

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-440-z Dapagliflozin

Stand: Dezember 2021

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

Dapagliflozin

zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Sulfonylharnstoffe
Biguanide
DPP-4-Hemmer (Gliptine)
Glinide GLP-1-Rezeptor Agonisten (Glutide; Inkretinmimetika) Alpha-Glukosidasehemmer
SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine)
Thiazolidindione (Glitazone)
Insuline und Analoga

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

- Für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2 liegen bis auf den Beschluss zu Insulin degludec von 2015 keine Beschlüsse über die frühe Nutzenbewertung vor.
- Für Erwachsene liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor:
 - Linagliptin vom 23.03.2012 und 21.02.2013 (erneute Nutzenbewertung) sowie Linagliptin (neues AWG) vom 16.05.2013
 - Dapagliflozin vom 06.06.2013, Dapagliflozin/Metformin vom 07.08.2014 und Dapagliflozin sowie Dapagliflozin/Metformin (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 19.12.2019
 - Lixisenatid vom 05.09.2013
 - Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 01.10.2013; Vildagliptin (erneute Nutzenbewertung) vom 21.05.2015
 - Canagliflozin vom 04.09.2014 sowie Canagliflozin/Metformin vom 05.02.2015

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

Dapagliflozin

zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

- Insulin degludec vom 16.10.2014, Insulin degludec (neues AWG) vom 04.12.2014 und vom 20.08.2015 sowie Insulin degludec (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 16.05.2019
- Albiglutid vom 19.03.2015
- Dulaglutid vom 16. 07 2015 und vom 16.07.2020 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse).
- Insulin degludec/Liraglutid vom 15.10.2015 sowie Insulin degludec/Liraglutid (neues AWG) vom 04.02.2016
- Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung) sowie Empagliflozin/Metformin vom 01.09.2016
- Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf) sowie Sitagliptin vom 22.3.2019 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf)
- Saxagliptin (neues AWG) vom 01.10.2013; Saxagliptin (neues AWG) vom 20.02.2014 sowie Saxagliptin (erneute Bewertung nach Fristablauf)
- Saxagliptin/Metformin (neues AWG) vom 01.10.2013; Saxagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf) sowie Saxagliptin/Metformin (neues AWG) vom 01.02.2018
- Insulin glargin/Lixisenatid vom 16.08.2018 und Insulin glargin/Lixisenatid (nAWG) vom 15.10.2020.
- Ertugliflozin/Sitagliptin vom 01.11.2018
- Semaglutid vom 15.04.2021 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)
- Empagliflozin/Linagliptin vom 22.11.2019.
- Bestehender Verordnungsausschluss (AM-RL, Anlage III): Glitazone

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

Dapagliflozin

zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	- Bestehende Verordnungseinschränkungen (AM-RL, Anlage III): schnell wirkende/lang wirkende Insulinanaloga, Glinide, orale Antidiabetika, Harn- und Blutzuckerteststreifen - Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL): Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus - IQWiG- Rapid-Report zur LEADER Studie (Studie zu Liraglutid, Auftrag A17-09, Stand 23.08.2017)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dapagliflozin A10BK01 Forxiga®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet</u> <u>Typ-2-Diabetes mellitus</u> Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen von Behandlungen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, kardiovaskuläre und renale Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. (FI Forxiga, Stand November 2021)
Biguanide	
Metformin A10BA02 generisch	Therapie des Diabetes mellitus Typ II; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. - Bei Erwachsenen kann Metformin Heumann in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden. - Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Metformin Heumann in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden. - Bei übergewichtigen erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II konnte nach Versagen diätetischer Maßnahmen eine Senkung der Häufigkeit von diabetesbedingten Komplikationen unter Behandlung mit Metforminhydrochlorid als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden. (siehe Abschnitt 5.1) <u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Die Diagnose eines Typ 2 Diabetes muss bestätigt sein, bevor eine Behandlung mit Metformin begonnen wird. Während einjähriger kontrollierter klinischer Studien wurde keine Beeinflussung von Wachstum und Pubertät durch Metformin beobachtet, aber Langzeitergebnisse liegen zu diesen spezifischen Fragestellungen noch nicht vor. Deshalb wird eine sorgfältige Nachbeobachtung der Wirkung von Metformin in Bezug auf diese Parameter bei mit Metformin behandelten Kindern, besonders vor der Pubertät, empfohlen.

Kinder zwischen 10 und 12 Jahren

Nur 15 Personen aus der Altersgruppe zwischen 10 und 12 Jahren waren in die kontrollierten klinischen Studien eingeschlossen, die mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden. Obwohl sich Wirksamkeit und Sicherheit von Metformin bei diesen Kindern nicht unterschieden von Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Kindern und Jugendlichen, wird besondere Vorsicht bei der Verordnung von Metformin für Kinder zwischen 10 und 12 Jahren empfohlen.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Kontrollierte einjährige klinische Studien an einer begrenzten Patientenzahl im Alter zwischen 10 und 16 Jahren zeigten eine ähnliche Wirkung auf die Blutzuckereinstellung wie bei Erwachsenen.

(FI Metformin Heumann, Stand 11/2019)

Sulfonylharnstoffe

Glibenclamid
A10BB01
generisch

Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglukosespiegels geführt haben. Glibenclamid AbZ® kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.

(FI Glibenclamid, Stand 07/2018)

Glimepirid
A10BB12
z.B. Amaryl®

Amaryl ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Es gibt keine verfügbaren Daten für die Anwendung von Glimepirid bei Patienten unter 8 Jahren. Für Kinder von 8 bis 17 Jahren gibt es bedingt Daten über Glimepirid als Monotherapie (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung in der Pädiatrie sind unzureichend und die Anwendung wird deshalb hier nicht empfohlen.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Eine aktiv kontrollierte klinische Studie (bis zu 8 mg Glimepirid täglich oder bis zu 2.000 mg Metformin täglich) wurde über 24 Wochen an 285 Kindern (8 – 17 Jahre alt) mit Typ-2-Diabetes durchgeführt. Sowohl Glimepirid als auch Metformin bewirkten eine signifikante Abnahme des HbA1c-Wertes vom Behandlungsbeginn [...]. Glimepirid erfüllte jedoch nicht die Kriterien für Nichtunterlegenheit gegenüber Metformin bezüglich der mittleren Änderung des HbA1c-Wertes. Der Unterschied betrug 0,44 % zugunsten des Metformins. Die obere Grenze (1,05) des 95 %-Konfidenzintervalls für die Differenz lag nicht unter der 0,3 %-Grenze für Nichtunterlegenheit. Nach Behandlung mit Glimepirid

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	traten bei Kindern keine neuen Sicherheitsbedenken im Vergleich zu Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus auf. Es sind keine Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei pädiatrischen Patienten verfügbar. (FI Amaryl, Stand 04/2017)
Gliquidon A10BB08 Glurenorm®	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Glurenorm kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden. (FI Glurenorm, Stand 10/2018)
Gliclazid A10BB09 DIAMICRON UNO®	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ II) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduzierung alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen. <u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von DIA-MICRON UNO 60 mg bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. (FI Diamicon, Stand 02/2020)
Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	
Acarbose A10BF01 Acarbose AbZ®	Acarbose AbZ ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM, Diabetes mellitus Typ 2), wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde. Acarbose - 1 A Pharma kann in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet werden. <u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Acarbose zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht belegt. (FI Acarbose, Stand 02/2014)
GLP-(Glucagon-like Peptide)-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika)	
Exenatide A10BX04 Byetta®	Byetta ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit - Metformin - Sulfonylharnstoffen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	- 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 Arzneimitteln keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben. <u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Wirksamkeit von Exenatid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. <u>Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. <u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> Die Wirksamkeit und Sicherheit von schnell freigesetztem Exenatid wurde in einer 28-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 120 Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes untersucht, die einen HbA1c-Wert von 6,5 % bis 10,5 % aufwiesen. Sie waren entweder Antidiabetika-naiv oder wurden mit Metformin allein, einem Sulfonylharnstoff allein oder Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff behandelt. Die Patienten erhielten 28 Wochen lang eine zweimal tägliche Behandlung mit 5 µg schnell freigesetztem Exenatid, 10 µg schnell freigesetztem Exenatid oder einer äquivalenten Dosis eines Placebos. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis zur Behandlungswoche 28; der Behandlungsunterschied (gepoolte Dosen) gegenüber Placebo war statistisch nicht signifikant [-0,28 % (95 % KI: -1,01; 0,45)]. In dieser pädiatrischen Studie wurden keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit identifiziert. <u>Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> Kinder und Jugendliche In einer Pharmakokinetik Studie wurde 13 Typ-2-Diabetikern zwischen 12 und 16 Jahren eine Einzeldosis von 5 µg Exenatid verabreicht. Es zeigte sich eine leichte Verringerung der mittleren AUC (16 % niedriger) und Cmax (25 % niedriger) im Vergleich zu den bei Erwachsenen ermittelten Werten. (FI Byetta, Stand 06/2021)
Liraglutid A10BX07 Victoza®	Victoza wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet - als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. <u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten für Kinder im Alter von unter 10 Jahren vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).</i> <u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>In einer doppelblinden Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von 1,8 mg Victoza im Vergleich zu Placebo als Zusatz zu Metformin ± Insulin bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren mit Typ 2 Diabetes verglichen wurde, war Victoza der Behandlung mit Placebo hinsichtlich der Senkung des HbA1c nach 26 Wochen überlegen (– 1,06, [– 1,65, 0,46]). Der Behandlungsunterschied hinsichtlich HbA1c betrug 1,3 % nach einer unverblindeten Verlängerung von zusätzlich 26 Wochen und bestätigte die anhaltende glykämische Kontrolle mit Victoza. Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Victoza war vergleichbar mit dem, welches bei mit Victoza behandelten Erwachsenen beobachtet wurde. Basierend auf einer adäquaten glykämischen Kontrolle oder Verträglichkeit verblieben 30 % der Studienteilnehmer bei einer Dosis von 0,6 mg, 17 % steigerten die Dosis auf 1,2 mg und 53 % steigerten die Dosis auf 1,8 mg.</i> (FI Victoza, Stand 09/2020)
Insulin glargin/Lixisenatid A10AE54 Suliqua®	Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet. (Zu Studienergebnissen hinsichtlich Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle sowie der untersuchten Populationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1) <u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Es gibt keinen relevanten Nutzen von Suliqua bei Kindern und Jugendlichen.</i> <u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Suliqua eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gewährt [...].</i> (FI Suliqua, Stand 07/2020)
Semaglutid A10BJ06 Ozempic®	Ozempic wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet - als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Semaglutid eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Diabetes mellitus Typ 2 gewährt [...].

Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Semaglutid wurde nicht bei pädiatrischen Patienten untersucht.

(FI Ozempic, Stand 03/2021)

Gliptine (DPP (Dipeptidylpeptidase)-4 Hemmer)

Saxagliptin
A10BH03
Onglyza®

Onglyza ist bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

- Als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist.
- In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen)

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onglyza bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Onglyza eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus gewährt [...].

(FI Onglyza, Stand 03/2020)

Saxagliptin/Metformin
A10BD10

Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern:

- Bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Komboglyze®	- In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen). - Bei Patienten, die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. <u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</i> <u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Komboglyze eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus gewährt [...].</i> (FI Komboglyze, Stand 03/2020)
Sitagliptin A10BH01 Januvia®	Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: <u>Als Monotherapie:</u> - 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. <u>Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:</u> - Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. - 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 Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma (PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPARγ-Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken. <u>Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:</u> - einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. - einem PPARγ-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. Januvia ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken. <u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Sitagliptin darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit nicht angewendet werden. Zurzeit verfügbare Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Sitagliptin wurde bei Kindern unter 10 Jahren nicht untersucht.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien mit Sitagliptin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus war das Nebenwirkungsprofil mit dem bei erwachsenen Patienten beobachteten Nebenwirkungsprofil vergleichbar.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Eine 54-wöchige doppelblinde Studie wurde zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin 100 mg einmal täglich bei Kindern und Jugendlichen (zwischen 10 und 17 Jahren) mit Typ-2-Diabetes mellitus durchgeführt, welche mindestens 12 Wochen keine anti-hyperglykämische Therapie (mit einem HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 10 %) erhalten hatten oder welche mindestens 12 Wochen eine stabile Insulindosis (mit einem HbA1c-Wert zwischen 7 % und 10 %) erhalten hatten. Die Patienten erhielten über eine Dauer von 20 Wochen randomisiert entweder Sitagliptin 100 mg einmal täglich oder Placebo. Der mittlere HbA1c-Wert zu Studienbeginn lag bei 7,5 %. Die Behandlung mit Sitagliptin 100 mg einmal täglich führte nach 20 Wochen zu keiner signifikanten Verbesserung des HbA1c-Wertes. Die Senkung des HbA1c-Wertes bei Patienten unter Sitagliptin (N = 95) lag bei 0,0 % im Vergleich zu 0,2 % (N = 95) bei Patienten unter Placebo, dies entspricht einem Unterschied von -0,2 % (95 % KI: -0,7; 0,3).

Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Sitagliptin (Einzeldosen von 50 mg, 100 mg und 200 mg) wurde bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10 bis 17 Jahren) mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht. Bei dieser Population war die dosisangepasste AUC von Sitagliptin im Plasma im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus nach Gabe einer 100-mg-Dosis ca. 18 % niedriger. Aufgrund des flachen Verlaufs der PK/PD-Beziehung zwischen der 50 mg und der 100 mg Dosis wird dieser Unterschied im Vergleich zu erwachsenen Patienten nicht als klinisch bedeutsam erachtet. Es wurden keine Studien mit Sitagliptin bei Kindern unter 10 Jahren durchgeführt.

(FI Januvia, Stand 10/2021)

Sitagliptin/Metformin
A10BD07
z.B. Janumet®

Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

Janumet ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.

Janumet ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Janumet ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma(PPAR γ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPAR γ -Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Janumet ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Janumet darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit nicht angewendet werden. Zurzeit verfügbare Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Janumet wurde bei Kindern unter 10 Jahren nicht untersucht.

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien mit Janumet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus war das Nebenwirkungsprofil im Allgemeinen mit dem bei erwachsenen Patienten beobachteten Nebenwirkungsprofil vergleichbar. Die Anwendung von Sitagliptin war bei Kindern und Jugendlichen ungeachtet einer Hintergrundmedikation mit Insulin mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Janumet eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Typ-2-Diabetes mellitus gewährt [...]. Im Rahmen von zwei 54-wöchigen Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Sitagliptin bei Kindern und Jugendlichen zwischen 10 und 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender glykämischer Kontrolle unter Metformin, mit oder ohne Insulin, untersucht. Die zusätzliche Gabe von Sitagliptin (als Sitagliptin + Metformin oder Sitagliptin + retardiertes Metformin („XR“) gegeben) wurde mit der zusätzlichen Gabe von Placebo + Metformin bzw. Metformin XR verglichen. Obwohl für Sitagliptin + Metformin/Sitagliptin + Metformin XR im Vergleich zu Metformin in einer gepoolten Analyse dieser beiden Studien in Woche 20 eine Überlegenheit hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Wertes gezeigt werden konnte, waren die Ergebnisse der einzelnen Studien inkonsistent. Darüber hinaus wurde eine erhöhte Wirksamkeit von Sitagliptin + Metformin bzw. Sitagliptin + Metformin XR im Vergleich zu Metformin in Woche 54 nicht beobachtet. Daher darf Janumet bei Kindern und Jugendlichen zwischen 10 und 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit nicht angewendet werden [...].

(FI Janumet, Stand 10/2021)

Ertugliflozin/Sitagliptin
A10BD24
Steglujan®

Bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in dem vorliegenden Arzneimittel enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden.

(Zu Studienergebnissen für die Kombinationen und die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.)

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Steglujan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Steglujan eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Typ-2 Diabetes mellitus gewährt [...].

(FI Steglujan, Stand 07/2020)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vildagliptin A10BH02 Jalra®	Vildagliptin wird angewendet bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes-mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle: - als Monotherapie bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist. - in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes, einschließlich Insulin, wenn diese zu keiner ausreichenden glykämischen Kontrolle führen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu verschiedenen Kombinationen) <u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Jalra wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jalra bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor [...].</i> <u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vildagliptin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Typ-2-Diabetes mellitus gewährt [...].</i> (FI Jalra: Stand 07/2021)
Vildagliptin/Metformin A10BD08 z.B. Eucreas®	Eucreas wird angewendet bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes-mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle: - bei Patienten, die mit Metforminhydrochlorid allein unzureichend eingestellt sind. - bei Patienten, die bereits mit einer Kombination von Vildagliptin und Metforminhydrochlorid als separate Tabletten behandelt werden. - in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes, einschließlich Insulin, wenn diese zu keiner ausreichenden glykämischen Kontrolle führen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu verschiedenen Kombinationen) <u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Eucreas wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eucreas bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor [...].</i> <u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vildagliptin in Kombination mit Metformin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Typ-2-Diabetes-mellitus gewährt [...].</i> (FI Eucreas: Stand 06/2021)

Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Dapagliflozin/Metformin A10BD15 z.B. Xigduo®	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. <u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xigduo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. <u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xigduo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus gewährt [...]. (FI Xigduo, Stand 11/2019)
Empagliflozin A10BX12 Jardiance®	Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. <u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. <u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Jardiance eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Typ-2-Diabetes mellitus gewährt [...]. <u>Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> In einer pädiatrischen Studie der Phase 1 wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Empagliflozin (5 mg, 10 mg und 25 mg) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Das beobachtete pharmakokinetische und pharmakodynamische Ansprechen entsprach dem bei erwachsenen Patienten.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(FI Jardiance, Stand 06/2021)
Empagliflozin/Linagliptin A10BD19 Glyxambi®	Glyxambi, eine Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin, wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus: • zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoff (SH) und eine der Monosubstanzen von Glyxambi zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen • wenn der Patient bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt wird. <u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glyxambi bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. <u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Glyxambi eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Typ-2-Diabetes mellitus gewährt [...]. <u>Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> Empagliflozin: In einer pädiatrischen Studie der Phase 1 wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Empagliflozin (5 mg, 10 mg und 25 mg) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Das beobachtete pharmakokinetische und pharmakodynamische Ansprechen entsprach dem bei erwachsenen Patienten Linagliptin: In einer pädiatrischen Studie der Phase 2 wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von 1 mg und 5 mg Linagliptin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Das beobachtete pharmakokinetische und pharmakodynamische Ansprechen entsprach dem bei erwachsenen Patienten. Linagliptin 5 mg war Linagliptin 1 mg in Bezug auf die minimale DPP-4-Inhibition überlegen (72 % vs. 32 %, $p = 0,0050$) und zeigte eine numerisch größere Reduktion des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert (-0,63 % vs. -0,48 %, n. s., adjustiertes Mittel). Angesichts des begrenzten Datensets sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. (FI Glyxambi, Stand 07/2021)
Glinide	Verordnungseinschränkung Anlage III – AM-RL
Nateglinid A10BX03 Starlix®	Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können. <u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Es liegt keine Erfahrung zur Behandlung mit Nateglinid bei Patienten unter 18 Jahre vor. Deshalb kann die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen werden

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(FI Starlix, Stand 05/2018)
Repaglinid A10BX02 z.B. Repaglinid AbZ®	Repaglinid ist indiziert bei Erwachsenen mit 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. <u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repaglinid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. <u>Wechselwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. <u>Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> Es liegen keine Daten vor. (FI Repaglinid, Stand 05/2021)
Glitazone	Verordnungsausschluss Anlage III – AM-RL
Humaninsuline	
Insulin human A10A C01 Berlinsulin H 30/70	Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen. <u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Es liegen keine Daten vor. (FI Berlininsulin, Stand 08/2020)
Insulinanaloga	Verordnungseinschränkung Anlage III – AM-RL
Insuline schnell wirkend: Insulin lispro, Insulin	NovoRapid wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. <u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

aspart, Insulin glulisin A10AB01-06 NovoRapid 100 I.E./ml	<i>NovoRapid kann bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 1 Jahr löslichem Humaninsulin vorgezogen werden, wenn ein schneller Wirkeintritt von Vorteil sein könnte, beispielsweise bei der zeitlichen Abstimmung von Injektionen und Mahlzeiten [...]. Die Sicherheit und Wirksamkeit von NovoRapid® bei Kindern im Alter unter 1 Jahr ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</i> <u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Eine klinische Studie, in der präprandial verabreichtes lösliches Humaninsulin mit postprandial verabreichtem Insulin aspart verglichen wurde, wurde bei Kleinkindern durchgeführt (20 Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren, davon 4 Patienten jünger als 4 Jahre; Studiendauer 12 Wochen); und eine Einzeldosis-Studie zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wurde bei Kindern (6 – 12 Jahre) und Jugendlichen (13 – 17 Jahre) durchgeführt. Das pharmakodynamische Profil von Insulin aspart bei Kindern war dem bei Erwachsenen festgestellten gleichartig. In zwei randomisierten, kontrollierten klinischen Studien wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von NovoRapid, das als Bolus-insulin in Kombination mit Insulin detemir oder Insulin degludec als Basalinsulin gegeben wurde, über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr bis unter 18 Jahre (n=712) untersucht. In die Studien waren 167 Kinder im Alter von 1-5 Jahren, 260 im Alter von 6-11 Jahren und 285 im Alter von 12-17 Jahren eingeschlossen. Die beobachteten Verbesserungen des HbA1c und des Sicherheitsprofils waren zwischen allen Altersgruppen vergleichbar.</i> (FI Novorapid, Stand 09/2020)
Insuline lang wirkend: Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec A10AE01-06 Lantus 100 I.E./ml	Insulin glargin: Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. <u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Jugendliche und Kinder im Alter von 2 Jahren und älter: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lantus bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter ist erwiesen [...]. Das Dosierungsschema (Dosis und Zeitpunkt) sollte individuell angepasst werden.</i> <u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie wurden pädiatrische Patienten (6–15 Jahre alt) mit Typ-1-Diabetes (n = 349) 28 Wochen lang nach einem Basal-Bolus-Insulin-Regime mit normalem Humaninsulin vor jeder Mahlzeit behandelt. Zusätzlich wurde Insulin glargin einmal täglich vor dem Schlafengehen verabreicht oder NPH-Humaninsulin ein- oder zweimal täglich. Beide Gruppen verhielten sich ähnlich in Bezug auf glykosyliertes Hämoglobin und das Auftreten symptomatischer Hypoglykämien, jedoch wurden in der Insulin-glargin-Gruppe die Nüchtern-Plasmaglukosewerte bezogen auf den Ausgangswert stärker gesenkt als in der NPH-Gruppe. In der Insulin-glargin-Gruppe traten weniger schwere Hypoglykämien auf. 143 der mit Insulin glargin behandelten Patienten dieser Studie führten die Behandlung mit Insulin glargin in einer nicht kontrollierten Fortsetzungsstudie mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 2 Jahren weiter. Dabei wurden während dieser längeren Behandlungsdauer mit Insulin glargin keine neuen sicherheitsrelevanten Hinweise gefunden. Es wurde auch eine Studie im Cross-over-Design mit 26 jugendlichen Typ-1-Diabetikern im Alter von 12–18 Jahren durchgeführt zum Vergleich von Insulin glargin und Insulin lispro mit NPH- und normalem Humaninsulin (jede Behandlung wurde 16 Wochen lang durchgeführt, die Reihenfolge war zufällig). Wie in der weiter oben beschriebenen Studie mit Kindern und Jugendlichen wurden in der Insulin-glargin-Gruppe die Nüchtern-Plasmaglukosewerte bezogen auf den Ausgangswert stärker gesenkt als in der NPH-Gruppe. Die Änderungen des HbA1c-Wertes bezogen auf den Ausgangswert waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich; die über Nacht gemessenen Blutzuckerwerte waren jedoch in der Insulin-glargin-/lispro-Gruppe signifikant höher als in der NPH-/Normalinsulin-Gruppe, mit einem durchschnittlichen Tiefstwert von 5,4 mM gegen 4,1 mM. Entsprechend betrug die Inzidenz nächtlicher Hypoglykämien 32 % in der Insulin-glargin-/lispro-Gruppe gegen 52 % in der NPH-/Normalinsulin-Gruppe. Eine 24-wöchige Parallelgruppenstudie wurde bei 125 Kindern mit Typ-1-Diabetes mellitus im Alter von 2 bis 6 Jahren</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

durchgeführt. Es wurde die einmal tägliche Gabe von Insulin glargin am Morgen mit der einmal oder zweimal täglichen Gabe von NPH-Insulin als Basalinsulin verglichen. Beide Gruppen erhielten vor den Mahlzeiten ein Bolus-Insulin. Das primäre Ziel des Nachweises der Nicht-unterlegenheit von Insulin glargin im Vergleich zu NPH-Insulin bez. aller Hypoglykämien wurde nicht erreicht. Es gab tendenziell mehr Hypoglykämieereignisse unter Insulin glargin [...]. Glykohämoglobin (HbA1c) und Blutzucker-schwankungen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Es traten in dieser Studie keine neuen Fragen zur Sicherheit auf.

(Fachinformation Lantus, Stand 07/2020)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-440-z (Dapagliflozin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 3. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	4
3.1 Cochrane Reviews.....	4
3.2 Systematische Reviews.....	4
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	14
Referenzen	18

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MACE	Major adverse cardiovascular event
mmol/L	Millimol pro Liter
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SUE	schweres unerwünschtes Ereignis
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Diabetes Mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 15.03.2021 durchgeführt, die folgende am 16.11.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 570 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt drei Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

NICE et al., 2015 [2].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management; Full guideline (last updated December 2020).

Zielsetzung/Fragestellung

Management of Diabetes in children and young people.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- last updated December 2020

LoE/GoR

Table 6: Levels of evidence

Level	Source of evidence
Ia	Systematic review or meta-analysis of randomised controlled trials
Ib	At least 1 randomised controlled trial
IIa	At least 1 well-designed controlled study without randomisation
IIb	At least 1 well-designed quasi- experimental study , such as a cohort study
III	Well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, case-control studies and case series
IV	Expert committee reports, opinions and/or clinical experience of respected authorities

Table 7: Grading of recommendations

Grade	Basis for recommendation
A	Based directly based on level I evidence
B	Based directly on level II evidence or extrapolated from level I evidence
C	Based directly on level III evidence or extrapolated from level I or level II evidence
D	Based directly on level IV evidence or extrapolated from level I, level II or level III evidence
GPP	Good practice point based on the view of the Guideline Development Group
NICE TA	Recommendation taken from a NICE Technology Appraisal

Recommendations

Management of type 2 diabetes – dietary and weight loss advice and oral drug treatment

Dietary management

1.3.13 At each contact with a child or young person with type 2 diabetes who is overweight or obese, advise them and their families or carers about the benefits of exercise and weight loss, and provide support towards achieving this. See also the NICE guidelines on maintaining a healthy weight and managing obesity. [2015]

1.3.14 Offer children and young people with type 2 diabetes dietetic support to help optimise body weight and blood glucose levels. [2004, amended 2015]

1.3.15 At each contact with a child or young person with type 2 diabetes, explain to them and their families or carers how healthy eating can help to:

- reduce hyperglycaemia
- reduce cardiovascular risk
- promote weight loss (see recommendation 1.3.13). [2015]

1.3.16 Provide dietary advice to children and young people with type 2 diabetes and their families or carers in a sensitive manner. Take into account the difficulties that many people have with losing weight, and how healthy eating can also help with blood glucose levels and avoiding complications. [2015]

1.3.17 Take into account social and cultural considerations when providing dietary advice to children and young people with type 2 diabetes. [2015]

1.3.18 Encourage children and young people with type 2 diabetes to eat at least 5 portions of fruit and vegetables each day. [2015]

1.3.19 At each clinic visit for children and young people with type 2 diabetes:

- measure height and weight and plot on an appropriate growth chart
- calculate BMI.

Check for normal growth or significant changes in weight, because these may reflect changes in blood glucose levels. [2004, amended 2015]

1.3.20 Provide arrangements for weighing children and young people with type 2 diabetes that respect their privacy. [2004, amended 2015]

Metformin

1.3.21 Offer standard-release metformin from diagnosis to children and young people with type 2 diabetes. [2015]

Evidence profile: A single RCT was identified for inclusion for this review question (Jones 2002). This study involved 82 children and young people with type 2 diabetes (age range 10 to 17 years) and compared metformin (dose up to 2000 mg/day) with matching placebo for up to 16 weeks.

Table 56: Evidence profile for effectiveness of metformin in improving glycaemic control in children and young people with type 2 diabetes when compared with placebo

Number of studies	Number of children and young people		Effect		Quality
	Metformin	Placebo	Relative (95% confidence interval)	Absolute (95% confidence interval)	
HbA1c value (% at endpoint)					
1 (Jones 2002)	36	36	NA	MD between the groups at endpoint 1.1 lower (1.19 lower to 1.01 lower) ^a	High
Number needing rescue medication					
1 (Jones 2002)	4/42 (9.5%)	26/40 (65%)	RR 0.15 (0.06 to 0.4)	552 fewer per 1000 (from 390 fewer to 611 fewer)	High
Number reporting any adverse event (including number with DKA)					
1 (Jones 2002)	29/42 (69%)	24/40 (60%)	RR 1.15 (0.83 to 1.59)	90 more per 1000 (from 102 fewer to 354 more)	High
Number of dropouts					
1 (Jones 2002)	6/42 (14.3%)	4/40 (10%)	RR 1.43 (0.42 to 3.91)	43 more per 1000 (from 58 fewer to 291 more)	High
FPG concentration (change from baseline, mmol/l)					
1 (Jones 2002)	36	36	NA	MD between the groups 3.6 lower (3.83 lower to 3.37 lower) ^b	High

DKA diabetic ketoacidosis, FPG fasting plasma glucose, MD mean difference, NA not applicable, RR relative risk

a. Adjusted mean HbA1c at baseline (%), metformin 7.2±1.2, placebo 8.6±0.2

b. No apparent risk of bias in the included study

The quality of the evidence for all of the following was high.

One study (total 72 participants) showed a reduction in HbA1c was associated with the use of metformin monotherapy in children and young people with type 2 diabetes.

One study (total 82 participants) showed a smaller proportion of participants needing rescue medication following the use of metformin in children and young people with type 2 diabetes.

One study (total 72 participants) showed a reduction in FPG was associated with the use of metformin in children and young people with type 2 diabetes.

One study (total 82 participants) showed that the numbers of participants for whom adverse events (including DKA) were reported was similar for both treatment groups.

One study (total 82 participants) showed that the number of dropouts was similar for both treatment groups.

There was no evidence for outcomes relating to changes in BMI or patient satisfaction with treatment.

HbA1c targets and monitoring:

1.3.22 Measure HbA1c using methods that have been calibrated according to International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) standardisation. [2015]

1.3.23 Explain to children and young people with type 2 diabetes and their families or carers that an HbA1c target level of 48 mmol/mol (6.5%) or lower will minimise their risk of long-term complications. [2015]

1.3.24 Explain to children and young people with type 2 diabetes who have an HbA1c level above 48 mmol/mol (6.5%) that any reduction in HbA1c level reduces their risk of long-term complications. [2015]

1.3.25 Explain the benefits of safely achieving and maintaining the lowest attainable HbA1c to children and young people with type 2 diabetes and their families or carers. [2015]

1.3.26 Agree an individualised lowest achievable HbA1c target with each child or young person with type 2 diabetes and their families or carers. Take into account factors such as their daily activities, individual life goals, complications and comorbidities. [2015]

1.3.27 Measure HbA1c levels every 3 months in children and young people with type 2 diabetes. [2015]

1.3.28 Support children and young people with type 2 diabetes and their families or carers to safely achieve and maintain their individual agreed HbA1c target level. [2015]

1.3.29 Diabetes services should document the proportion of children and young people with type 2 diabetes who achieve an HbA1c level of 53 mmol/mol (7%) or lower. [2015]

References:

Jones,K.L., Arslanian,S., Peterokova,V.A., Park,J.S., Tomlinson,M.J., Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial, Diabetes Care, 25, 89-94, 2002

Peña AS et al., 2020 [3].

Screening, assessment and management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: Australasian Paediatric Endocrine Group guidelines.

Zielsetzung/Fragestellung

Assessment and management of paediatric type 2 diabetes at all levels of care (eg, general practitioners, paediatricians, paediatric endocrinologists, allied health care professionals).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium (Patientenbeteiligung unklar / wird nicht berichtet)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozess nicht beschrieben; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- keine Angaben zur Überprüfung der Aktualität

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches were done until February 2019 except the pharmacotherapy one that was done until May 2019

LoE/GoR

1 National Health and Medical Research Council (NHMRC) and Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) levels of evidence

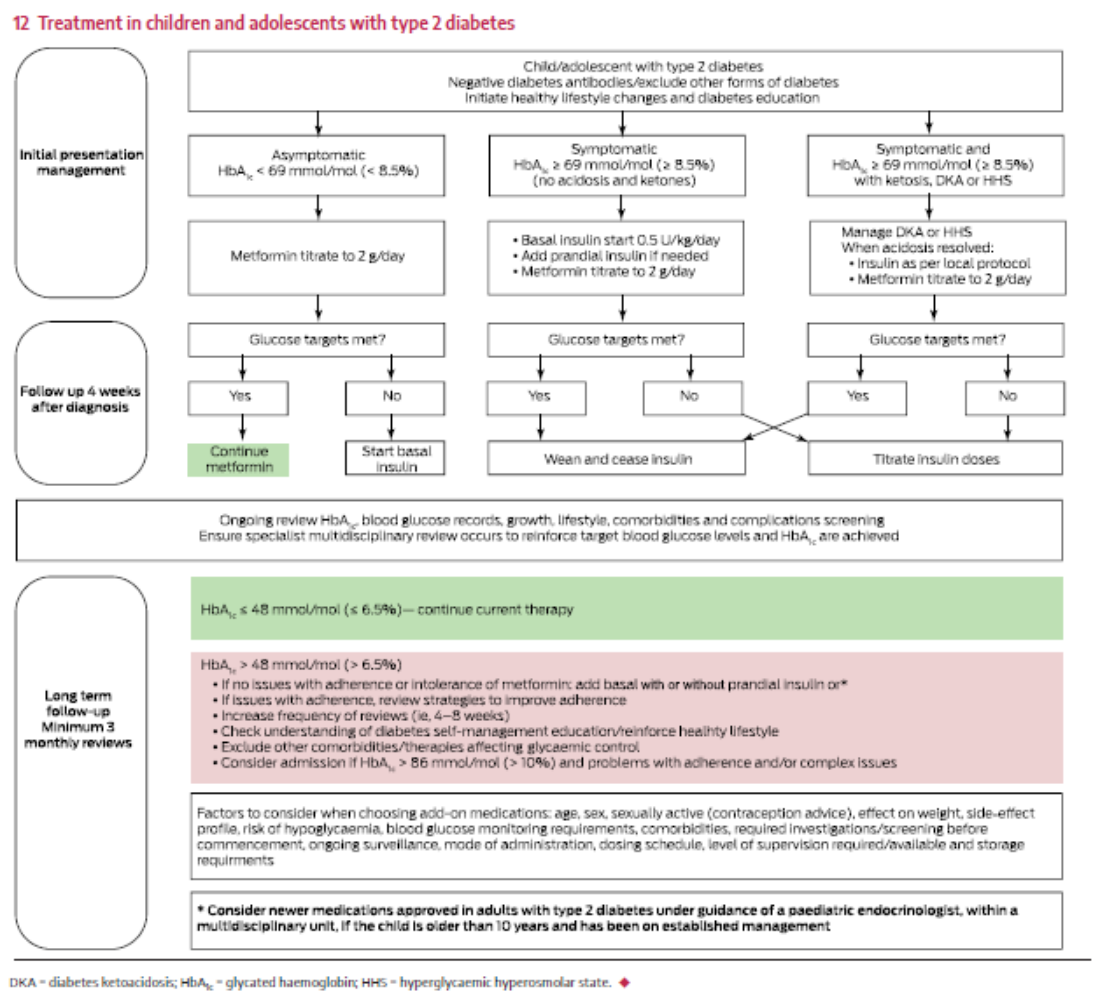
GRADE definition and NHMRC levels of evidence	A	B	C	D
	Excellent	Good	Satisfactory	Poor
Definition	Body of evidence can be trusted to guide practice	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations	Body of evidence provides some support for recommendations but care should be taken in its application	Body of evidence is weak and recommendation should be applied with caution
Evidence base	Several level I or II studies with low risk of bias	One or more level II studies with low risk of bias	Level III studies with low risk of bias, or level II studies with moderate risk of bias	Level IV studies or level I to III with high risk of bias
Consistency	All studies consistent	Most studies consistent and inconsistencies may be explained	Some inconsistency reflecting genuine uncertainty around clinical question	Evidence is inconsistent
Clinical impact	Very large	Substantial	Moderate	Slight or restricted
Generalisability	Populations studied in body of evidence are the same as the target population for the guideline	Populations studied in body of evidence are similar to the target population for the guideline	Populations studied in body of evidence differ to target population for guideline but it is clinically sensible to apply this evidence to target population	Populations studied in body of evidence differ from target population and it is hard to judge whether it is sensible to generalise to target population
Applicability	Directly applicable to Australian health care context	Applicable to Australian health care context with few caveats	Probably applicable to Australian health care context with some caveats	Not applicable to Australia health care context
GRADE quality of evidence and definition	High quality. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect	Moderate quality. Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	Low quality. Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate	Very low quality. Any estimate of effect is very uncertain

Recommendations

Guidelines sections and subsections	Recommendations	GRADE category
Pharmacotherapy	Metformin up to 2 g per day should be used as the first line medication in patients presenting with mild symptoms or in those who are diagnosed after screening	A
	Insulin should be the first line treatment for patients who present with diabetes ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state or ketosis, and should be added to metformin where glycaemic targets have not been achieved or maintained with metformin monotherapy	B
	If glycaemic targets are not achieved with metformin (with or without insulin), other glucose-lowering medications approved for adults should be considered. Such medications should only be prescribed under the guidance of a paediatric endocrinologist, given limited evidence for safety and efficacy in children and adolescents	D
Complications and comorbidities	Screen for all complications and comorbidities soon after diagnosis of type 2 diabetes to establish prompt management and ongoing assessment and management [†]	A
Retinopathy	Assess retina using dilated pupil exam or retinal photography by an optometrist or ophthalmologist at diagnosis and yearly unless abnormal [†]	A
Nephropathy	Assess early morning urine albumin to creatinine ratio at diagnosis and yearly unless abnormal [†]	A
Neuropathy	Foot examination at diagnosis and yearly unless abnormal [†]	C
Overweight/obesity	Optimise weight management as well as glycaemia to reduce risk of comorbidities and complications [†]	B
	Consider bariatric surgery for selected post-pubertal adolescents with type 2 diabetes with severe obesity, taking into account special considerations in relation to consent, procedure, family support and availability of adequate services [†]	C
Psychosocial	Quick screening tools for psychosocial comorbidities and diabetes distress should be used regularly after diagnosis [†]	B
	Consider screening for disordered eating behaviour [†]	D
Reproductive health	For adolescent girls, a review of menstrual cycle regularity, symptoms and signs of hyperandrogenism, and need of contraception should be done at every visit, especially if the HbA _{1c} level is above target or the patient is using teratogenic medications [†]	B
Liver disease	Assess liver function test (aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase) at diagnosis and yearly unless abnormal [†]	B
Obstructive sleep apnoea	Evaluate symptoms of obstructive sleep apnoea in children and adolescents with obesity [†]	C
Hypertension	Assess blood pressure using appropriate cuff at every visit [†]	A
Lipids	Assess lipid profile when glycaemic targets have been achieved after diagnosis and yearly unless abnormal [†]	B
Transition	Transition to adult endocrinologist within a multidisciplinary team due to the severity of disease progression and higher risk of diabetes complications	C

BMI = body mass index; GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; HbA_{1c} = glycated haemoglobin. * This will also apply to non-Indigenous adolescents. † Refer to Box 13. ♦

Healthy lifestyle	Weight management and multicomponent approach to lifestyle modification is required at diagnosis and ongoing	C
Weight management	Optimise weight management	B
Diet	Aim for healthy eating: eliminate sugar-sweetened beverages, reduce calorie-dense and nutrient-poor foods, provide education regarding carbohydrates (role, sources, portion control and, if appropriate, counting of carbohydrates) and ensure adequate intake of nutrient-dense and low glycaemic index foods	B
	Reduce total energy intake to achieve $\geq 7\%$ decrease in excess weight	B
Physical activity	Aim for at least 60 min/day of moderate to vigorous physical activity to improve body composition, glucose management and insulin sensitivity	B
	Exercise programs should include resistance activities to increase muscle mass, contributing to improved blood glucose management	B
Sedentary behaviour	Recreational screen time should be limited to ≤ 2 hours a day	C
Sleep	Encourage quality sleep of 8–11 hours duration according to age, with consistent bed and wake-up times and reduction of electronic media use in the evening	C



ADA, 2021 [1].

American Diabetes Association (ADA)

Standards of Medical Care in Diabetes 2021.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of Diabetes.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext beschrieben;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Through July 1st 2020. Critical updates through 1 September 2020.

LoE/GoR

Table 1—ADA evidence-grading system for "Standards of Medical Care in Diabetes"	
Level of evidence	Description
A	Clear evidence from well-conducted, generalizable randomized controlled trials 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 the Centre for Evidence-Based Medicine at the University of 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 randomized clinical trials 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

Recommendations

13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes -2021 / Type 2 Diabetes

- Glycemic Targets
 - o 13.60 Home self-monitoring of blood glucose regimens should be individualized, taking into consideration the pharmacologic treatment of the patient. E
 - o 13.61 Glycemic status should be assessed every 3 months. E
 - o 13.62 A reasonable A1C target for most children and adolescents with type 2 diabetes treated with oral agents alone is ,7% (53mmol/mol). More stringent A1C targets (such as ,6.5% [48 mmol/mol]) may be appropriate for selected individual patients if they can be achieved without significant hypoglycemia or other adverse effects of treatment. Appropriate patients might include those with short duration of diabetes

and lesser degrees of b-cell dysfunction and patients treated with lifestyle or metformin only who achieve significant weight improvement. E

- o 13.63 Less stringent A1C goals (such as 7.5% [58mmol/mol]) maybe appropriate if there is increased risk of hypoglycemia. E
- o 13.64 A1C targets for patients on insulin should be individualized, taking into account the relatively low rates of hypoglycemia in youth-onset type 2 diabetes. E
- Pharmacologic Management
 - o 13.65 Initiate pharmacologic therapy, in addition to behavioral counseling for healthful nutrition and physical activity changes, at diagnosis of type 2 diabetes. A
 - o 13.66 In incidentally diagnosed or metabolically stable patients (A1C, <8.5% [69 mmol/mol] and asymptomatic), metformin is the initial pharmacologic treatment of choice if renal function is normal. A
 - o 13.67 Youth with marked hyperglycemia (blood glucose >250 mg/dL [13.9 mmol/L], A1C ≥8.5% [69 mmol/mol]) without acidosis at diagnosis who are symptomatic with polyuria, polydipsia, nocturia, and/or weight loss should be treated initially with basal insulin while metformin is initiated and titrated. B
 - o 13.68 In patients with ketosis/ ketoacidosis, treatment with subcutaneous or intravenous insulin should be initiated to rapidly correct the hyperglycemia and the metabolic derangement. Once acidosis is resolved, metformin should be initiated while subcutaneous insulin therapy is continued. A
 - o 13.69 In individuals presenting with severe hyperglycemia (blood glucose ≥600 mg/dL [33.3 mmol/L]), consider assessment for hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. A
 - o 13.70 If glycemic targets are no longer met with metformin (with or without basal insulin), liraglutide (a glucagon-like peptide 1 receptor agonist) therapy should be considered in children 10 years of age or older if they have no past medical history or family history of medullary thyroid carcinoma or multiple endocrine neoplasia type 2. A
 - o 13.71 Patients treated with basal insulin who do not meet glycemic target should be moved to multiple daily injections with basal and premeal bolus insulins. E
 - o 13.72 In patients initially treated with insulin and metformin who are meeting glucose targets based on home blood glucose monitoring, insulin can be tapered over 2–6 weeks by decreasing the insulin dose 10–30% every few days. B
 - o 13.73 Use of medications not approved by the U.S. Food and Drug Administration for youth with type 2 diabetes is not recommended outside of research trials. B

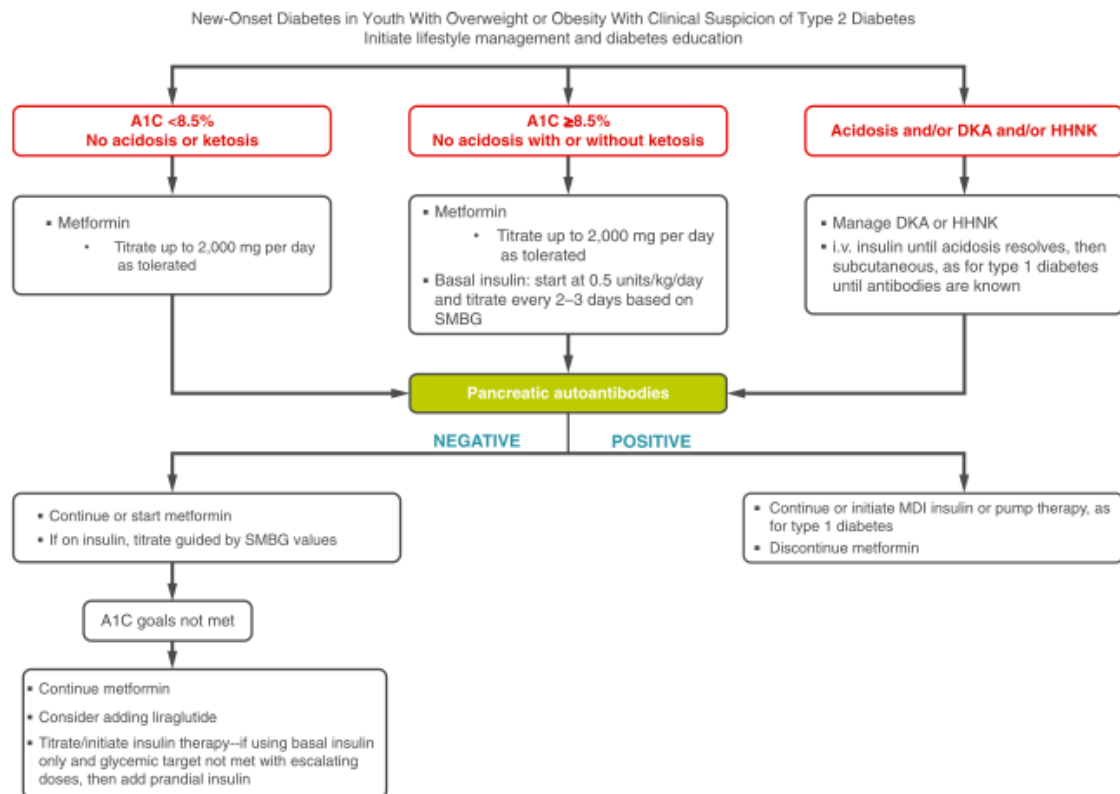


Figure 13.1—Management of new-onset diabetes in youth with overweight or obesity with clinical suspicion of type 2 diabetes. A1C 8.5% = 69 mmol/mol. Adapted from the ADA position statement “Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes” (2). DKA, diabetic ketoacidosis; HHNK, hyperosmolar hyperglycemic nonketotic syndrome; MDI, multiple daily injections; SMBG, self-monitoring of blood glucose.

- **TRANSITION FROM PEDIATRIC TO ADULT CARE**
 - o 13.110 Pediatric diabetes providers should begin to prepare youth for transition to adult health care in early adolescence and, at the latest, at least 1 year before the transition. E
 - o 13.111 Both pediatric and adult diabetes care providers should provide support and resources for transitioning young adults. E
 - o 13.112 Youth with type 2 diabetes should be transferred to an adult-oriented diabetes specialist when deemed appropriate by the patient and provider. E

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2021) am 16.11.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
2	(t2dm OR dmt2 OR niddm OR mody):ti
3	(diabetes OR dm):ti
4	("adult onset" OR "maturity onset" OR young OR (non NEXT insulin NEXT dependan*) OR (noninsulin NEXT dependan*) OR "slow onset" OR (ketosis NEXT resistan*) OR "type 2" OR "type II" OR t2 OR tII OR ("t 2") OR ("t II")):ti
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date Between Nov 2016 and Nov 2021

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 15.11.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

The Cochrane Childhood Cancer search strategy for identifying studies including Children [C]

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR young[Title/Abstract] OR (non-insulin dependan*[Title/Abstract]) OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR "type 2"[Title/Abstract] OR "type II"[Title/Abstract] OR "T 2"[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR "T II"[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(#1 OR #2 OR #5)
7	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract] OR Dimethylbiguanidine[Title/Abstract] OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract] OR Glucophage[Title/Abstract]
8	insulins[MeSH Terms] OR insulin*[Title/Abstract]

#	Suchfrage
9	(Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR (Sulfonylurea*[Title/Abstract] OR Sulphonylurea*[Title/Abstract])
10	Liraglutide[MeSH Terms] OR Liraglutid*[tiab] OR Lira[tiab] OR NN-2211[tiab] OR NN2211[tiab] OR Saxenda[tiab] OR Victoza[tiab]
11	Hypoglycemic Agents[MeSH Terms] OR Antidiabetics[Title] OR Anti-diabetics[Title] OR Antihyperglycemics[Title] OR Antihyperglycaemics[Title] OR Hypoglycemics[Title] OR Hypoglycaemics[Title]
12	(Antidiabetic*[Title] OR Anti-diabetic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title] OR Antihyperglycaemic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Hypoglycaemic*[Title]) AND (Agent*[Title] OR drug*[Title] OR effect*[Title])
13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
14	infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR "school child"[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm* OR infant[mh] OR child[mh] OR adolescent[mh]
15	#5 AND #13 AND #14
16	(#15) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR

#	Suchfrage
	literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))))))
17	(#16) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	(#17) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
19	(#18) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.11.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

The Cochrane Childhood Cancer search strategy for identifying studies including Children [C]

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR young[Title/Abstract] OR (non insulin dependan*[Title/Abstract]) OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR "type 2"[Title/Abstract] OR "type II"[Title/Abstract] OR "T 2"[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR "T II"[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(#1 OR #2 OR #5)
7	infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR "school child"[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm* OR infant[mh] OR child[mh] OR adolescent[mh]

#	Suchfrage
8	(Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	#6 AND #7 AND #8
10	(#9) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes 2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):1-244.
 2. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management; full guideline (last updated December 2020) [online]. London (GBR): 2015. [Zugriff: 11.11.2021]. (NICE guidelines; Band 18). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng18/evidence/full-guideline-pdf-435396352>.
 3. **Pena AS, Curran JA, Fuery M, George C, Jefferies CA, Lobley K, et al.** Screening, assessment and management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: Australasian Paediatric Endocrine Group guidelines. Med J Aust 2020;213(1):30-43.
-

- [A] Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. BMC 2021; 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>
- [C] Leclercq E, Leeflang MM, Van Dalen EC, Kremer LC. Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. J Pediatr 2013;162(3):629-634 e622. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.09.012>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-440-z

Kontaktdaten

AGPD (Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft)

DGKED (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie)

Indikation

Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zur medikamentösen Therapie sind in Deutschland aktuell Insulin, Metformin (ab 10 Jahre alleine oder in Kombination mit Insulin) und Liraglutide zugelassen. Für Glimepirid gibt es Sicherheitsdaten, die Fachinformation bezeichnet die Daten aber als unzureichend, um eine Behandlung mit Glimeperid bei Kindern und Jugendlichen zu empfehlen. Bisher gibt es keine Untersuchungen zur Überlegenheit einer Insulintherapie gegenüber den oralen Antidiabetika, es ist jedoch sicher mit einer besseren Akzeptanz und Compliance einer oralen Therapie durch die Kinder und deren Familien zu rechnen. Insulin birgt auch die mögliche Gefahr der weiteren Gewichtszunahme

Am meisten Erfahrung in der pädiatrischen Diabetologie gibt es mit Metformin, da dies am längsten zugelassen ist. In der untersuchten Patientengruppe im Alter von 10-16 Jahren zeigte sich ein besserer HbA1c-Wert bei Gabe von Metformin bis zu 2000 mg/ Tag, als in der Placebogruppe (7,5% gegenüber 8,6%). Metformin hat auch einen günstigen Einfluß auf die Adipositas (1).

Es gibt eine publizierte Therapiestudie zum Vergleich von Glimeperid mit Metformin an 285 pädiatrischen Typ 2 Patienten (mittleres Alter 13.8 Jahre) (2). Beide Substanzen senkten den HbA1c in gleichem Maße (-0.70% Glimeperid, -0.85% Metformin). Mit Metformin behandelte Patienten konnten den BMI nach 24 Wochen um -0.33 kg/m² senken, in der Glimeperidgruppe war hingegen eine durchschnittliche Zunahme des BMI um 0.26 kg/m² zu sehen. Hypoglykämien waren in beiden Behandlungsarmen gleich selten. Eine Zulassung wird derzeit in Deutschland angestrebt.

In einer weiteren Studie wurde Rosiglitazon bei Jugendlichen mit Metformin verglichen. Zwischen den Behandlungsarmen gab es primär keinen Unterschied, eine Subgruppenanalyse zeigte jedoch eine bessere HbA1c Reduktion bei bislang nicht medikamentös behandelten Patienten durch Metformin gegenüber einer stärkeren HbA1c Reduktion bei bereits vor Studienbeginn (meist mit Metformin) medikamentös behandelten Jugendlichen durch Rosiglitazon. Metformin war gewichtsneutral während eine Gewichtszunahme durch Rosiglitazon (3kg) gesehen wurde (3). Bei einigen Patienten musste nach längerer Therapiedauer Insulin eingesetzt werden. Rosiglitazon ist im Kindes- und Jugendalter jedoch nicht zugelassen und wird seit 2010 in Deutschland nicht mehr verwendet aufgrund einer Anordnung des BfArM.

Kontakt Daten <i>AGPD (Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft)</i> <i>DGKED (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie)</i>
Indikation Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität.
Liraglutide zeigt bei Kindern und Jugendlichen eine ähnliche Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (4) sowie Verträglichkeit (5). Tamborlane et al. überprüften die Wirksamkeit von Liraglutide als add on zu Metformin bei nicht ausreichender Stoffwechselkontrolle (mit oder ohne zusätzliche Basalinsulingabe). 135 Jugendliche (10-17 Jahre) wurden randomisiert für Liraglutide oder Placebo. Der HbA1c konnte um 0.64% gesenkt werden unter Liraglutide und stieg um 0.42% in der Placebogruppe. Ebenso konnte die Nüchtern glukose gesenkt werden mit Liraglutide im Vergleich zu einem Anstieg in der Kontrollgruppe. Eine signifikante BMI Reduktion konnte nicht gezeigt werden in dieser Studie (6). In einer über einen kurzen Zeitraum angelegten Studie konnte jedoch eine BMI Reduktion gezeigt werden (7). In der Folgestudie konnte mit Liraglutide bei adipösen Jugendlichen eine signifikante BMI Reduktion (4.5% mehr als in der Placebogruppe) gesehen werden (8). Liraglutide ist zwar in dieser Altersgruppe aktuell für die Adipositas alleine zugelassen, die hohen Therapiekosten werden von den Krankenkassen nicht übernommen, da es als sog. Lifestyle-Medikament eingeordnet wird. Für DPP4 Inhibitoren und SGLT2 Inhibitoren sind die Studien bei Jugendlichen begonnen worden, Ergebnisse sind bislang nicht publiziert (9). Zur Versorgungspraxis in Deutschland gibt es Daten aus dem DPV Register, die letzte Publikation liegt hier jedoch etwas zurück (2018), so dass Liraglutide noch nicht erfasst war. Zum Publikationszeitpunkt wurden von 510 Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes in Deutschland bei Diabetesbeginn 32% mit Insulin behandelt, 45% mit OADs, 42% mit Metformin alleine. Welche OADs außer Metformin verwendet wurden ist nicht beschrieben. Ebenso fehlen hier Daten zur Kombination von Metformin mit Insulin (10). Literatur: 1. Jones K, Arslanian S, McVie R, Tomlinson M, Park J-S (2002). Metformin improves glycaemic control in children with type 2 diabetes. Diabetes Care 25:89-94 2. Gottschalk M, Danne T, Vlainic A, Cara J (2007). Glimeperid versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 30:790-794 3. The TODAY Study Group (2007). Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 Diabetes. Pediatric Diabetes 8:74-87 4. Klein DJ, Battelino T, Chatterjee DJ et al. Liraglutide`s safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in pediatric type 2 diabetes: a randomized double blind, placebo controlled trial. Diabetes Technol Ther 2014; 16:679-687

Kontakt Daten <i>AGPD (Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft)</i> <i>DGKED (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie)</i>
Indikation Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität.
5. Danne T, Biester T, Kapitzke K, Jacobsen SH, Jacobsen LV, Carlsson Petri KC, Hale PM, Kordonouri O. Liraglutide in an Adolescent Population with Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 5-Week Trial to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Liraglutide in Adolescents Aged 12-17 Years J Pediatr 2017;181:146-53 6. Tamborlane WV, Barrientos-Perez M, Fainberg U et al. Liraglutide in children and adolescents. N Engl J Med 2019; Apr 18 7. Mastrandrea LD, Witte L, Carlsson Petri KC, Hale PM, Hedman HK, Riesenberger RA. Liraglutide in a paediatric (7-11y) population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled short term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. Pediatr Obes 2019; 14:e12495 8. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale M, Marcus C, Mastrandrea LD, Prabhu N, Arslanian S. A randomized controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. N Engl J Med 2020; 382:2117-2128. 9. Kapellen TM. Pharmacotherapy of children and adolescents with type 2 diabetes. Handb Exp Pharmacol 2020; 261:119-129 10. Klingensmith GJ, Lanzinger S, Tamborlane WV, Hofer SE, Cheng P, de Beaufort C, Gal RL, Reinehr T, Kollman C, Holl RW Adolescent type 2 diabetes: Comparing the Pediatric Diabetes Consortium and Germany/Austria/Luxemburg Pediatric Diabetes Prospective registries, Pediatric Diabetes. 2018; 19:1156–116 Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen. <i>(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)</i> Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung des „unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Kriterien für unterschiedliche Behandlungsstrategien werden im Wesentlichen in den aktuellen Leitlinien beschrieben (1-3). Hierbei ist anzumerken, dass sowohl die Leitlinien der ISPAD als auch die deutsche Leitlinie

Kontaktdaten

AGPD (Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft)

DGKED (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie)

Indikation

Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität.

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter aktuell überarbeitet werden und die noch gültigen Leitlinien noch keine Aussagen zu Liraglutide enthalten.

In der noch geltenden AWMF Leitlinie wird bei der Therapie des Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen eine Nüchternglukose von < 126 mg/dl und ein HbA1c-Wert < 7 % angestrebt. Ist der HbA1c initial über 9% so wird mit einer Insulintherapie begonnen. Darunter sollte eine Therapie mit Metformin begonnen werden, um das HbA1c Ziel zu erreichen. Ist die Monotherapie nicht erfolgreich, so wird zusätzlich eine Insulintherapie empfohlen. Hier fehlt zum Zeitpunkt der Publikation jedoch die Zulassung von Liraglutide. Bei Nichtverträglichkeit oder Kontraindikationen für Metformin (zu starke v.a. gastrointestinale Nebenwirkungen) wird eine Insulintherapie empfohlen (2). Ähnlich sind die Leitlinien der ISPAD formuliert. Hier wird jedoch bei initialer Ketoazidose eine Insulintherapie empfohlen (die so sicher auch hier begonnen werden würde). Eine Transition zu Metformin nach initialer Insulintherapie ist oft nach 2-6 Wochen möglich und wird in der ISPAD-Leitlinie ebenfalls empfohlen (1).

Am aktuellsten sind die Empfehlungen der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (3). Bei normaler Nierenfunktion wird hier initial bei einem HbA1c über 8.5% der Beginn einer Metformintherapie empfohlen. Bei HbA1c >8.5% oder Ketoazidose auch hier initial die Gabe von Insulin (Basalinsulin bevorzugt). Nach Besserung der Ketoazidose Beginn mit parallel Metformin. Insulin kann innerhalb von 2-6 Wochen unter Einhaltung der Therapieziele ausgeschlichen werden. Sollten die Therapieziele (HbA1c unter 7%) mit Metformin (mit oder ohne Basalinsulin) nicht erreicht werden, so sollte Liraglutide begonnen werden (Kontraindikation MEN, Schilddrüsen-karzinomanamnese). Sollte eine Basalinsulintherapie nicht erfolgreich sein, so sollte ein Wechsel auf eine intensiviertere Insulintherapie erfolgen.

Aus unserer Expertensicht sollte Liraglutide bei Nichtverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen Metformin in jedem Fall vor Insulin verwendet werden. Hier überwiegt vor allem der positive Einfluss von Liraglutide auf die Gewichtsentwicklung gegenüber einer häufigen Gewichtszunahme unter Insulin bei erhaltener Insulinsekretion der Jugendlichen aufgrund kurzer Diabetesdauer

- 1.) Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, Urakami T, Wong J, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatric Diabetes* 2018; 19 (Suppl. 27): 28–46
- 2.) S 3 Leitlinie der DDG und AGPD 2018. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registernummer 057–016
- 3.) The American Diabetes Association. Children and adolescents: Standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl1): 180-199

Kontakt Daten <i>AGPD (Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft)</i> <i>DGKED (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie)</i>
Indikation Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität.
Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen <i>(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)</i>