin (A1C) for third-line pharmacotherapy. Specifically, the effect size for basal insulin against biphasic insulin from the 4T trial (Holman et al, 2007)² was incorrectly entered as –0.5%, when it should have been entered as 0.5%. This document provides a summary of the corrected results for the network meta-analyses. The correction of this error did not alter the overall conclusions regarding the comparative efficacy of the third-line drugs studied with respect to A1C.
Clar, 2012 [8] 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 [10]	Fragestellung

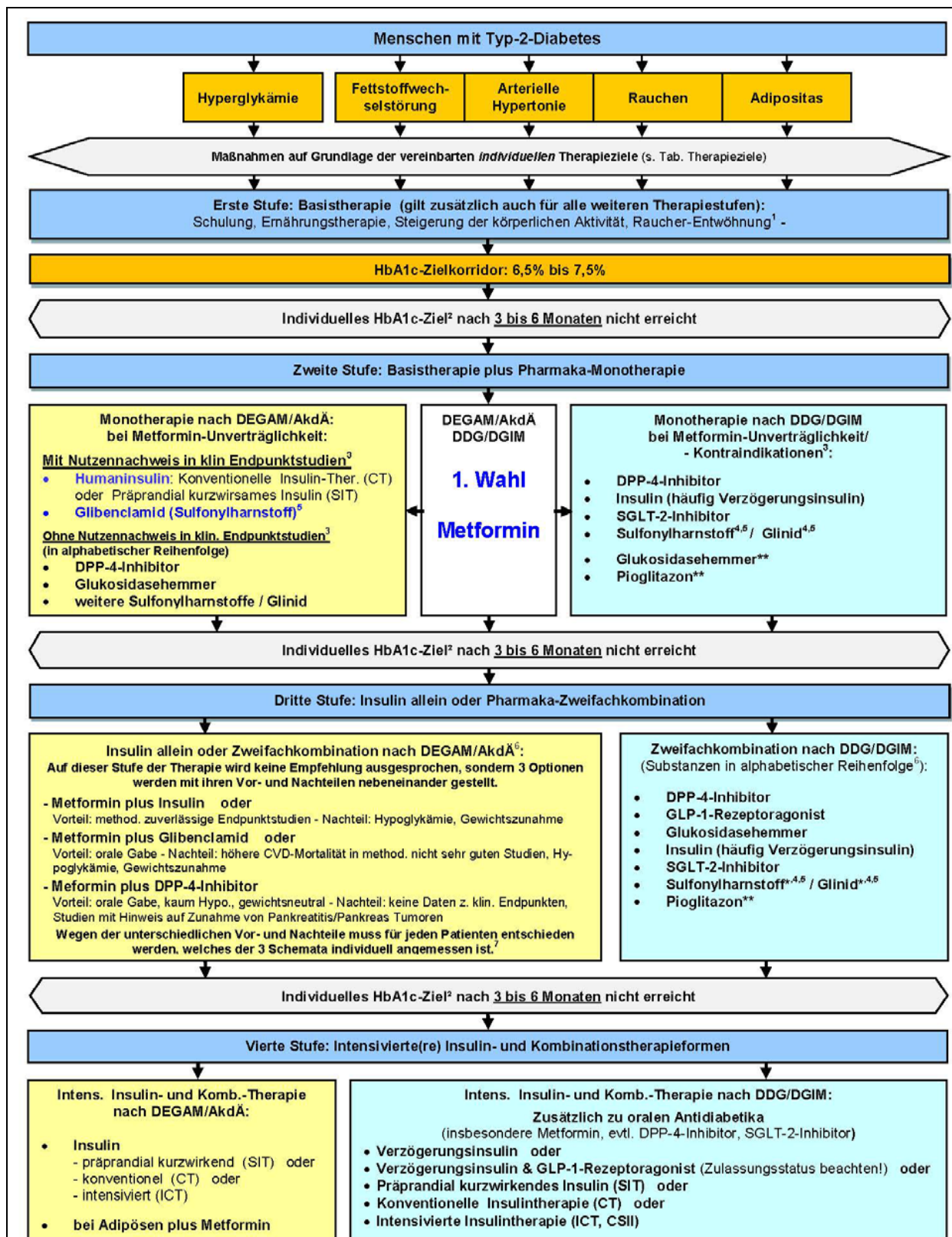
Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis	The present meta-analysis aimed to compare the therapeutic efficacy of sitagliptin and metformin in the treatment of T2DM.
	Methodik Population: Pat mit DM typ 2 (regardless of gender, age, course 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^{1/4}-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 [65] 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 [68] A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus	Fragestellung This study estimated the effect and security of the two basal long-acting insulin analogs for T2DMby using meta-analysis. Methodik 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 lowing 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 lowing 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 [58] Langfassung Version 3 (Stand April. 2014)	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)																				



(Hinweis: Weitere Details bzw. Ausführungen zum Algorithmus finden sich in der LL)

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

Orale Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte

- 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).

Als sehr häufige Nebenwirkungen treten gastrointestinale Beschwerden auf, Geschmacksveränderungen werden als häufige Nebenwirkungen genannt. Kontraindikationen sind wegen des Risikos von letalen Laktatazidosen besonders sorgfältig zu beachten.

- 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. Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen.

Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte

- 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. Auf Grund dieses Wirkmechanismus kommt es neben der Blutglukosesenkung (Senkung des HbA1c im Vergleich mit Placebo um 0,54 bis 0,68 %) zu einem Gewichtsverlust (im Mittel um 2 bis 3 kg) sowie zur Reduktion des Blutdrucks (im Mittel 4 mmHg systolisch, 2 mmHg diastolisch).

Die antihyperglykämische Effektivität ist abhängig von der Nierenfunktion (eGFR). Bei Nierenfunktionseinschränkung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) wird der Einsatz von Dapagliflozin wegen nachlassender Effektivität nicht mehr empfohlen. Die Gabe von Dapagliflozin wird bei mit Schleifendiuretika therapierten Patienten nicht empfohlen, um eine Volumendepletion zu vermeiden. Insbesondere danach sowie bei gleichzeitiger Einnahme von Schleifendiuretika können die Patienten durch Flüssigkeitsverlust und Kreatininanstieg (bei über 65-Jährigen in 2,5 % vs. 1,1 % unter Placebo) bedroht werden.

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)

Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profiles am 01.11.2010 eingestellt. Pioglitazon kann nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses seit April 2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden.

Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der prä- und postprandialen Plasmaglukosespiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA1c. 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	Empfehlungsgrad
-------------------------	-----------------

	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. <u>Kombinationstherapie von Insulin und oralen (bzw. parenteralen) Antidiabetika</u> Wenn die Möglichkeiten der Basistherapie (körperliche Bewegung, ausgewogene Ernährung, Gewichtsabnahme, Stressbewältigung) für das Individuum ausgeschöpft sind, ist bei entsprechender Verträglichkeit und unter Berücksichtigung der Kontraindikation die Behandlung mit Metformin effektiv und effizient. Wegen der chronischen Progression der Erkrankung ist häufig zur Erreichung des individuellen Therapieziels und zur Minimierung schwerer Nebenwirkungen eine Kombination mit oralen Antidiabetika oder der Injektion plasmaglukosesenkender Pharmaka notwendig. Im Verlauf der Erkrankung benötigen viele Menschen mit Typ-2-Diabetes zur Erreichung ihres Therapieziels Insulin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen plasmaglukosesenkenden Prinzipien. Die Wahl der Therapiekombinationen oder der verschiedenen Insulintherapiemöglichkeiten ist nicht mit klinischen Endpunkten belegt. Daher richtet sich die Auswahl von Kombinationstherapie oder Insulinmonotherapie nach Patientenpräferenzen, individueller Verträglichkeit und Kontraindikationen, Hypoglykämierisiko, Körpergewicht, und der Heterogenität der Erkrankung. Jede Therapieform ist häufig zeitlich begrenzt und bedarf einer	

	Therapieeskalation oder Modifikation im Laufe der Erkrankung und sollte stets die Reduktion des gesamten kardiovaskulären Risikos des Einzelnen berücksichtigen. <u>Parenterale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte</u> GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga) Die plasmaglukosesenkende Wirkung und die Verminderung des HbA1c ist für die GLP-1- Rezeptoragonisten (Exenatide, Exenatide LAR, Liraglutid und Lixisenatide) in klinischen Studien gezeigt worden. GLP-1-Rezeptoragonisten besitzen aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.										
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"> <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. Negative Aussage gut belegt.</td></tr> <tr> <td>↔</td><td>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> </tbody> </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.	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. 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.
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. 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>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 Stoffwechselparameter Nüchternblutzucker und HbA1c 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 Langzeituntersuchungen 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. (↔) <u>Alpha-Glukosidase-Hemmer</u>: Die dosisabhängige Senkung der postprandialen Hyperglykämie ist gut belegt. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass Acarbose auch den Blutglukose-nüchternwert 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 [61]	SIGN=Scottish Intercollegiate Guidelines Network
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)

	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; 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 ⁺
	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:</u> <i>Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.</i> <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, 2009 [57] Type 2 diabetes The management of type 2 diabetes NICE clinical guideline 87 Issued: May 2009 last modified: July 2014	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) Teilweise wurden die Empfehlungen in der „clinical guideline Type 2 diabetes newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes“ aktualisiert. (The guideline gives details of the methods and the evidence used to develop the recommendations.) Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung: Metformin Start metformin treatment in a person who is overweight or obese (tailoring the assessment of body-weight-associated risk according to ethnic group) and whose blood glucose is inadequately controlled by lifestyle interventions (nutrition and exercise) alone.

	• Consider metformin as an option for first-line glucose-lowering therapy for a person who is not overweight. • Continue with metformin if blood glucose control remains or becomes inadequate and another oral glucose-lowering medication (usually a sulfonylurea) is added. • Step up metformin therapy gradually over weeks to minimise risk of gastrointestinal (GI) side effects. Consider a trial of extended-absorption metformin tablets where GI tolerability prevents continuation of metformin therapy. • The benefits of metformin therapy should be discussed with a person with mild to moderate liver dysfunction or cardiac impairment so that: - due consideration can be given to the cardiovascular-protective effects of the drug; - an informed decision can be made on whether to continue or stop the metformin. Insulin secretagogues • Consider a sulfonylurea as an option for first-line glucose-lowering therapy if: • the person is not overweight • the person does not tolerate metformin (or it is contraindicated) • or a rapid response to therapy is required because of hyperglycaemic symptoms. • Add a sulfonylurea as second-line therapy when blood glucose control remains or becomes inadequate with metformin. • Continue with a sulfonylurea if blood glucose control remains or becomes inadequate and another oral glucose-lowering medication is added. • Prescribe a sulfonylurea with a low acquisition cost (but not glibenclamide) when an insulin secretagogue is indicated. • When drug concordance is a problem, offer a once-daily, long-acting sulfonylurea. • Educate a person being treated with an insulin secretagogue, particularly if renally impaired, about the risk of hypoglycaemia. Rapid-acting insulin secretagogues • Consider offering a rapid-acting insulin secretagogue to a person with an erratic lifestyle. Acarbose • Consider acarbose for a person unable to use other oral glucose-lowering medications. DPP-4 inhibitors (sitagliptin, vildagliptin) Consider adding a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) instead of a sulfonylurea as second-line therapy to first-line metformin when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c $\geq$ 6.5%, or other higher level agreed with the individual) if: • the person is at significant risk of hypoglycaemia or its consequences (for example, older people and people in certain jobs [for example, those working at heights or with heavy machinery] or people in certain social circumstances)
--	--

	[for example, those living alone]], • or the person does not tolerate a sulfonylurea or a sulfonylurea is contraindicated. Consider adding a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) as second-line therapy to first-line sulfonylurea monotherapy when control of blood glucose remains or becomes inadequate ($\text{HbA1c} \geq 6.5\%$, or other higher level agreed with the individual) if: • the person does not tolerate metformin, or metformin is contraindicated. Consider adding sitagliptin as third-line therapy to first-line metformin and a second-line sulfonylurea when control of blood glucose remains or becomes inadequate ($\text{HbA1c} \geq 7.5\%$ or other higher level agreed with the individual) and insulin is unacceptable or inappropriate. Only continue DPP-4 inhibitor therapy (sitagliptin, vildagliptin) if the person has had a beneficial metabolic response (a reduction of at least 0.5 percentage points in HbA1c in 6 months). Discuss the potential benefits and risks of treatment with a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) with the person to enable them to make an informed decision. GLP-1 mimetic (exenatide) Consider adding a GLP-1 mimetic (exenatide) as third-line therapy to first-line metformin and a second-line sulfonylurea when control of blood glucose remains or becomes inadequate ($\text{HbA1c} \geq 7.5\%$, or other higher level agreed with the individual), and the person has: • a body mass index (BMI) $\geq 35.0 \text{ kg/m}^2$ in those of European descent (with appropriate adjustment for other ethnic groups) and specific psychological • or medical problems associated with high body weight, or a BMI $< 35.0 \text{ kg/m}^2$, and therapy with insulin would have significant occupational implications or weight loss would benefit other significant obesity-related comorbidities. Only continue GLP-1 mimetic (exenatide) therapy if the person has had a beneficial metabolic response (a reduction of at least 1.0 percentage point in HbA1c and a weight loss of at least 3% of initial body weight at 6 months). Glucose control: insulin therapy Oral agent combination therapy with insulin When starting basal insulin therapy: • continue with metformin and the sulfonylurea (and acarbose, if used) • review the use of the sulfonylurea if hypoglycaemia occurs. When starting pre-mixed insulin therapy (or mealtime plus basal insulin regimens): • continue with metformin • continue the sulfonylurea initially, but review and discontinue if hypoglycaemia occurs.
--	--

Insulin therapy

- Discuss the benefits and risks of insulin therapy when control of blood glucose remains or becomes inadequate ($\text{HbA1c} \geq 7.5\%$ or other higher level agreed with the individual) with other measures. Start insulin therapy if the person agrees.
- For a person on dual therapy who is markedly hyperglycaemic, consider starting insulin therapy in preference to adding other drugs to control blood glucose unless there is strong justification not to.
- When starting insulin therapy, use a structured programme employing active insulin dose titration

Initiate insulin therapy from a choice of a number of insulin types and regimens:

- Begin with human NPH insulin injected at bed-time or twice daily according to need.
 - Consider, as an alternative, using a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) if:
 - the person needs assistance from a carer or healthcare professional to inject insulin, and use of a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) would reduce the frequency of injections from twice to once daily,
 - or the person's lifestyle is restricted by recurrent symptomatic hypoglycaemic episodes,
 - or the person would otherwise need twice-daily NPH insulin injections in combination with oral glucose-lowering drugs,
 - or the person cannot use the device to inject NPH insulin.
- Consider twice-daily pre-mixed (biphasic) human insulin (particularly if $\text{HbA1c} \geq 9.0\%$). A once-daily regimen may be an option.
- Consider pre-mixed preparations that include short-acting insulin analogues, rather than pre-mixed preparations that include short-acting human insulin preparations, if: a person prefers injecting insulin immediately before a meal, or hypoglycaemia is a problem, or blood glucose levels rise markedly after meals.
- Consider switching to a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) from NPH insulin in people: who do not reach their target HbA1c because of significant hypoglycaemia, or who experience significant hypoglycaemia on NPH insulin irrespective of the level of HbA1c reached, or who cannot use the device needed to inject NPH insulin but who could administer their own insulin safely and accurately if a switch to a long-acting insulin analogue were made, or who need help from a carer or healthcare professional to administer insulin injections and for whom switching to a long-acting insulin analogue would reduce the number of daily injections.

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

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 (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 30.08.2014**

#	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
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: [Insulin] 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 Medline (PubMed) am 30.08.2014

#	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] OR alpha-Glucosidases[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 ("2009/08/01"[PDAT] : "2014/08/30"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.08.2014

#	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 ("2009/08/01"[PDAT] : "2014/08/30"[PDAT])

Reference List

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. Diabetes Care 2014; 7 (Suppl 1): 14-80. http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.full.pdf+html, Zugriff am 02.09.2014.
2. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, Deyoung MB, Darsow 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 (AKDÄ). Diabetes Mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Therapieempfehlungen). Berlin (Ger): AKDÄ 2009; Arzneiverordnung in der Praxis Band 36, Sonderheft
1. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf#page=1&view=fitB>, Zugriff am 23.09.2014.
4. Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan 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 [Internet]. Rockville,MD (USA): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2011; AHRQ Comparative Effectiveness Reviews (Report No.: 11-EHC038-EF).
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 pharmacotherapy for type 2 diabetes erratum. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2014; (3): <http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes%20Update%20-%20Erratum%20-%20Third-line.pdf>, Zugriff am 22.09.2014.
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes - Update. Ottawa (CAN): The Agency 2013; 3 (1b): (CADTH optimal use report). http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes%20Update_Third-line_e.pdf, Zugriff am 23.09.2014.
8. 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): e001007.
9. 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; 14 (8): 762-7.
10. 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.
11. 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): G-BA 2005; <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-7/2005-08-15-RSAV12.pdf>, Zugriff am 22.09.2014.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin (Ger): G-BA 2008; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/736/>, Zugriff am 22.09.2014.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2008; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/654/>, Zugriff am 22.09.2014.
14. 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): G-BA 2008; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-588/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_TrG.pdf, Zugriff am 22.09.2014.
15. 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): G-BA 2008; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf, Zugriff am 22.09.2014.
16. 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): G-BA 2010; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/>, Zugriff am 22.09.2014.
17. 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): G-BA 2010; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/>, Zugriff am 22.09.2014.
18. 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): G-BA 2010; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf, Zugriff am 22.09.2014.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Langwirkende Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2010; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloge_Typ2_ZD.pdf, Zugriff am 22.09.2014.
20. 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): G-BA 2012; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf, Zugriff am 22.09.2014.
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 - Linagliptin (Absatz 5b, erneute Nutzenbewertung). Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1713/>, Zugriff am 22.09.2014.
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 -

Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1827/>, Zugriff am 22.09.2014.

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 - Sitagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1822/>, Zugriff am 22.09.2014.
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 - Vildagliptin/Metformin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1826/>, Zugriff am 22.09.2014.
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 – Dapagliflozin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/51/#tab/beschluesse>, Zugriff am 22.09.2014.
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-Sitagliptin/ Metformin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1823/>, Zugriff am 22.09.2014.
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 - Vildagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1824/>, Zugriff am 22.09.2014.
28. 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): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1825/>, Zugriff am 22.09.2014.
29. 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):G-BA 2013; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1705/>, Zugriff am 22.09.2014.
30. 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/ Metformin vom 07.08.2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2043/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097.pdf, Zugriff am 01.09.2014.
31. 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; 14 (12): 1061-72.
32. 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; (334): e1771.
33. 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

34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-04 Vers. 1.0. Köln (Ger): IQWiG 2005; https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf, Zugriff am 01.09.2014.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report A05-23 Vers.1.0. Köln (Ger): IQWiG 2007; https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertung_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf, Zugriff am 22.09.2014.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-05A Vers. 1.0. Köln (Ger): IQWiG 2008; https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, Zugriff am 01.09.2014.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht A05-05C Vers.1.0. Köln (Ger): IQWiG 2009; <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a05-05c-glinide-zur-behandlung-des-diabetes-mellitus-typ-2.1187.html>, Zugriff am 01.09.2014.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-03 Vers.1.1. Köln (Ger): IQWiG 2009; https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf, Zugriff am 22.09.2014.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A11-19 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2011; (IQWiG-Berichte - Nr. 111). https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF, Zugriff am 01.09.2014.
40. 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): IQWiG 2011; https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf, Zugriff am 01.09.2014.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V (A12-11 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 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 01.09.2014.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A12-18 Dapagliflozin (A13-18). Köln (Ger): IQWiG 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_18_addendum_zum_auftrag_a12_18_dapagliflozin.3660.html, Zugriff am 01.09.2014.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A13-16 Vildagliptin (A13-30). Köln (Ger): IQWiG 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 01.09.2014.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A13-17 Vildagliptin/Metformin (A13-31). Köln (Ger): IQWiG 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 01.09.2014.

45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-18 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_18_dapagliflozin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3218.html, Zugriff am 01.09.2014.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-01 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 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 01.09.2014.
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 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 01.09.2014.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-12 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 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 01.09.2014.
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-02 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 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 01.09.2014.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sitagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-03 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 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 01.09.2014.
51. 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.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vildagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-17 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 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 01.09.2014.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-07). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014; (IQWiG-Berichte Nr. 220): https://www.iqwig.de/download/A14-07_Dapagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 01.09.2014.

54. 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.
55. 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.
56. 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* 2014; 16 (5): 457-66.
57. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes (CG 87, Issued: May 2009 last modified: July 2014). London (UK): NICE 2009; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg87/resources/guidance-type-2-diabetes-pdf>, Zugriff am 02.09.2014.
58. Nationales VersorgungsLeitlinien-Programm der Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ - 2 - Diabetes. Langfassung, Version 3.0 Stand: 04/2014 (NVL-001g). Berlin (Ger): AWMF 2014; http://versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf&lnkname=nvl_dm2_therapie_lang, Zugriff am 01.09.2014.
59. 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.
60. 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.
61. 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 02.09.2014.
62. 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).
63. 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).
64. van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Obesity and Metabolism* 2009; 11 (5): 415-32.
65. 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.
66. Zhang Q, Dou J, Lu J. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; epub.
67. Zhang Y, Hong J, Chi J, Gu W, Ning G, Wang W. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30 (3): 241-56.
68. 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.

