

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2012-12-01-D-047 Linagliptin

Stand: Juli 2012

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

Linagliptin 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.

Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne Metformin

Sulfonylharnstoffe (SH)
Metformin
Sitagliptin

Inkretinmimetika

Acarbose

Insulin

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
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Linagliptin nach § 35a SGB V vom 29. März 2012:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Monotherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff

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

Linagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

	<p>+ Metformin: Metformin + Humaninsulin</p> <p>- Verordnungsausschluss der Glitazone- AM-RL, Anlage III</p> <p>- Verordnungseinschränkungen schnell wirkende/ lang wirkende Insulinanaloga- AM-RL, Anlage III</p>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Sulfonylharnstoffe (FB) Metformin (FB) Humaninsulin (FB)
<ul style="list-style-type: none"> [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. 	zu SH: Glibenclamid, Glimepirid; Gliquidon und Gliclazid spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Linagliptin A10BH05 Trajenta®	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Linagliptin (Trajenta®) (neues Anwendungsgebiet vom 24. Oktober 2012): Trajenta® ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: - in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.
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	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.
Vildagliptin A10BH02	bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.	Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.	einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder	einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.			

			Unverträglichkeit ungeeignet ist.				
Saxagliptin A10BH03		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.		
Inkretinmimetika							
	Als Monotherapie	In Kombination mit					
Exenatide A10BX04		Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus in Kombination mit • Metformin/Sulfonylharnstoff/Thiazolidindionen/Metformin und Sulfonylharnstoff oder Metformin und Thiazolidindionen bei erwachsenen Patienten, 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		Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, 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	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)	<i>Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie</i>
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	
Bspl. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Quellen: AMIS-Datenbank, Lauer-Taxe, Fachinformationen

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Diabetes Mellitus Typ 2“ durchgeführt. Die Suche erfolgte im Zeitraum vom 01.05.2011 bis 29.06.2012 und die Updaterecherche wurde am 29.06.2012 abgeschlossen. Die Suche wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP sowie Handsuche. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Des Weiteren wurden IQWiG-Berichte und G-BA Beschlüsse in die Suche mit eingebunden.

Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 86 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 68 Quellen eingeschlossen. Die Evidenzsynopse enthält ergänzend eine Darstellung pivotaler Studien von besonderer Bedeutung sowie relevante IQWiG-Berichte und G-BA Beschlüsse. Insgesamt ergab dies 57 Quellen (zusätzlich durch Update Recherche 11 Quellen), die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

G-BA Beschlüsse/ IQWiG Berichte/ DMPs

G-BA Beschluss (Stand Dezember 2010):

Therapiehinweise
zu Gliptinen bzw.
DPP-4 Inhibitoren

Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach hochwertigen, direkt vergleichenden Studien und evidenzbasierten Leitlinien mit anderen Antidiabetika oder der Gliptine untereinander zu Endpunkten wie HbA1c-Wert, Hypoglykämierate, Dialysebeginn, Erblindung, Amputationsraten, Gesamtmortalität, vaskulär bedingte Morbidität, vaskulär bedingte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (→ Einbeziehung der Ergebnisse der Literaturrecherche zu den vorher publizierten Therapiehinweisen des G-BA zu Sitagliptin und Vildagliptin.)

- Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise:
 - Einsatz Gliptine ist zu beschränken bei Patienten bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen wegen Kontraindikation, Unverträglichkeit bzw. nicht zu einer unangemessenen Blutzuckerkontrolle führen, nicht eingesetzt werden können.
 - Metformin durch erbrachten Nachweis in Reduktion der Gesamtmortalität und Herzinfarkttrisiko Substanz der ersten Wahl
 - Nachweis von Sulfonylharnstoffen und Insulin hinsichtlich einer Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen in Studien belegt.
 - Daher Metformin und Sulfonylharnstoffe bei günstigen Kosten zu bevorzugende Therapiestrategien.
 - Sollte die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führen oder wegen Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit nicht indiziert sein, kommt eine Kombinationstherapie mit Gliptinen in Betracht bei Patienten, die nicht für eine Insulintherapie geeignet sind bzw. bei denen keine Insulintherapie angezeigt ist.
 - Derzeit nur Sitagliptin für Monotherapie, Basalinulin unterstützende orale Therapie (BOT) oder 3-fach Kombination zugelassen.
→ **Monotherapie nur wirtschaftlich, wenn sowohl für Metformin als auch für Sulfonylharnstoffe eine Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit vorliegt und der Patient für eine Insulintherapie nicht in Frage kommt/bzw. nicht angezeigt ist.**
 - Verordnungsausschluss der Glitazone: Kombinationstherapie mit Glitazonen stellt keine alternative Behandlungsoption mehr dar.
- Wirksamkeit:
 - Zu den in Europa zugelassenen Gliptinen: Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin überwiegend placebokontrollierte Add-On Studien sowie vergleichende oder placebokontrollierte Monotherapie Studien
 - Relevante Endpunkte (Mortalität, diabetesbezogene Komplikationen, Lebensqualität) fehlen in den Studien, daher Vor-Nachteile der Gliptine hinsichtlich dieser relevanten Endpunkte nicht zu beurteilen
 - Hinweis Studien zu Gliptinen: Vergleichbare moderate blutzuckersenkende Wirkung aller Gliptine bei geringen Hypoglykämierisiko und im Vergleich zu Metformin und Sulfonylharnstoffe geringere blutzuckersenkende Wirksamkeit (*Richter et al. 2008 (Cochrane Review) & Monami et al. 2009*)
 - Nur **ein direkter Vergleich** zweier Gliptine (Saxagliptin vs. Sitagliptin) als Add-On bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin: Saxagliptin ist Sitagliptin hinsichtlich der Reduktion des HbA1c-Wertes nicht unterlegen (in der Per-Protokoll-Analyse).
 - Es liegen Studien in den zugelassenen Indikationen im Vergleich mit anderen Antidiabetika als Add-On Studien nach Versagen einer Metformin-Monotherapie vor (blutdrucksenkende Wirkung als primären Endpunkt): **Vildagliptin vs.** Glimepirid, Gliclazid, Pioglitazon, Rosiglitazon, Rosiglitazon oder Pioglitazon / **Sitagliptin vs.** Glipizid, Liraglutid, Exenatide / **Saxagliptin vs.** Glipizid.

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Aktiv kontrollierte Add-On Studien versus Sulfonylharnstoff:</u> Studien vergleichende Add-On Studien vs. Sulfonylharnstoff als Nichtunterlegenheitsstudien durchgeführt. Die Nichtunterlegenheit wird in allen Studien statistisch gegenüber dem jeweiligen Gliptin belegt (Per-Protokoll-Analyse). Weiterhin ergibt sich aus den Studien ein Vorteil der Gliptine (in Kombination mit Metformin) gegenüber Sulfonylharnstoff (in Kombination mit Metformin) hinsichtlich der Hypoglykämierate (bei allerdings insgesamt geringen Raten für schwere Hypoglykämien). <ul style="list-style-type: none"> - Das Risiko von Hypoglykämien steigt, wenn Vildagliptin oder Sitagliptin mit einem Sulfonylharnstoff kombiniert wird, verglichen mit einer alleinigen Sulfonylharnstoff Behandlung (→ Empfehlung einer Dosisreduktion) • <u>Aktiv kontrollierte Add-On Studien versus Inkretinmimetika bzw. GLP-Analoga (basierend auf nur zwei Studien):</u> Zwei Studien vergleichen die zusätzliche Gabe von Sitagliptin mit einem Inkretinmimetikum bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin Monotherapie (in einer Studie wird das bislang in Europa noch nicht zugelassene lang wirksame Exenatide LAR eingesetzt). Es ergibt sich aus einer Studie ein Vorteil der Inkretinmimetika im Hinblick auf Körpergewicht und die blutzuckersenkende Wirksamkeit bei allerdings deutlich häufiger auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen. ○ Vergleichende Monotherapiestudien für Sitagliptin bei Metformin Unverträglichkeit oder Kontraindikation fehlen. ○ Ebenso sind keine vergleichenden Studien für Sitagliptin in der oralen 3-fach Kombinationstherapie oder BOT verfügbar. ○ Andere Risiken unter Gliptinen: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Unerwartete Ereignisse und Therapieabbrüche:</u> Im direkten Vergleich von Saxagliptin und Sitagliptin jeweils kombiniert mit Metformin werden gleich häufig auftretende schwerwiegende unerwartete Ereignisse und Abbruchraten berichtet. • <u>Hypersensitivitätsreaktionen und Infektionen:</u> Nach Markteinführung wurden bei Patienten unter Sitagliptin über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom). Bei Patienten unter Vildagliptin wurde über Urtikaria und Angioödeme berichtet. In den zulassungsrelevanten Studien wurden unter Saxagliptin etwas häufiger Überempfindlichkeitsreaktionen und Hautausschlag beobachtet. Stat. signifikante Zunahme von Infektionen unter Sitagliptin (RR 1,15, 95% CI 1,02 bis 1,31) (basierend auf einem Cochrane Review)
<p>G-BA Beschluss (2010): „Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“</p> <p style="text-align: center;">plus</p> <p>IQWiG Abschlussbericht (2008/ Auftrag A05-05A): Glitazone zur Behandlung des</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWiG im Jahr 2008. • Auf Basis dessen, Verordnungs Ausschluss der Glitazone: „<i>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.</i>“

Diabetes mellitus Typ 2	
<p>IQWiG Abschlussbericht (2009/ Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p> <p style="text-align: center;">Plus</p> <p>G-BA Beschluss (2009): „Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nutzenbewertung der Glinide bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWiG im Jahr 2009: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Bewertung durch das IQWiG ergab:</u> 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 Beschluss: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 sind erfüllt und somit ist die medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus Typ mit oralen Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffen und Metformin oder auch mit Insulin vor dem Hintergrund des belegten therapeutischen Nutzens dieser Wirkstoffe zweckmäßiger. ○ Aufgrund fehlendem Nutzenbeleg einer Behandlung mit Nateglinid oder Repaglinid ist diese Behandlung der mit Sulfonylharnstoffen und Metformin oder einer Behandlung mit Insulin therapie relevant unterlegen und damit als unzweckmäßig anzusehen ○ Da zweckmäßigere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, deren Nutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, ist die Behandlung mit Gliniden auch nicht medizinisch notwendig ○ <u>Eine medizinische Notwendigkeit zur Anwendung von Repaglinid im Einzelfall:</u> Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Soweit andere orale Antidiabetika bei diesen Patienten nicht in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist).
<p>G-BA: Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide (Stand Juni 2008)</p> <p style="text-align: center;">plus</p> <p>IQWiG Bericht (Rapid Report): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide (Stand 2007)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Beschluss des G-BA: Unwirtschaftlichkeit von Exenatide. <i>„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.“</i> • IQWiG Rapid Report: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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.

<p>G-BA: Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand April 2008)</p> <p style="text-align: center;">plus</p> <p>IQWIG Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand 2005)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>G-BA Beschluss:</u> „ 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.“ • <u>IQWIG Bericht:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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. <ul style="list-style-type: none"> • Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin- Lispro als unter Humaninsulin.
<p>G-BA: Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse- Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand März 2010)</p> <p style="text-align: center;">plus</p> <p>IQWIG Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand 2009)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>G-BA Beschluss:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ „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.“ • <u>IQWIG Bericht:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander. ○ Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.

<p>G-BA (DMP, Stand 2005): Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Blutglukosesenkende Therapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ „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 normnahe 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: <ul style="list-style-type: none"> - 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“. <p>* <i>Therapieziele:</i> 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 Begleiterkrankungen 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 Stoffwechsellentgleisungen, 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.</p>
<p>G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6: Inhalierbares Insulin (Stand 2006)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • G-BA -Beschluss: <i>„Die Wirksamkeit von Exubera® ist mit der von subcutan injiziertem (s.c.) Normalinsulin vergleichbar. Allerdings verteuert Exubera® die Behandlung um das Fünffache. Exubera® ist unwirtschaftlich. Außerdem kann wegen der fehlenden Langzeitdaten und des unklaren Risikos im Vergleich zu s.c. Insulin eine Empfehlung zur Verordnung von Exubera® nicht gegeben werden. Patienten oder Patientengruppen, die von der Gabe des inhalierbaren Insulins gegenüber der s.c. Applikation einen klinischen Nutzen haben könnten, konnten in Studien nicht identifiziert werden“.</i>
<p>G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss</p>	<ul style="list-style-type: none"> • „,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 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

<p>es über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin (Stand April 2008)</p>	<p><i>in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.“</i></p>
<p>G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin (Stand Dezember 2008)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • [...]„ <i>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.“</i> • <i>„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.“</i>
<p>IQWiG 2011: Dossierbewertung Linagliptin</p> <p><u>Siehe auch:</u> <u>G-BA 2012:</u> 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</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>IQWiG 2011: Rapid Report (A05-07): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit</p>	<p>Ziel: 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.</p> <p>Fazit</p>

Diabetes mellitus Typ 2	<p>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.</p> <p>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.</p>
-------------------------	---

Cochrane Reviews

<p>Richter et al. (2008/2009)</p> <p>DPP-4 Inhibitoren (alleine oder in Kombination) vs. Placebo, hypoglykämische Mittel (alleine oder in Kombination)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden 25 RCTs von guter Qualität eingeschlossen mit totalen N= 12.864 (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.) <p><u>Vergleich (Behandlung von mind. 12 Wochen mit DPP-4 Inhibitoren; Range: 12-52 Wochen):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <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 (Gesamtmortalität; Diabetes bezogene Mortalität); Morbidität (Gesamtmorbidität, Diabetes und kardiovaskuläre Morbidität); Kosten] <p>Hauptergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert - Wert am Ende der Studie) <ul style="list-style-type: none"> ○ <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 lag I^2 auf 25%. Stat. signifikanter Vorteil von Sitagliptin und Vildagliptin (\emptyset- Difference: -0.7 ($95\%KI: -0.8, -0.6$); $p<0.00001$ / -0.6 ($95\%KI: -0.07, -0.05$); $p<0.00001$). <ul style="list-style-type: none"> - Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52 Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil. ○ <u>Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika:</u> Stat. signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin [\emptyset-Differenz: 0.33 ($95\%KI: 0.18-0.48$; $p=0.000020$) / 0.30 ($95\%KI: 0.14-0.46$; $p<0.00001$)]. ○ <u>Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika versus</u>
---	--

	<p><u>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <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> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Sitagliptin oder Vildagliptin versus Placebo:</u> Signifikante Gewichtsreduktion unter Placebo gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin (\emptyset -Difference: 0.7 kg; 95%KI: 0.3-1.1; $p=0.0002$ / 0.8 kg; 95%KI: 0.2-1.3; $p=0.009$). ○ <u>Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) versus Antidiabetika (Monotherapie):</u> In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine statistisch signifikante oder gleichwertige Gewichtsreduktion auf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin oder Vildagliptin (\emptyset-Differenz: Sitagliptin: 0.6; 95%KI: 0.13-1.07; $p=0.012$ / Vildagliptin: 1.55; 95%KI: 0.19-1.32; $p=0.0089$). <p><u>Kommentar der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>Sáenz et al. (2005)</p> <p>Metformin Monotherapie vs. Placebo, Sulfonylharnstoffe, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, Thiazolidindione, Meglitinide nicht-medikamentöse Interventionen, anderen oralen Antidiabetika, Insulin</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs zwischen 1966 - 2003</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden 29 RCTs von guter bis moderater Qualität (A/B) eingeschlossen mit N= 5259 Patienten (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.) <p><u>Interventionen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin Monotherapie vs. Placebo • Metformin Monotherapie vs. Sulfonylharnstoff • Metformin Monotherapie vs. Thiazolidindion • Metformin Monotherapie vs. Meglitinid • Metformin Monotherapie vs. Alpha-Glukosidase Inhibitoren • Metformin Monotherapie vs. Nicht-medikamentöse Interventionen (z.B. Diät) • Metformin Monotherapie vs. Andere orale Antidiabetika • Metformin Monotherapie vs. Insulin <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität und Morbidität (Diabetes bezogene Morbidität, Diabetes bezogene Mortalität, Gesamtmortalität) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere vaskuläre Erkrankungen, mikrovaskuläre Komplikationen, Gewicht, HbA1c Wert, Lebensqualität, Lipidwerte, Insulinlevel, C-Peptide, Blutdruck, Mikroalbuminurie, glomeruläre Filtrationsrate, renaler Plasmafluss, Nebenwirkungen

Hauptergebnisse:

- Primäre Endpunkte: Mortalität/Morbidität (basierend auf 5 Studien):
 - Metformin-Monotherapie vs. Sulfonylharnstoffe oder Insulin (basiert auf der UKPDS Studie): **Metformin** zeigte einen **stat. signifikanten Vorteil** gegenüber Sulfonylharnstoffen oder Insulin hinsichtlich jeder Diabetes-bezogenen Folge (98/342 vs. 350/951; RR: 0.78; 95%KI: 0.65-0.94; p=0.03) und Gesamtmortalität (50/342 vs. 190/951; RR: 0.73; 95%KI: 0.55-0.97; p=0.03). Hinsichtlich der **Endpunkte:** Diabetes-bezogene Mortalität, Schlaganfall, mikrovaskuläre Komplikationen und periphere vaskuläre Erkrankungen, wurden **keine stat. signifikanten Unterschiede** berichtet.
 - Metformin-Monotherapie vs. Konventionelle Therapie (basiert auf der UKPDS Studie): **Metformin** zeigte einen **stat. signifikanten Vorteil** hinsichtlich der Diabetes bezogenen Folgen (98/342 vs. 160/411; RR: 0.74; 95%KI: 0.60-0.80; p= 0.0036), der Diabetes bezogenen Mortalität (28/342 vs. 44/411; RR: 0.61; 95%KI: 0.40-0.94; p= 0.03), der Gesamtmortalität (50/342 vs. 89/411; RR: 0.68; 95%KI: 0.49-0.93; p= 0.01) und dem Herzinfarkt (39/342 vs. 73/411; RR: 0.64; 95KI: 0.45-0.92; p=0.02). **Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der anderen Endpunkte.**
 - Nicht-UKPDS Studien (Metformin vs. Vergleichstherapien; basierend auf vier Studien; Daten zu Gesamtmortalität und ischämischen Herzerkrankung): **Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der beiden Endpunkte.** Es wurden insgesamt 4 Herzinfarkte berichtet, 2 davon tödlich. **Alle 4** traten in der **Metformin-Gruppe** auf (4 vs. 0; RR= 3.58; 95% KI, 0.73-17.52).
- Sekundäre Endpunkte:
 - Metformin-Monotherapie vs. Sulfonylharnstoffe: **Stat. signifikante Unterschiede zugunsten Metformin** hinsichtlich des HbA1c (SMD: -0.14; 95%KI: -0.28;0.01; p=0.041; I²=50%); FPG (SMD: -0.16; 95%KI: -0.27,-0.05; p=0.0049; I²= 29%); Gewicht (SMD: -0.45; 95%KI: -0.80,-0.10; p=0.012; I²= 90%); LDL Cholesterin (SMD: -0.29; 95%KI: -0.52,-0.07; p= 0.011; I²= 47%); Triglyzeride (SMD: -0.22; 95%KI: -0.43,-0.02;p=0.034; I²= 58%); Mikroalbuminurie (nur **eine kleine Studie**) (WMD: -53 mg/Tag; 95%KI: -86,-19). **Stat. signifikanter Vorteil unter den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich** des systolischen Blutdrucks (SMD: 0.41; 95%KI: 0.17-0.65; p= 0.00081). **Keine stat. signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten.**
 - 9 RCTs dokumentierten Nebenwirkungen mit stat. **signifikant mehr** hypoglykämischen Ereignissen unter den **Sulfonylharnstoffen** (34 vs. 126; p=0.04) und **signifikant mehr** Durchfall unter **Metformin** (30 vs. 13; p=0.03).
 - ✓ Diese Ergebnisse sind **konsistent mit Ergebnissen, bei denen nur doppelblinde Studien** berücksichtigt wurden (Subanalyse).
 - Metformin-Monotherapie vs. Placebo: **Statistisch signifikante Vorteile unter Metformin** in HbA1c und FPG (SMD: -0.97; 95%KI: -1.27,-0.89; p<.00001; I²= 81% / -0.87; 95%KI: -1.13—0.61; p<0.00001; I²= 78%). **Keine signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten.**
 - Nebenwirkungen (basierend auf 6 RCTs): **Stat. signifikant mehr** Auftreten von Durchfall unter **Metformin** (46 vs. 14; p= 0.0005). **Keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich relevanter Nebenwirkungen** wie z.B. Hypoglykämie.

- Metformin Monotherapie vs. Diät: **Statistisch signifikante Vorteile unter Metformin** hinsichtlich des HbA1c (SMD: -1.06; 95%KI: -1.89, -0.22; p= 0.031; I²= 94%), total Cholesterin (SMD: -0.59; 95%KI: -0.90,-0,27; p= 0.00027)), Insulin (SMD:-1.52; 95%KI: -2.09,-0.94; p<0.00001) und C-Peptide (SMD: -0.85; 95%KI: -0.59,-0.44; p=0.000047).
Keine signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten.
 - Nebenwirkungen: **Unter Metformin stat. signifikant mehr Auftreten von Hypoglykämien** (14 vs. 4; p= 0.01).
- Metformin Monotherapie vs. Thiazolidindione: **Stat. signifikanter Vorteil unter Metformin** hinsichtlich des HbA1c (SMD: -0.28; 95%KI: -0.52,-0.03; p= 0.027). **Keine stat. signifikanten Unterschiede in den weiteren Endpunkten.**
 - Nebenwirkungen: **Keine Studie berichtete Nebenwirkungen.**
- Metformin Monotherapie vs. Insulin: **Stat. signifikante Vorteile unter Metformin** hinsichtlich dem Körpergewicht (BMI) (SMD: -0.91; 95%KI: -1.44, -0.37; p= 0.00084), total Cholesterin (SMD: -0.77; 95%KI: -1.29-0.24; p= 0.0043), LDL Cholesterin (SMD: -0.83; 95%KI: -1,35, -0.30; p= 0.0022), systolischen Blutdruck (SMD: -0.84; 95%KI: -1.37,-0.31; p= 0.0019), diastolischen Blutdruck (SMD: -1.45; 95%KI: -2.02,-0.88; p<0.00001). **Keine signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten.**
 - Nebenwirkungen: **Keine Studie berichtete Nebenwirkungen.**
- Metformin Monotherapie vs. Meglitinide: **Stat. signifikanter Vorteil unter Metformin hinsichtlich FPG** (SMD: -0.31; 95%KI: -0.51,-0.12; p= 0.0017). **Keine Unterschiede hinsichtlich der anderen sekundären Endpunkte.**
 - Nebenwirkungen: **Metformin zeigte eine stat. signifikant höhere Rate an Durchfällen** (35 vs. 10; p=0.0002), bei jedoch **keinem stat. signifikanten Unterschied hinsichtlich anderer relevanter Nebenwirkungen.**
- Metformin Monotherapie vs. Alpha-Glukosidase Inhibitoren: **Stat. signifikanter Vorteil von Alpha-Glukosidase Inhibitoren** hinsichtlich dem total Cholesterin (SMD: 1.32; 95%KI: 0.77-1.87; p<0.00001). **Keine Unterschiede hinsichtlich der anderen sekundären Endpunkte.**
 - Nebenwirkungen: **Unter Alpha-Glukosidase Inhibitoren traten stat. signifikant mehr Unterleibsbeschwerden** auf (27 vs. 7; p= 0.04).

Kommentar der Autoren:

- Lebensqualität (mit validen Messinstrumenten) wurde in den Studien nicht getestet.
- Teils hohe Heterogenität.
- Einschränkungen einiger Studien hinsichtlich Anzahl, Dauer und Patienten.

Goudswaard et al. (2009)

Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.

- Es wurden 20 RCTs von allgemein niedriger methodologischer Qualität eingeschlossen (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.)

Interventionen: Insulin Monotherapie (1) einmal, 2) zweimal oder 3) mehrmals täglich vs. Kombinationstherapie Insulin mit anderen oralen Antidiabetika (*hier*: Sulfonylharnstoffe oder Metformin oder Kombination der beiden)

Insulin
vs.
Metformin,
Sulfonylharnstoffe

Endpunkte:

- Primäre Endpunkte: Diabetes bezogene Morbidität, HbA1c-Wert
- Sekundäre Endpunkte: Lebensqualität, Hypoglykämierate, Patientenzufriedenheit, Insulinmenge (für gute glykämische Kontrolle), Nebenwirkungen

Zeitpunkte der Endpunkt-Messung:

- Kurzzeit: 2-6 Monate
- Mittelfristig: 6-12 Monate
- Langzeit: 12 Monate

Hauptergebnisse (*Hinweis: keine Aussagen zur Diabetes bezogenen Morbidität*)

Primäre Endpunkte:

- HbA1c-Wert:
 - **Keine stat. signifikanten Vorteile von Insulin Monotherapie** (zwei oder mehr Injektionen) gegenüber einer Kombination aus Insulin plus OAD, wenn Insulin als **nächtliche Einzelinjektion** gegeben wird. Eine Studie zeigte einen stat. **signifikanten Vorteil unter Insulin plus Metformin** (0.6; $p < 0.05$) gegenüber einer Insulin Monotherapie.
 - **Eine Insulin plus Metformin Kombination zeigte eine stat. signifikant größere Verbesserung** hinsichtlich des Hb1c- Wertes **gegenüber der Kombination Insulin plus Sulfonylharnstoffe** (0.6 (-1.9 vs. -2.5; $p < 0.05$).
 - **Eine Insulin plus OAD Therapie zeigte einen stat. signifikanten Vorteil** (WMD: 0.3; 95%KI: 0.0-0.6; $p = 0.03$; $I^2 = 16,3\%$) **gegenüber der Insulin Monotherapie**, wenn Insulin einmal täglich gegeben wird (WMD: 0.4% (95%KI: 0.1-0.8); $p = 0.03$).
 - Eine 2x tägliche Gabe von Insulin (Monotherapie) war nur stat. signifikant im Vorteil verglichen mit einer Kombination aus Insulin und OAD, wenn das Insulin morgendlich als Einzeldosierung gegeben wird (WMD: 0.4% (95%KI: 0.1-0.8); $p = 0.03$).

Sekundäre Endpunkte:

- Lebensqualität (basierend auf 4 Studien): **Keine stat. signifikanten Unterschiede** zwischen **Insulin Monotherapie und Insulin plus OAD**.
- Hypoglykämie: Alle bis auf 5 RCTs dokumentierten Hypoglykämien quantitativ oder qualitativ. 13/14 RCTs zeigten **keine stat. signifikanten Unterschiede** zwischen einer **Insulin Monotherapie und Insulin plus OAD**.
- Insulinmenge: **Insulin plus OAD** zeigte eine **relative Reduktion von 43%** hinsichtlich des täglichen Insulin Bedarfs **gegenüber der Insulin Monotherapie**.
- Gewicht (15 Studien mit Information über Gewicht (Körpergewicht oder BMI): Unter der **Kombinationstherapie mit nächtlichem NPH Insulin** (vorausgesetzt es wurde Metformin Monotherapie oder in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegeben) wurde eine **stat. signifikant geringere Gewichtszunahme im Vergleich zu Insulin Monotherapie** dokumentiert (keine Signifikanzangabe). **Alle anderen Vergleiche waren nicht stat. signifikant. Trend** zu einer größeren **Gewichtszunahme unter Insulin plus Sulfonylharnstoff** vs. Insulin (nächtlich) Monotherapie. (*Hinweis: Aufgrund einer hohen Heterogenität zwischen den meisten Studien, war eine gepoolte Analyse nur in drei Subgruppen möglich*).

	<p><u>Kommentar FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine der Studien testete auf klinisch relevante Endpunkte wie Diabetes bezogene Komplikationen, Diabetes bezogene Mortalität oder Morbidität. Viele Studien mit kleinem Stichprobenumfang und unzureichender Nachbeobachtungszeit.
<p>Van de Laar et al. (2009)</p> <p>Alpha-Glukosidase-Inhibitoren</p> <p>vs.</p> <p>Placebo; Sulfonylharnstoffe Thiazolidindione; Meglitinide; Biguanide; Insulin; jede andere pharmakologische Intervention; Konventionelle Therapie</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2003. Es wurden 41 Studien (N=8130 Patienten) eingeschlossen (gewertet nach den üblichen Parametern: Randomisierung, Verblindung,...etc.)</p> <ul style="list-style-type: none"> 5 Studien waren von guter Qualität (Grad A), 5 Studien von moderater Qualität (Grad B) und der Rest von mangelhafter Qualität (Grad C) <p><u>Interventionen:</u> Monotherapie mit Alpha-Glukosidase Inhibitoren (Acarbose, Miglitol, Voglibose, Emiglitate) versus anderer Therapien: Placebo; Sulfonylharnstoffe (z.B.: Glibenclamid); Thiazolidindione (z.B.: Pioglitazon); Meglitinide (z.B.: Nateglinid); Biguanide (z.B.: Metformin); Insulin; jede andere pharmakologische Intervention; Konventionelle Therapie (z.B. Diät)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität, Diabetes bezogene Mortalität, Gesamtmortalität, Diabetes bezogene Komplikationen, Lebensqualität <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle (glykosyliertes Hämoglobin), Plasma Lipide, Nüchtern- und postprandialer Insulinwert, C-Peptide, Körpergewicht, Nebenwirkungen <p>Ergebnisse (Hinweis: Zu Placebo und zu anderen Interventionen. Zu einem Vergleich von Alpha-Glukosidase Inhibitoren gegenüber anderen Therapien lagen nur Studien zu Acarbose vs. Sulfonylharnstoffen vor (Ergebnisse nur zu diesem Vergleich wiedergegeben)</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Mortalität, Morbidität und Lebensqualität:</u> → Nur wenige Daten zu Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. <u>Glykosoliertes Hämoglobin:</u> <ul style="list-style-type: none"> <u>Gegen Placebo:</u> Alpha-Glukosidase-Inhibitoren zeigten einen stat. signifikant senkenden Effekt (Acarbose: -0.8 (95%KI: -0.9,-0.7; basierend auf 28 Studien / Miglitol: - 0.7% (95%KI: -0.9,-0.4, basierend auf 7 Studien und für Voglibose: -0.5% (95%KI: -0.6 , -0.3), basierend auf nur einer Studie), wenn verglichen wird mit Placebo. <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoff: Keine stat. signifikanten Unterschiede.</u> <p>→ In Studien mit einer Beobachtungsdauer von > 24 Monaten wurde eine durchschnittliche Reduktion des glykosyliertem Hämoglobin von -0.5% gezeigt. → Hinweis auf große UKDPS Studie (N= 1946 Patienten): Nach drei Jahren nahmen noch 39% der Patienten in der Acarbose Gruppe und 59% der Patienten in der Placebogruppe die Studienmedikation. In der Intention-to-treat Population wurde eine Reduktion des glykosolierem Hämoglobin von 0.2% (p=0.003) gefunden. Werden nur die Patienten berücksichtigt, welche die Studienmedikation bis zum Ende einnahmen, wird eine Reduktion von 0.5% angezeigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Nüchtern- und postprandialer Insulinwert:</u> <ul style="list-style-type: none"> <u>Gegen Placebo:</u> Wenn verglichen wird mit Placebo zeigten Alpha-Glukosidase Inhibitoren einen stat. signifikante senkenden Effekt (Acarbose: Nüchterninsulinwert: -1.1 mmol/L (95%KI: -1.4,-0.9); basierend auf 28 Studien) ; Miglitol: -0.5 mmol/L; 95%KI: -0.9 ,-0.2; basierend auf 2

	<p>Studien und <u>Voglibose</u>: -0.6 mmol/L; 95%KI: 1.0 , -0.2, basierend auf nur einer Studie/postprandialer Insulinwert: <u>Acarbose</u>: -2.3 mmol/L (95%KI: -2.7,-1.9); für <u>Migliitol</u> wurde kein stat. signifikantes Ergebnis berichtet (basierend auf 2 Studien). Voglibose zeigte einen stat. signifikanten Effekt (postprandialer Insulinwert: -2.4 mmol/L (95%KI: -3.0 ; -1.8; basierend auf einer Studie).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoff</u>: Acarbose zeigte einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich des Nüchterninsulinwertes (basierend auf 7 Studien: -25 pmol/L, 95%KI: -43; -6) und Post-load Insulin (Basierend auf 7 Studien; -133 pmol/L, 95%KI: -185; -82). Nur eine Studie verglich Miglitol vs. Sulfonylharnstoff und fand heterogene Ergebnisse hinsichtlich des Nüchterninsulinwertes (Anstieg von 28 pmol/L). • <u>Körpergewicht</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Gegen Placebo</u>: Alpha-Glukosidase-Inhibitoren zeigten nur einen minimalen Effekt auf das Körpergewicht. Acarbose zeigte einen stat. signifikant senkenden Effekt auf den BMI (-0.2 kg/ m² (basierend auf 13 Studien, 95% KI: -0.3,-0.1), jedoch nicht auf das Körpergewicht. ○ <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoff</u>: Keine stat. signifikanten Unterschiede. • <u>Nebenwirkungen</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Gegen Placebo</u>: Stat. signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose (OR: 3.4 (oder RR: 1.4); 95%KI: 3.4 -4.4 basierend auf 23) und Migliitol (OR: 4.0; 95%KI: 1.7 - 9.5; basierend auf 7 Studien). Diese sind vor allem bestimmt durch gastrointestinale Symptome (OR: 3.30 (RR: 1.8; 95%KI: 2.2 – 4; basierend auf 4 Studien). ○ <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoff</u>: Stat. signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose (OR: 4.0; 95%KI: 2.0 - 7.8; basierend auf 7 Studien). <p><u>Kommentar der Autoren</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Daten zum Vergleich der Alpha-Glukosidase Inhibitoren gegenüber anderen Antidiabetika außer gegen Sulfonylharnstoffe. • Studien mit einem Vergleich von Acarbose vs. Sulfonylharnstoff, wählten teilweise keine adäquaten Vergleiche (z.B.: fixe Dosierung vs. individuell angepasste Dosierungen).
--	--

Systematische Reviews/HTAs

<p>Van de Laar et al. (2005)</p> <p>Alpha-Glukosidase Inhibitoren</p> <p>vs.</p> <p>Placebo. Sufonylharnstoff</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2003 nach RCTs mit Alpha-Glukosidase Inhibitor Monotherapie (hier mit Acarbose, Miglitol, Voglibose).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden 41 RCTs eingeschlossen. Alle bis auf drei Studien waren von adäquater Qualität (LoE: A/B). <p><u>Vergleich</u>: Jede andere Intervention</p> <p><u>Endpunkte</u>: Mortalität, Morbidität, glykämische Kontrolle, Insulinlevel, Plasmalipide, Gewicht, Nebenwirkungen</p> <p><u>Hauptergebnisse</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mortalität und Morbidität</u> (basierend auf drei Studien): Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen einer Alpha-Glukosidase Inhibitor Monotherapie und Kontrolle. • <u>Glykämische Kontrolle (Hinweis: nur Daten zu Acarbose)</u>: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Alpha-Glukosidase-Inhibitoren vs. Placebo</u>: Sowohl Acarbose als auch
--	--

	<p>Migliolol zeigten einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber Placebo (0.77% (95% KI: 0.64–0.90 / 0.68%; 95%KI: 0.44–0.93).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoffen</u>: Nicht stat. signifikante Vorteile unter Sulfonylharnstoffe (0.38%). • <u>FBG/ Nüchterninsulin/postprandialer Insulinwert/postprandialer Blutglukosewert</u>: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo</u>: Acarbose zeigte einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich des postprandialen Insulinwertes (40.8 mmol/l; 95% KI 21.0 –50.6); Migliolol und Voglibose zeigten einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich des FBG (Migliolol: 0.52 mmol/l (2 Studien; 95% KI: 0.16–0.88 / Voglibose: 0.60 mmol/l (1 Studie; 95% KI 0.23–0.97). Acarbose und Voglibose zeigten einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich des postprandialen Blutglukosewertes (Acarbose: 22 Studien; 2.32 mmol/l; KI; 95% CI 1.92–2.73 /Voglibose: 2.40 mmol/l (1 Studie; 95% KI 1.83–2.97). - Bei einer <u>Acarbose Dosierung von mehr als 50 mg (3x täglich)</u>, wurden <u>keine stat. signifikanten Ergebnisse</u> hinsichtlich der glykämischen Kontrolle berichtet. • <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe</u>: Stat. Signifikanter Vorteil unter Acarbose gegenüber Sulfonylharnstoffe, hinsichtlich des Nüchterninsulinwertes (24.8 mmol/l (basierend auf 7 Studien; N= 486; 95% KI: 6.3– 43.3) und Post-load Insulin (133.2 mmol/l (basierend auf 7 Studien; N= 483;95% KI: 81.8 –184.5)). • <u>Gewicht</u>: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo</u>: Acarbose zeigte stat. signifikante Vorteile hinsichtlich des BMIs gegenüber Placebo (0.17 kg/m²; 95% KI 0.08–0.26) aber nicht hinsichtlich dem Körpergewicht. • <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe</u>: Keine stat. signifikanten Unterschiede. • <u>Nebenwirkungen</u>: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo</u>: Stat. Signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose (OR: 3.37; 95%KI:2.60-4.36) und Migliolol (OR: 4.01; 95%KI: 1.69-9.52). • <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe</u>: Stat. Signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose (OR: 3.95; 95%KI: 2.00-7.80). <p><u>Kommentar der Autoren</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Siehe Kommentar Cochrane Review: van de Laar (2006).
<p>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2007)</p>	<p>Systematische Literaturrecherche zwischen 1966-2006 nach primär Studien und system. Reviews (→<i>auch Beobachtungsstudien</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es wurden 28 systematische Reviews und 216 primäre Literaturquellen eingeschlossen. <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Klinisch relevante Endpunkte</u>: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität (<i>Hinweis: Keine ausreichende Datenlage zu diesen Endpunkten.</i>) ▪ <u>Weitere Endpunkte</u>: <ul style="list-style-type: none"> • <u>HbAc1</u>: Die meisten oralen Antidiabetika (Thiazolidindione, Sulfonylharnstoffe, Metformin und Repaglinid) zeigten vergleichbare Reduktionen des HbAc1 Wertes (Absolute Reduktion: 1 %) gegenüber einer weiteren Substanz als Monotherapie. (→ Indirekte Daten zeigen das Nateglinid und Alpha-Glukosidase Inhibitoren als Monotherapie weniger wirksam waren (Absolute Reduktion: 0.5%). Kombinationstherapien zeigen eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu einer Monotherapie. • <u>Gewicht</u>: Bei den meisten oralen Antidiabetika (Thiazolidindione,

Alle oralen Antidiabetika

Sulfonylharnstoffe und Repaglinid) trat eine **Gewichtszunahme** ein (1-5 kg). Unter **Metformin und Acarbose** wurde **kein Effekt** berichtet, wenn **verglichen** wurde gegen **Placebo**.

- Blutdruck (Systolisch/diastolisch): Die **meisten oralen Antidiabetika** zeigten einen **ähnlich minimalen Effekt auf den Blutdruck (<5mm Hg)**. Es lagen **zu wenig Studien** zu **Meglitinide** und **Acarbose** mit anderen oralen Antidiabetika vor um eine **Aussage treffen** zu können.
- LDL/HDL/Triglyzeride: **Thiazolidindione** führten zu einem **Anstieg** von **LDL (10 mg/dL)**, **Metformin** hingegen zeigte einen **LDL senkenden Effekt (10 mg/dL)**. **Sulfonylharnstoffe** verglichen mit Repaglinid und Alpha-glukosidase Inhibitoren, **zeigten ähnliche Effekte auf LDL**. **Zu wenige Studien** bezüglich **Nateglinid** lagen vor um eine **Aussage treffen zu können**. **Metformin, Sulfonylharnstoffe und Meglitinid** (*Hinweis: zu wenig Studien*), hatten nur einen **geringen Effekt** auf den **HDL**. **Nur Thiazolidindione zeigten einen HDL steigernden Effekt**, wenn **verglichen** wurde mit **Metformin oder Sulfonylharnstoffen**. **Kombinationstherapien mit Thiazolidindione zeigten einen ähnlichen Effekt auf den HDL wie eine Thiazolidindione Monotherapie**. Eine **Kombinationstherapie ohne Thiazolidindione** zeigte nur **geringe Effekte auf den HDL**. Die **meisten oralen Antidiabetika (Pioglitazon, Metformin, Sulfonylharnstoffe, Acarbose und Repaglinid)** senkten den **Triglyzeridwert**. **Rosiglitazon** führte zu einem **Anstieg**. **Zu wenig Studien** lagen zu **Nateglinid** vor, um eine **Aussage treffen** zu können.
- Mikrovaskuläre Komplikationen: **Nur wenig Studien** hierzu vorhanden. In der **UKPDS Studie** zeigte **Glibenclamid** einen **verminderten Bedarf an Photokoagulation und einen schützenden Effekt hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen** (kombiniert: **Retinopathie plus Nephropathie**), wenn **verglichen** wird mit konventioneller Therapie (Diät). **Metformin zeigte keinen Effekt** hinsichtlich Nephropathie gegenüber der konventionellen Therapie. Unter **Pioglitazon** **gab es Hinweise auf einen besseren Kurzzeitnutzen hinsichtlich Nephropathie gegenüber Metformin** (basieren auf 2 RCTs).
- Hypoglykämien: **Mehr hypoglykämische Ereignisse unter den Sulfonylharnstoffen** (vor allem unter **Glyburid**) gegenüber anderen oralen Antidiabetika (außer Repaglinid; ähnlich hohes Risiko) (0-58 % Sulfonylharnstoffe vs. 0-21% Metformin / 0-24% Thiazolidinedione; **Absolute Risikodifferenz: 5-10% wenn Sulfonylharnstoffe verglichen werden mit Metformin oder Thiazolidinedione**). **Glyburid/Glibenclamid zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien im Vergleich zu anderen Sulfonylharnstoffen** (Absolute Risikodifferenz: 2%). Das Risiko war **höher** unter einer **Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen**, wenn **verglichen** wurde gegen eine **Metformin oder Sulfonylharnstoff Monotherapie**. **Keine ausreichenden Daten zu Acarbose oder Nateglinid** im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika.
- Andere Nebenwirkungen (gastrointestinale Ereignisse, ALT-Level, kongestive Herzinsuffizienz, Ödeme, Laktatazidose, Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie): **Mehr gastrointestinale Ereignisse unter Metformin und Acarbose** gegenüber anderen oralen Antidiabetika. **Keine ausreichenden Daten zum ALT-Level**. **Risiko auf kongestive Herzinsuffizienz, Ödeme und Anämie war höher unter den Thiazolidinedione**, wenn **verglichen** wurde mit **Metformin oder Sulfonylharnstoffen** (bzw. anderen oralen Antidiabetika).

	<p><u>Kommentar FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Berücksichtigung von Beobachtungsstudien • Teilweise basieren die Ergebnisse auf indirekten Vergleichen.
<p>Bennett et al. (2011)</p>	<p>➤ Update des systematischen Reviews von der Agency for Healthcare Research and Quality (2007)</p> <p>Systematische Literaturrecherche bis Dezember 2010. Es wurden seit dem vorherigen systematischen Review noch 2 RCTs und 39 weitere Studien (z.B. Beobachtungsstudien) eingeschlossen.</p> <p>Zwei zusätzlichen RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ADOPT Studie:</u> Doppelblinde Studie mit N= 4360 Patienten (mediane Studiendauer: 4 Jahre); Vergleich: Metformin, Rosiglitazon oder Glyburid. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zum Versagen der Monotherapie ○ <u>Ergebnisse:</u> Es wurden in allen drei Gruppen vergleichbare Ereignisraten hinsichtlich der Gesamtmortalität, kardiovaskulären Mortalität/Morbidität und Schlaganfällen berichtet. • <u>RECORD Studie:</u> Vergleich Kombinationstherapie Rosiglitazon plus Metformin bzw. Rosiglitazon plus Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin plus Sulfonylharnstoff. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Primärer Endpunkt:</u> Kardiovaskuläre Mortalität (einzige Studie mit diesem primären Endpunkt). ○ <u>Ergebnisse:</u> Keine Unterlegenheit von Metformin plus Sulfonylharnstoff hinsichtlich des primären Endpunktes (bestimmt durch Krankenhauseinweisungen und kardiovaskuläre Mortalität (HR: 1.08; 95%KI: 0.89-1.31)). <p><u>Allgemein:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse dieses Updates mit neu eingeschlossenen Studien bestätigt die Ergebnisse des systematischen Reviews von 2007 (<i>siehe: AHRQ.2007</i>). • Keine ausreichenden Langzeitdaten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität. <p><u>Kommentar der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Viele Studien hatten einen kleinen Stichprobenumfang und waren von kurzer Dauer.
<p>Monami et al. (2009)</p> <p>DPP-4 Inhibitoren</p> <p>vs.</p> <p>andere aktive Vergleichstherapien</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert) zu Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin (Behandlungsdauer > 12 Wochen))</p> <p><u>Endpunkte:</u> HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse (<i>Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <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. <p>Ähnliche Ergebnisse wurden sowohl bei einer Monotherapie als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika berichtet, wenn verglichen wird mit Placebo.</p> <p>In den Studien mit aktiven Vergleichstherapien, zeigten DPP-4 Inhibitoren</p>

	<p>einen vergleichbaren Effekt gegenüber Thiazolidinedion. Sulfonylharnstoffe und Metformin hingegen waren den DPP-4 Inhibitoren in ihrer Wirksamkeit überlegen. Zu Acarbose konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da nur eine Studie verfügbar war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körpergewicht: DPP-4 Inhibitoren zeigten keinen stat. signifikanten Effekt auf den BMI, wenn verglichen wurde mit Placebo. Es wurde jedoch eine stat. Signifikanz zugunsten der DPP-4 Inhibitoren erreicht, wenn verglichen wurde mit Thiazolidinedion (-0.2 (-0.3,-0,1) kg/m²; p=0.008). Aufgrund unzureichender Datenlage zu diesem Endpunkt. waren keine Analysen mit anderen oralen Antidiabetika möglich. • Hypoglykämie: Vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien unter DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin), wenn verglichen wird mit Placebo oder diese in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin gegeben werden. Bei einem direkten Vergleich zwischen DPP-4 Inhibitoren und 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 schwere Hypoglykämien bei 5 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. 9 Patienten in den Vergleichsgruppen (alle behandelt mit Sulfonylharnstoffen). Keine schweren Hypoglykämien unter Vildagliptin vs. 5 unter den Vergleichstherapien (alle Placebo). Schwere hypoglykämische Ereignisse unter Vildagliptin traten nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf. • Andere Nebenwirkungen: DPP-4-Inhibitoren zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko auf andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit Placebo oder Thiazolidindion. 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 grenzwärtiges Ergebnis (0.78; 95%KI: 0.61-1.00; p= 0.050). <ul style="list-style-type: none"> - Keine Unterschiede hinsichtlich des Mortalitätsrisikos zwischen DPP-4-Inhibitoren und den Vergleichstherapien. - Keine Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zwischen DPP-4-Inhibitoren und den Vergleichstherapien. - Stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Entzündungen im Nasenrachenraum unter Sitagliptin (keine Signifikanzangabe), nicht aber unter Vildagliptin.
<p>Belsey et al. (2008)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs zu Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 die eine zusätzliche Sulfonylharnstoff-Therapie bekamen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 RCTs eingeschlossen mit N=1363 Patienten <p><u>Voraussetzung dieser Studie:</u> Unzureichende Blutzuckerkontrolle nach einer max. Behandlung mit Metformin</p> <p><u>Endpunkte:</u> HbA1c-Wert, FPG, Hypoglykämierate, Gewichtszunahme</p> <p><u>Studiendauer:</u> ≥16 Wochen</p>

	<p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>HbA1c / FPG:</u> Es zeigte sich ein durchschnittlicher Unterschied des HbA1c-Wertes um 0.91% (0.71-1.11; p= 0.00011) und ein durchschnittlicher Unterschied des FPG von 1.8 mmol/l (95%KI: 1.1-2.5; p= 0.0026), wenn gegen den Ausgangswert verglichen wird. Die HbA1c Reduktion bewegte sich in einem Bereich von 0.57-1.50 %. • <u>Hypoglykämie:</u> Der Anteil Patienten die eine symptomatische Hypoglykämie berichteten lag zwischen 10.9% und 72.5%, bei jedoch stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien (p<0.00001). Es zeigte sich in der gepoolten Analyse ein stat. signifikant vermehrtes Auftreten an Hypoglykämien unter Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber den anderen Vergleichstherapien [(basierend auf 2 Studien mit Metformin allein als Vergleichstherapie, basierend auf 2 Studien mit Vergleichstherapie Sitagliptin oder Vildagliptin, basierend auf einer Studie mit Nateglinid) (OR: 5.3; 95%KI: 1.7-16.3; p= 0.03)]. • <u>Gewichtszunahme:</u> Keine gepoolte Analyse möglich. Zwei Studien mit Vergleichstherapie Metformin: Gewichtsreduktion unter Metformin zu verzeichnen. Studien zu Sitagliptin zeigten einen neutralen Effekt auf das Körpergewicht und zwei Studien mit Thiazolidindion als Vergleichstherapie, zeigten eine Gewichtszunahme unter Thiazolidindion. <p><u>Kommentar Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Vorbehandlung</u> mit Metformin war zwischen den Studien <u>und</u> zwischen den Patienten in den Studien unterschiedlich. • Unterschiede in Einschlusskriterien der Studien: Stat. signifikante Unterschiede in Ausgangs- HbA1c und FPG-Wert der Patienten (p<0.00001). • Keine Aussagen/Studien zu Sulfonylharnstoff Monotherapie oder wenn Sulfonylharnstoffe in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika <u>außer Metformin</u> gegeben wird. • Ergebnisse in dem Review waren nicht immer die primären Endpunkte der Studien.
<p>Monami et al. (2008)</p> <p>Alle orale Antidiabetika</p>	<p>Systematische Literatursuche bis 2007 nach RCTs verschiedener oraler Antidiabetika im Vergleich zu Placebo oder einer anderen aktiven Substanz in Kombination mit Metformin</p> <p><u>Voraussetzung:</u> Therapieversagen einer vorherigen oralen hypoglykämischen Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde insgesamt 27 RCTs eingeschlossen. 16 Placebo-kontrollierte Studien und 11 Studien die zwei aktive Vergleichstherapien verglichen. <p><u>Vergleichstherapien:</u> Sulfonylharnstoffe (5 Studien), Alpha-Glukosidase Inhibitoren (N= 5 Studien), Thiazolidione (N= 3 Studien), Glinide (N= 2 Studien), GLP-1 Agonisten (N= 1 Studie)</p> <p><u>Endpunkt:</u> HbA1c-Wert</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Placebo-kontrollierte Studien verschiedener oraler Antidiabetika plus Metformin:</u> Reduktion des HbA1c Wertes lag bei 0.85 (0.78-0.94) unter Sulfonylharnstoff; 0.42 (0.40-0.44) unter Thiazolidione und bei 0.61 (0.55-0.67%) unter Alpha-Glukosidase Inhibitoren (kombinierte Analyse). <ul style="list-style-type: none"> ○ Nach Anpassung des Ausgangs-HbA1c-Wertes, war die Reduktion stat. signifikant größer unter den Sulfonylharnstoffen als unter den Thiazolidindion (p<0.005). Dennoch zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Sulfonylharnstoffen und den

	<p>Alpha-Glukosidase Inhibitoren bzw. zwischen den Alpha-Glukosidase Inhibitoren und den Thiazolidionen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Stat. Analyse zu GLP-1 nicht möglich (Nur eine Studie vorhanden). ○ <u>Separate Analyse zu Patienten mit Metformin Monotherapieversagen:</u> Therapieeffekt von Sulfonylharnstoffen (-0.54; 95%KI: -0.51;-0.59) nicht stat. signifikant unterschiedlich zu Alpha-Glukosidase Inhibitoren (-0.61; 95%KI: -0.55;-0.67). Die anderen Therapien konnten nicht stat. analysiert werden. • <u>Studien zum Vergleich zwei aktiver vergleichstherapien: Sulfonylharnstoffe</u> zeigten eine stat. signifikante Überlegenheit ($p < 0.005$) gegenüber Thiazolidinedione hinsichtlich der Reduktion des HbA1c-Wertes mit einem Unterschied von 0.17% (0.16; 0.18; kombinierte Analyse). Es wurden keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Sulfonylharnstoffen und Insulin hinsichtlich einer Reduktion des HbA1c-Wertes berichtet. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>6 Studien bei Patienten mit Metformin Monotherapie Versagen:</u> Sulfonylharnstoffe zeigten eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des HbA1c-Wertes als Thiazolidinedione (0.24%; 95%KI: 0.23-0.25; $p < 0.001$). <p><u>Kommentare der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschränkte Anzahl an RCTs zu einem Therapieversagen mit Metformin. • Unterschied in: HbA1c-Wert zu Beginn und Krankheitsdauer.
<p>Phung et al. (2010)</p> <p>Alle oralen Antidiabetika</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis Januar 2007 nach RCTs zu Evaluation von nicht-insulinbasierte Antidiabetika in Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Es wurden 27 RCTs eingeschlossen (N= 11198 Patienten) <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle oralen Antidiabetika [(Sulfonylharnstoffe: 0.79; CrI: 0.62-0.97); Glinide: 0.65; CrI: 0.36-0.97); Thiazolidinedione (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. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Baseline HbA1c Wert < 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidinedion und DPP-4 Inhibitoren. ○ <u>Baseline HbA1c Wert > 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. ○ <u>Dauer 12-14 Wochen:</u> Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidindion und DPP-4-Inhibitoren. ○ <u>Dauer > 24 Wochen:</u> Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidindion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. ○ Thiazolidindion, 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 / Thiazolidindion: 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). Thiazolidindione, GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase-Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht mit einem erhöhten Risiko auf Hypoglykämien assoziiert, wenn verglichen wird mit Placebo.

<p>Gangij et al. (2007)</p> <p>Glyburid</p> <p>vs.</p> <p>anderes Sekretagogum oder Insulin</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche zwischen 1966-2005 nach RCTs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden 21 Studien eingeschlossen. <p><u>Vergleich:</u> Glyburid (= Synonym für Glibenclamid) Monotherapie vs. Monotherapie mit einem anderen Sekretagogum oder Insulin</p> <p><u>Endpunkte:</u> Hypoglykämierate, glykämische Kontrolle (<i>hier: Alle Studien nur im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen</i>), kardiovaskuläre Ereignisse, Körpergewicht, Mortalität</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Glyburid vs. ein anderes Sekretagogum /Sulfonylharnstoffe:</u> Glyburid zeigte ein stat. signifikant erhöhtes Risiko mind. ein 52%ig hypoglykämisches Ereignis zu erfahren im Vergleich zu einem anderen Sekretagogum (RR: 1.52; 95%KI: 1.21, 1.92) und ein 83%ig erhöhtes Risiko gegenüber anderen Sulfonylharnstoffen (RR: 1.83; 95%KI: 1.35-2.49). Die Ergebnisse zeigten eine 80%ige höhere Hypoglykämierate, im Vergleich zu einem anderen Sekretagogum (RR: 1.80; 95%KI: 1.06-3.09; I²= 76.8). Glyburid vs. andere Sulfonylharnstoffe zeigten eine 44%ig höhere Hypoglykämierate (RR: 1.44; 95%KI: 1.13-1.85). Es wurde kein signifikantes Ergebnis zu den anderen Endpunkten gefunden, wenn Glyburid gegen ein anderes Sekretagogum getestet wurde. • <u>Glyburid vs. Insulin:</u> Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich dem Hypoglykämierisiko; Insulin verbunden mit Gewichtszunahme (2.28 kg). <p><u>Kommentar der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleiche ausschließlich mit Glyburid. • Teils große Variabilität zwischen den Studien hinsichtlich 'lost to follow up' (0-37%). • Methode der Randomisierung und Rekrutierung selten in den Studien beschrieben. • Kurze Nachbeobachtungszeit in den meisten Studien.
<p>van Avendonk et al. (2009)</p> <p>Insulintherapie</p> <p>mit/vs.</p> <p>andere orale Antidiabetika</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008 nach einer Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie mit anderen oralen Antidiabetika (<i>Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden 78 RCTs identifiziert. • <p><u>Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

	<p><u>Kommentar der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.
<p>Mukai et al. (2007)</p> <p>Sulfonylharnstoff vs. Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff plus Biguanid-Derivat oder Alpha-Glukosidase Inhibitor oder Thiazolidindion</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 1966 und 2004</p> <p><u>Vergleich:</u> Sulfonylharnstoff-Monotherapie vs. 1.) Sulfonylharnstoff plus Metformin (N=3 Studien) 2.) Sulfonylharnstoff plus Alpha-Glukosidase Inhibitoren (Acarbose, Miglitol; N= 5 Studien) 3.) Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindione (Rosiglitazon, Pioglitazon; N= 5 Studien)</p> <p><u>Endpunkte:</u> HbA1c (primär) und Gesamtcholesterin, Triglyzeride, HDL-C, LDL-C, Gewicht (sekundär), Nebenwirkungen (Hypoglykämierate, Durchfall, Ödeme, Leberschäden)</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>HbA1c:</u> Die Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff plus den anderen Vergleichstherapien zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der Sulfonylharnstoff-Monotherapie ($p < 0.00001$). <u>Körpergewicht:</u> Die Sulfonylharnstoff-Monotherapie zeigte ein stat. signifikante Gewichtsabnahme gegenüber einer Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff plus Metformin und Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion ($p = 0.01$; $p < 0.00001$). <u>Gesamtcholesterin:</u> Keine stat. signifikanten Ergebnisse bzw. ausreichenden Daten. <u>Triglyzeride:</u> Die Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion zeigte eine stat. signifikante Reduktion gegenüber einer Sulfonylharnstoff Monotherapie. Gegenüber den anderen Kombinationstherapien konnte aufgrund unzureichender Datenlage nicht getestet werden. <u>HDL-C & LDL-C:</u> Die Sulfonylharnstoff-Monotherapie zeigte eine stat. signifikante Abnahme hinsichtlich des HDL-C gegenüber der Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion ($p = 0.00001$). Zu LDL-C wurden keine stat. signifikanten Ergebnisse identifiziert. <u>Durchfall:</u> Stat. signifikant mehr Durchfälle unter Sulfonylharnstoff plus Alpha-Glukosidase Inhibitoren gegenüber einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie ($p = 0.01$). <u>Nebenwirkungen:</u> <ul style="list-style-type: none"> Hypoglykämien: Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion gegenüber Sulfonylharnstoff Monotherapie ($p = 0.00001$). Ödeme: Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion gegenüber Sulfonylharnstoff-Monotherapie ($p = 0.00001$).
<p>Karasik et al. (2008)</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2005-2007 (sowohl Phase II als auch Phase III Studien)</p> <p><u>Ergebnisse (Studienergebnisse einzeln wiedergegeben):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Studien zu Monotherapie, Initial- Kombinationstherapie und Add- on Therapie zeigen, dass Sitagliptin einen vorteilhaften Effekt auf die glykämische Kontrolle (nüchtern und postprandial), bei gleichzeitig vergleichbarem Nebenwirkungsprofil verglichen zu Placebo hat. Sitagliptin zeigt ein

	<p>geringeres Risiko auf Hypoglykämien oder gastrointestinale Ereignisse, bei einem neutralem Effekt auf das Körpergewicht (zusätzlich positive Effekte auf den Surrogatendpunkt: β-Zellenfunktion).</p>
<p>Johnson et al. (2009)</p>	<p>Systematische Literaturrecherche zwischen 2005 bis 2007 nach Studien zu Vildagliptin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden neun (doppel-blinde, multizentrische, parallel-Gruppen) RCTs eingeschlossen (2 Studien waren dose-finding-Studien und 5 Studien waren Kombinationstherapie-Studien). <p><u>Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes (Ausgangswert vs. Wert am Ende der Studie)</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Vildagliptin zeigte stat. signifikante Reduktionen des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Placebo, wenn es als Monotherapie oder (N= 2500; 0.6-1%) in Kombination mit anderen Glukose senkenden Substanzen eingesetzt wird (durchschnittliche Reduktion: 0.7%; N= 2119). Es gelingt Vildagliptin nicht eine Nichtunterlegenheit nachzuweisen, wenn verglichen wird mit Metformin oder Rosiglitazon. Unter Sitagliptin traten vermehrt Ödeme und Harnwegsinfektionen auf.</p> <p><u>Kommentar der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in den Dosierungen . • In den meisten Studien kurze Studiendauer (24- Wochen). • Studienqualität zeigt teilweise Mängel (z.B.: keine Beschreibung der Randomisierung).
<p>Frederich et al. (2010)</p>	<p>Systematische Bewertung der 8 RCTs zu Saxagliptin (Phase II und III Studien) mit N= 4607 Patienten (Saxagliptin N= 3356; Vergleichstherapie N= 1251 (Placebo N= 656; Metformin N= 328; auftitriertes Glyburid N= 267)</p> <p><u>Endpunkt:</u> Risiko auf kardiovaskuläre Ereignisse ('experienced' vs. 'investigator reported')</p> <p><u>Ergebnisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>'Experienced'</u>: Es wurden weniger (nicht stat. signifikant; RR: 0.59; 95%KI: 0.35-1.00) kardiovaskuläre Ereignisse (Krankenhauseinweisung und Todesfälle) unter Saxagliptin berichtet [(Saxagliptin (N= 3356): 38/61 (1.1%) vs. Vergleichstherapien (N= 1251): 23/61 (1.8%)]. • <u>'Investor reported'</u>: Unter Saxagliptin stat. signifikant seltener (kombiniert: kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) (Saxagliptin (N= 3356): 23/41 (0.7%) vs. Vergleichstherapien (N= 1251): 18/41 (1.8%); Cox RR: 0.44; 95%KI: 0.24-0.82). <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Verblindete retrospektive 'bestätigte Ereignisse'</u>: Kombinationsendpunkt (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) stat. signifikant geringer unter Saxagliptin gegenüber den Vergleichstherapien [(Saxagliptin: 22/40 (0.7%) vs. Vergleichstherapien: 18 /40 (1.8%); Cox RR: 0.42; 95%KI: 0.23-0.80)].
<p>Boussageon et al. (2012)</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> Metformin vs. Diät allein, vs. Placebo, vs. Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie</p>

	<p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Myokardinfarkte, Schlaganfälle, kongestives Herzversagen, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen <p><u>Ergebnisse (basierend auf 13 Studien mit N= 13,110 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> 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. • <u>Hinweis:</u> <i>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 auch weiterhin keine Signifikanz.</i> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenige Studien in der Metaanalyse • Allgemein wenige Ereignisse
<p>Deacon et al. (2012)</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu einer Metformintherapie (Studiendauer: 16-30 Wochen)</p> <p><u>Endpunkte:</u> HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 21 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> 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 Exenatide BID und DPP-4 Inhibitoren. • Der Nüchtern-Glukose-Wert reduzierte sich stat. signifikant mehr in allen Studiengruppen bei denen eine Therapie mit Liraglutid oder Exenatide gegeben wurde, wenn verglichen wurde mit einer Exenatide 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. <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

<p>Goossen et al. (2012)</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo, vs. Gliptin, vs. anderes Antidiabetikum</p> <p><u>Endpunkte:</u> Hypoglykämien, Nebenwirkungen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 67 RCTs; davon 4 Studien zu Alogliptin, 8 Studien zu Linagliptin, 8 Studien zu Saxagliptin, 20 Studien zu Sitagliptin und 27 Studien zu Vildagliptin):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt. • Allgemein wenige Ereignisse in den Studien. • Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).
<p>Hemmingsen et al. (2012)</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> Metformin und Insulin vs. Insulin alleine (mit oder ohne Placebo)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Makrovaskuläre und mikrovaskuläre Erkrankungen gemessen als Kombinationsendpunkt und als Einzelendpunkte (nicht tödliche Myokardinfarkte, nicht tödliche Schlaganfälle, abdominale Aorta Aneurysmen, Amputation der unteren Extremitäten, kardiale und periphere Revaskulation, Bestätigung und Progression einer Nephropathie, Nierenerkrankung (Endstadium), Bestätigung und Progression einer Retinopathie, oder Fotokoagulation der Netzhaut); Nebenwirkungen, Krebs, Lebensqualität, Kosten der Intervention, Insulin Dosis, glykämische Kontrolle, Gewicht und Blutdruck <p><u>Ergebnisse (basierend auf 23 Studien mit N= 2117 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (2.83; 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 (18.65 U/Tag, 95% KI: -22.70; -14.60, P<0.001), wenn verglichen

	<p>wurde gegen Insulin alleine; bei jedoch hoher Heterogenität zwischen den Studien.</p> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>Karagiannis et al. (2012)</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> DPP-4 Inhibitoren vs. Metformin-Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c- Wertes • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von <7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien, Nasopharyngitis , Harnwegsinfektionen, obere Atemwegsinfektionen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle <p><u>Ergebnisse (basierend auf 19 Studien mit N= 7136 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>HbA1c:</u> 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 im 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 ,obere Atemwegsinfektionen, oder Harnwegsinfektionen. <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

<p>Singh-Franco et al. (2012)</p> <p><i>Siehe auch:</i> Neumiller 2012</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> Linagliptin-Monotherapie oder in Kombination vs. Placebo oder andere hypoglykämische AM (+Placebo)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes, FPG, Meal Tolerance Test (MTT)-Parameter, Biomarker, Gewicht, Nebenwirkungen, Studienabbrüche, Hypoglykämien</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien mit N= 4246 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn Linagliptin als Monotherapie oder in Kombination gegeben wurde, zeigte sich eine stat. signifikante Reduktion des HbA1c-Wertes (-0.63%; $p < 0.00001$); und des FPG (-1.01 mmol/l; $p < 0.0001$); nicht aber wenn eine Monotherapie mit Linagliptin gegenüber einer Monotherapie mit Metformin getestet wurde. • Der Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von $\leq 7\%$ erreichten war stat. signifikant höher unter einer Therapie mit Linagliptin (1.93; 95%KI: 1.57-2.37). • Es zeigte sich eine kleine aber stat. signifikante Gewichtszunahme unter einer Therapie mit Linagliptin (0.36 kg; $p = 0.006$). • Studienabbrüche aufgrund von mangelnder Wirksamkeit traten stat. signifikant seltener unter einer Therapie mit Linagliptin auf, wenn verglichen wurde gegen Placebo (RR: 0.29; $p < 0.0001$). Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen, waren nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen Linagliptin und Placebo. • Patienten die eine Therapie mit Linagliptin bekamen, zeigten ein niedrigeres Risiko auf eine Hypoglykämie, wenn gegen Placebo verglichen wurde, bei jedoch gleichzeitig hoher Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 75\%$). • Es zeigten sich vergleichbare Anteile anderer Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Linagliptin gegenüber Placebo (obere Atemwegsinfektionen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Bluthochdruck und Rückenschmerzen). <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilweise hohes Verzerrungspotential in den Studien • Drei Gutachter haben die Daten unabhängig extrahiert und einen Mittelwert berechnet, der für die Analyse genutzt wurde → Möglichkeit auf eine nicht korrekte Schätzung. • Übertragbarkeit der Ergebnisse (38,7% Asiaten; Patienten mit bestimmten medizinischen Zuständen ausgeschlossen) • In den meisten Analysen kleiner Stichprobenumfang (< 500) pro Gruppe • Publikationsbias hinsichtlich Hypoglykämien, HbA1c $\leq 7\%$, Studienabbrüche aufgrund mangelnder Wirksamkeit • 4 Studien wiesen fehlende Daten auf • Manche Studien adjustierten für Ausgangs HbA1c Wert, manche Studien nicht.
<p>Scheen (2012)</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> DPP-4 Inhibitoren vs. andere aktive Glukose-senkenden Komparatoren (kein Placebo)</p> <p><u>Endpunkte:</u> HbA1c, FGP und postprandiale Glukose-Level, Hypoglykämien, Gewicht, Verträglichkeit</p> <p><u>Ergebnisse (keine gepoolten Daten; Ergebnisse deskriptiv):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gliptine als Monotherapie:</u> Gliptine zeigen gegenüber Metformin eine stat.

	<p>signifikant bessere gastrointestinale Verträglichkeit, bei gleichzeitig jedoch größerer Reduktion des HbA1c-Wertes und Gewicht unter Metformin.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gliptine in Kombination mit Metformin</u>: Verglichen mit Sulfonylharnstoffen, zeigt sich unter einer Kombinationstherapie aus Metformin und Gliptinen eine vergleichbare Reduktion des HbA1c-Wertes und der Erreichung eines HbA1c <7%, bei jedoch einer geringeren Inzidenz an Hypoglykämien. Eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen ist mit einer Gewichtszunahme assoziiert, während unter einer Gliptintherapie entweder keine Gewichtszunahme oder eine Abnahme verzeichnet wurde. • <u>Gliptine in Kombination mit Sulfonylharnstoffen</u>: Eine Kombination aus Sulfonylharnstoffen und Gliptinen zeigt einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und der β-Zellenfunktion. Es wird ein Hinweis auf ein mögliches Auftreten an Hypoglykämien unter dieser Kombination gegeben. Es wird angeraten, bei Patienten mit moderat erhöhtem HbA1c-Wert, die eine Sulfonylharnstoff Monotherapie erhielten, die Dosierung bei einer Kombination mit Gliptinen zu reduzieren. • <u>Gliptine als orale Dreifachkombinationstherapie</u>: Eine Dreifachkombinationstherapie mit Gliptinen, zusätzlich zu einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoffen, zeigt stat. signifikante Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und β-Zellenfunktion. • <u>Gliptine in Kombination mit Insulin</u>: Eine Kombination aus Gliptinen und einer Insulintherapie zeigt Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle; ohne das Hypoglykämierisiko bzw. das Gewicht zu erhöhen. • <u>DPP-4 Inhibitoren vs. GLP-1 Agonisten (H-2-H Studien)</u>: Unter GLP-1 Agonisten zeigen sich größere Vorteile hinsichtlich des HbA1c-Wertes; bei jedoch mehr Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, wenn verglichen wird gegen DPP-4 Inhibitoren. GLP-1 Agonisten führen zu einer Gewichtsabnahme, wohingegen DPP4 Inhibitoren Gewichtsneutral sind. • <u>Gliptine untereinander (H-2-Studien)</u>: Kaum direkt vergleichende Studien zur Wirksamkeit der verschiedenen Gliptine untereinander. Aus indirekten Vergleichen zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit aller Gliptine hinsichtlich einer Reduktion des HbA1c-Wertes, dem Sicherheitsprofil (kein Risiko auf schwere Hypoglykämien) und der Verträglichkeit.
<p>Aroda et al. (2012)</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Population</u>: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich</u>: Wirksamkeit von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren (zum Ausgangswert)</p> <p><u>Endpunkte</u>: HbA1c, FPG, Gewicht</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 80 Studien)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein</u>: 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 Exenatide (einmal wöchentlich) oder Liraglutid (einmal täglich), als unter Exenatide (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).

Kommentare der Autoren und FBMed:

- Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht.
- Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien.

Leitlinien

Deutsche Leitlinie

(2004): Diabetes mellitus Typ 2 (AWMF)

Hinweis: Ungültig; aktuelle Version wird erwartet

Orale Antidiabetika:

- **Metformin:** Die **Wirksamkeit von Metformin hinsichtlich Stoffwechseleinstellung und Risikoreduktion klinischer Endpunkte** (Letalität, Schlaganfall, tödlicher Myokardinfarkt) ist für den Typ 2 Diabetes mellitus mit Adipositas **belegt**. Daher und aufgrund **fehlender Gewichtsanstiege und Hypoglykämien** ist **Metformin für den adipösen Typ 2 Diabetes mellitus Medikament der 1.Wahl** (↑/↑↑)
- **Glibenclamid:** Der **Nutzen** einer Sulfonylharnstoff-Therapie (SH) für den Patienten (Mikroangiopathie, alle diabetesbezogenen „Endpunkte“, plötzlicher Tod) **konnte in der UKPDS am Beispiel Glibenclamid nachgewiesen werden** (↑/↑↑)
 - Langwirkende Präparate können für die Compliance vorteilhaft sein, besitzen aber ein **erhöhtes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme**.
 - **SH erscheinen für die Therapie übergewichtiger Typ 2 Patienten als Langzeitmonotherapie ungeeignet**.
 - Die Wirksamkeit der SH lässt im Behandlungsverlauf nach.
 - **Bei Kombination von Glibenclamid und Metformin gibt es Hinweise auf negative Auswirkungen auf die Mortalität.**

→ **Sonstige Sulfonylharnstoffe:** Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen für Glibornurid, Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon nicht vor.
- **Alpha-Glukosidasehemmer (Acarbose, Miglitol):**
 - **Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor** (↑).
 - Für die **Wirkung der Acarbose ist nur die Senkung von Blutglukose und HbA1c ausreichend belegt** (↑↑). Bei **Monotherapie existiert kein Risiko für Hypoglykämien und / oder Gewichtszunahme**.
 - **Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufig**
→ Acarbose kann gegeben werden, wenn die Stoffwechseleinstellung, besonders die postprandialen Blutglukosespiegel durch Diät allein oder in Verbindung mit Metformin, SU/ Gliniden oder Insulin nicht erreicht werden. Über Miglitol liegen weniger umfangreiche Erfahrungen vor.
- **[Glitazone (Thiazolidindione), Rosiglitazon, Pioglitazon]**
 - **Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor** (← →).
 - Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer **Senkung der prä- und postprandialen Blutglukose- Spiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA1c** (↑). Bei der **Kombination von Glitazonen mit SH oder Metformin kommt es zu synergistischen Effekten mit stärkerer Absenkung von Blutglukose und HbA1c als unter Monotherapie**.
 - **Wegen möglichen hepatotoxischen Effekten regelmäßige Leberenzymkontrollen empfohlen**.
 - **Endgültige Aussagen zum therapeutischen Stellenwert von**

Glitazonen können erst dann getroffen werden, wenn weitere klinische Ergebnisse vorliegen und ihre Unbedenklichkeit durch Langzeiterfahrungen an größeren Patientenzahlen nachgewiesen wurde.]

- **Glinide (Repaglinid, Nateglinid):**
 - **Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor (← →). Die Wirkung auf die Surrogatparameter Blutglukose und HbA1c ist ausreichend belegt (↑). Wirkung und Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der SH ähnlich.**
- **Insulintherapie:**
 - **Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen für Insulinanaloga nicht vor (← →).**
 - **Durch Insulin kann eine Senkung des HbA1c Wertes um etwa 10% gesenkt werden (↑)**
 - **Insulintherapie birgt das Risiko auf Hypoglykämien und unerwünschter Gewichtszunahme**
 - **Klinische Studien zeigen, dass mit einer intensivierten Insulinbehandlung das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen und der Neuropathie sowie das Hypoglykämie-Risiko im Vergleich zur konventionellen Therapie vermindert werden kann (↑↑)**
 - **Eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse konnte bisher nicht nachgewiesen werden (↑↑)**
 - **Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die primäre Monotherapie bei Typ 2 Diabetes mellitus von Vorteil für den Patienten ist. Es ist aber auch falsch, Insulin als ultima Ratio der Therapie zu bezeichnen.**
- **Insulinanaloga wie Insulin-lispro und Insulin-aspart zeigen Vorteile in der postprandialen Glucosesenkung, nicht aber zu günstigeren Hba1c Werten im Vergleich zu Normalinsulin (↑↑).**

SIGN Guideline:
Management of diabetes
A national clinical guideline; Stand März 2010

Metformin:

- Für **übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2** sollte eine Behandlung mit **Metformin die erste Wahl sein** (Empfehlungsgrad A¹)

Sulfonylharnstoffe:

- 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).

(Thiazolidindione: *Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))*

DPP-4-Inhibitoren:

- DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die **Blutglukose Kontrolle zu verbessern** (Empfehlungsgrad A)

Alpha-glukosidase-Inhibitoren:

- Alpha-Glukosidase Inhibitoren **können als Monotherapie** bei Patienten mit Diabetes Typ 2 **gegeben werden, wenn sie vertragen werden** (Empfehlungsgrad B).

Meglitinide: *Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.*

	<p><u>Glucagon Like Peptide (GLP)-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI \geq 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 Thiazolidindione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI \geq 30 kg/m²) zu erzielen (Empfehlungsgrad A). <p><u>Insulin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).
<p>NICE Guideline: Type 2 diabetes (Stand: 2009)</p>	<p>Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Metformin:</u> Metformin als Erstlinien-Option bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2. Sollte keine ausreichende Blutzuckersenkung erfolgen, soll Metformin weiter mit einem anderen Antidiabetikum gegeben werden. Hier als Zweitlinien-Option Sulfonylharnstoffe genannt. • <u>Sulfonylharnstoffe:</u> Sulfonylharnstoffe als Erstlinientherapie bei Patienten die nicht übergewichtig sind oder bei denen eine Metformin Unverträglichkeit/Kontraindikation oder ein schnelles Ansprechen aufgrund hypoglykämischer Symptome vorliegt. Sulfonylharnstoffe sollen als Zeitlinien-Option gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit Metformin erzielt werden konnte. Sollte unter der Sulfonylharnstoffbehandlung keine ausreichende Blutzuckersenkung erzielt werden, soll ein zusätzliches Antidiabetikum gegeben werden. • <u>Acarbose:</u> Sollte gegeben werden, wenn Patienten nicht in der Lage sind andere glukosesenkenden Mittel einzunehmen. • <u>DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin):</u> Sollten als Zweitlinientherapie zu einer Metformin/Sulfonylharnstoff Erstlinientherapie gegeben werden, wenn der Patient ein signifikantes Risiko auf Hypoglykämien oder dessen Konsequenzen aufweist, oder eine Sulfonylharnstoff/Metformin Kontraindikation/Unverträglichkeit vorliegt. Sitagliptin* sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit einer Metformin (Erstlinientherapie) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinientherapie) erzielt wurde und eine Insulintherapie keine Option darstellt. • <u>Thiazolidindione:</u> <i>Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet.</i> • <u>GLP-1 (Exenatide):</u> Sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn eine Metformin (Erstlinien) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinien) Behandlung nicht zu

	<p>einer ausreichenden Blutzuckersenkung führt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulintherapie: Bei Start einer Insulintherapie soll mit Metformin (und Acarbose, wenn gegeben) und/oder Sulfonylharnstoffen (beenden bei Auftreten von Hypoglykämien) weiterbehandelt werden. <p>*Sitagliptin war zu dem Publikationszeitpunkt dieser Leitlinie das einzige in den UK zugelassene Gliptin.</p>
--	--

¹ Evidenzbasis der Empfehlungsstufen: **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 rated as 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+

Relevante Primärstudien:

- **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) → Zitierte Studie im Cochrane Review von Saenz et al. (2009).**
 - N=4075 rekrutierte Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten, davon 1704 Patienten übergewichtig, wurden N=753 in die Studie eingeschlossen (mediane Dauer der Studie: 10.7 Jahre).
 - Vergleich:
 - Konventionelle Therapie (Diät; N= 411) vs. intensivierete Therapie (Metformin; N= 342).
 - Eine zweite Analyse verglich N= 342 Patienten unter Metformin mit N=951 übergewichtige Patienten die eine intensivierete Therapie mit Chlorparamid (N= 265); Glibenclamid (N=277) oder Insulin (N= 409) bekamen.
 - Zusätzliche Studie: Es wurden N= 537 (übergewichtige/nicht-übergewichtige) Patienten die mit Sulfonylharnstoffen bereits maximal ausbehandelt wurden und trotzdem eine FPG Progression zeigten, zu einer fortführenden Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (Monotherapie; N=269) oder einer Kombinationstherapie mit Metformin (N=268) randomisiert.
 - Ziel: FPG unter 6 mmol/L
 - Endpunkte: Primärer Endpunkt war jedes Diabetes bezogenes Ereignis, Diabetes bezogene Mortalität und Gesamtmortalität.
 - Hauptergebnisse:
 - Vergleich von konventioneller Therapie vs. intensivierter Therapie:
 - HbA1c Wert (median): 7.4% (Metformin) vs. 8.0% (konventionelle Therapie).
 - Jedes Diabetes bezogenes Ereignis: Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie (Reduktion: 32%; 95% KI 13-47, p=0.002).
 - Diabetes bezogene Mortalität: Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie (Reduktion: 42%; 95%KI: 9-63, p=0.017).
 - Gesamtmortalität: Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie (Reduktion: 36%; 95%KI: 9-55, p=0.011).
 - Vergleich Metformin vs. intensivierete Therapie mit Chlorparamid, Glibenclamid oder Insulin:
 - **Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber Chlorpropamid, Glibenclamid, oder Insulin**, hinsichtlich Diabetes bezogener Ereignisse (p=0.0034), der Gesamtmortalität (p=0.021), und Schlaganfällen (p=0.032).
 - Vergleich Sulfonylharnstoffen (Monotherapie) vs. Kombinationstherapie mit Metformin
 - **Eine frühe Gabe von Metformin zu einer Sulfonylharnstoff Therapie, zeigte gegenüber einer Sulfonylharnstoff Monotherapie ein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität** (96%; 95%KI: 2-275; p= 0.039).
 - Kombinierte Analyse von Haupt- und Zusatzstudien zeigte, dass Patienten die zu einer Metformin-Gruppe zugeordnet wurden, ein **stat. signifikant niedrigeres Risiko aufwiesen eine Diabetes bezogene Komplikation zu erfahren** (Risikoreduktion: 19%; 95%KI: 2-33; p= 0.033).
 - Epidemiologische Bewertung (bei 4416 Patienten) zu einer möglichen Assoziation zwischen Tod durch eine Diabetes bezogene Ursache und der Therapie, zeigte kein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität, wenn Patienten mit einer Sulfonylharnstoff plus Metformin Kombinationstherapie behandelt werden (Risikoreduktion: 5%; 95%KI: -33,32; p= 0.78).

- **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) → Zitierte Studie im Cochrane Review von Saenz et al (2009).**
 - 3867 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2.
 - Vergleich: Intensivierte Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Chlorpropamid, Glibenclamid oder Glipizid) oder Insulin vs. einer konventionellen Therapie (Diät).
 - Ziel: In der intensivierten Gruppe: FPG unter 6 mmol/L ; in der konventionellen Therapiegruppe: Bester erreichbarer FPG.
 - (Aggregat-)Endpunkte:
 - Jede Diabetes bezogene Komplikation, Diabetes bezogene Mortalität und Gesamtmortalität
 - Hauptergebnisse (nach 10 Jahren):
 - HbA1c- Wert: Eine **11 %ige Reduktion zugunsten der intensivierten Therapie** (Sulfonylharnstoffe oder Insulin) gegenüber der konventionellen Therapie (7.0% (6.2-8.2) vs. 7.9% (6.9-8.8)).
 - Jede Diabetes bezogene Komplikation: Stat. signifikanter Vorteil der intensivierten Therapie gegenüber der konventionellen Therapie (Risikoreduktion: 12%; 95%KI: 1-21; p= 0.029).
 - Vor allem **bestimmt du eine Abnahme der mikrovaskulären Folgen** (25%; 95%KI: 7-40; p=0.0099).
 - **Keine stat. signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität und Gesamtmortalität.**
 - **Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen Chlorpropamid, Glibenclamid oder Insulin, hinsichtlich der drei aggregierten Endpunkte.**
 - Hypoglykämische Ereignisse: Es traten **mehr hypoglykämische Ereignisse unter der konventionellen Therapie** auf (p<0.00001). Bedeutsame **hypoglykämische Ereignisse** pro Jahr traten mit **0.7% in der konventionellen Therapie** auf, gegenüber **1.0% unter Chlorpropamid, 1.4 % unter Glibenclamid und 1.8 % unter Insulin.**
 - Gewichtszunahme: **Stat. signifikant mehr Gewichtszunahme unter der intensivierten Therapie** (Ø: 2.9 kg; p< 0.001).
 - Patienten **unter Insulin** nahmen **mehr** an Gewicht zu (4.0 kg), **als Patienten unter Chlorparamid** (2.6 kg) bzw. unter **Glibenclamid** (1.7 kg).
- **Scheen et al. (2010): Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus.**
 - Phase III Studie: Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus (N= 801) die eine Metformin Behandlung bekamen, wurden zu einer Add-on Therapie mit Saxagliptin oder Sitagliptin randomisiert (Dauer: 18 Wochen).
 - Primärer Endpunkt: HbA1c Wert (Unterschied Ausgangswert- Wert nach 18 Wochen →Nichtunterlegenheitsstudie)
 - Nicht Unterlegenheit erreicht wenn: Obere Grenze des zweiseitigen 95% KIs der HbA1c-Differenz zwischen den Vergleichstherapien < 0.3%.
 - Ergebnisse: Metformin plus Saxagliptin zeigte einen durchschnittlichen Unterschied des HbA1c-Wertes von -0.52 und Metformin plus Sitagliptin -0.62%. **Saxagliptin zeigte keine Unterlegenheit gegenüber Sitagliptin** (Differenz: 0.09% (95% KI: - 0.01 -0.20%). Die **Inzidenz von Nebenwirkungen war vergleichbar** zwischen den Gruppen. **Hypoglykämische Ereignisse (meistens mild), traten bei ca. 3 % der Patienten in beiden Therapien auf.** Das Körpergewicht reduzierte ich bei beiden Gruppen um durchschnittlich 0.4 kg.

Weitere gesichtete Quellen:

- **Siebenhofer et al. (2009): Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus (Cochrane Review)**
 - In total 8274 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ1 oder Typ 2 in 49 RCTs eingeschlossen. Die meisten RCTs waren von schlechter methodologischer Qualität (interne Studienbewertung durch die Autoren) bei teils hoher Heterogenität aufgrund unterschiedlichen Studiendesigns.
 - Dauer der Intervention: \geq 4 Wochen.
 - Primäre Endpunkte: Glykämische Kontrolle, hypoglykämische Ereignisse, Lebensqualität / Sekundäre Endpunkte: Nebenwirkungen, Diabetes bezogene Komplikationen, Diabetes bezogene Mortalität, Gesamtmortalität, Kosten.
 - ❖ **Keine der Studien war darauf ausgelegt. Langzeiteffekte wie Mortalität oder Diabetes bezogene Komplikationen zu identifizieren.**
 - Ergebnisse zu Typ 2 Diabetes Mellitus: Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen kurzwirksamen Insulin Analoga und Humaninsulin hinsichtlich des HbA1c (WMD: 0% (95%KI: -0.1-0.0)). Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen kurzwirksamen Insulin Analoga und Humaninsulin hinsichtlich der hypoglykämischer Ereignisse (Patient/Monat) (WMD: -0.2 (95% KI: -0.5 - 0.1)). Die Inzidenz von schweren Hypoglykämien lag zwischen 0 und 30.3 (Median: 0.3) Ereignisse/100 Personenjahre für kurzwirksame Insulin Analoga und zwischen 0 und 50.4 (Median:1.4) für Humaninsulin.
 - Sensitivitätsanalyse mit qualitative hochwertigen Studien (LoE: B) zeigte keine Verbesserungen von kurzwirksamen Insulin Analoga verglichen mit Humaninsulin hinsichtlich des HbA1c-Wertes gegenüber Studien mit schlechterer Qualität (LoE: C).
 - Keine stat. signifikanten Ergebnisse bzw. Angaben zu Lebensqualität.
- **Horvath et al. (2009): Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review)**
 - Total 8 RCTs mit N= 2293 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2.
 - Sechs Studien verglichen Insulin Glargin (N= 1715) gegenüber NPH (Neutral Protamine Hagedorn) Insulin und 2 Studien verglichen Detemir (N= 578) gegenüber NPH Insulin.
 - Dauer: Mindestens 24 Wochen bis 52 Wochen
 - Primäre Endpunkte: Hypoglykämierate, HbA1c-Wert/ Sekundäre Endpunkte: Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, Diabetes bezogene Komplikationen, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Kosten
 - Ergebnisse: Stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des HbA1c-Wertes unter Detemir (\emptyset -Differenz: 0.12; 95%KI: 0.01, 0.23; p= 0.029) nicht aber unter Glargin im Vergleich zu langwirksamen Insulin Analoga. Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen und der schweren Hypoglykämien zwischen langwirksamen Insulin Analoga und NPH Insulin. Stat. signifikante Unterschiede zugunsten von Glargin hinsichtlich der symptomatischen (\emptyset -Differenz:0.84;95%KI: 0.75, 0.95; p= 0.0048) und nächtlichen Hypoglykämien (\emptyset -Differenz: 0.66; 95%KI: 0.55, 0.80; p= 0.000026) im Vergleich zu NPH Insulin. Stat. signifikanter Unterschied zugunsten von Detemir gegenüber NPH Insulin, hinsichtlich der Gesamt- (\emptyset -Differenz: 0.82; 95%KI: 0.74, 0.90; p= 0.000027) und nächtlichen Hypoglykämien (\emptyset -Differenz: 0.63; 95%KI: 0.52, 0.76; p < 0.00001).
 - Keine Angaben zu einem möglichen vorteilhaften Effekt von langwirksamen Insulin Analoga zu den relevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (und Kosten).
- **Zietemann et al. (2006): Health Technology Assessment (HTA): Bewertung des Mehrnutzens der Therapie mit Glitazonen im Vergleich mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes Mellitus.**
 - Systematische Literaturrecherche bis 2005. Es wurden sowohl RCTs, system. Reviews/Metaanalysen als auch HTA-Berichte eingeschlossen.
 - Eingeschlossen: Insgesamt 38 Vollpublikationen (plus 25 zusätzliche Abstracts). Es wurden nur RCTs zu Surrogatendpunkten, nicht aber zu den Langzeitendpunkten wie Mortalität und Morbidität identifiziert.

- Ergebnisse: Glitazone zeigen eine gleichwertige Wirksamkeit gegenüber Metformin im Bezug auf die Blutzuckerkontrolle, bei einer teilweise leichten Überlegenheit gegenüber Metformin oder Sulfonylharnstoffe hinsichtlich anderer Surrogatendpunkte.
- **Eskesen et al. (2006): What is the role of combination therapy (insulin plus oral medication) in type 2 diabetes?**
 - Systematische Literaturrecherche nach RCTs. Es wurden 20 RCTs eingeschlossen mit N= 1811 Patienten
 - Primärer Endpunkt: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert)
 - Vergleich: Sulfonylharnstoffe, Metformin, oder beides
 - Ergebnisse:
 - Kombinationstherapie Insulin plus Metformin, Sulfonylharnstoff oder beidem, führt zu einer vergleichbaren glykämischen Kontrolle gegenüber einer Insulin Monotherapie, bei jedoch geringeren Gewichtszunahmen unter Metformin.
 - Größere Reduktion des HbA1c-Wertes unter der Kombinationstherapie Insulin plus Pioglitazon gegenüber Insulin alleine oder der Kombinationstherapie Pioglitazon plus Sulfonylharnstoff. Es zeigte sich jedoch eine größere Gewichtszunahme unter der Kombinationstherapie Insulin plus Pioglitazon.
 - Eine Kombinationstherapie mit Glargin zeigte ein geringeres Auftreten an nächtlichen hypoglykämischen Ereignissen gegenüber einer Kombinationstherapie mit NPH Insulin, bei gleichzeitig einem vergleichbaren Effekt auf den HbA1c-Wert.
- **Bolen et al. (2007): Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus.**
 - *Siehe Ergebnisse AHRQ (2007) in Evidenztabelle.*
- **Richter et al. (2008): Emerging role of dipeptide peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes.**
 - *Siehe Ergebnisse Cochran Review von Richter et al. (2008/2009).*
- **Wane et al. (2008): Dipeptide Peptidase-4 as a new target of Action for Type 2 Diabetes Mellitus: A systematic review.**
 - Systematische Literaturrecherche bis 2008 nach RCTs bei Diabetes Patienten die mit DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin) behandelt werden.

Sitagliptin:

- Eine 24 wöchige Studie mit N= 1091 Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten, zeigte bei der Erstlinientherapie mit Sitagliptin und Metformin als Mono- oder in Kombinationstherapie einen vorteilhaften Effekt auf die β -Zellenfunktion, die Insulin Resistenz, und der glykämischen Kontrolle. Metformin war mit einem Gewichtsverlust assoziiert, Sitagliptin zeigte einen neutralen Effekt auf das Körpergewicht.
- Ein 24 wöchige Studie mit N= 441 Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten die unzureichend mit einer Glimperid Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit Metformin behandelt wurden, zeigte sich unter Sitagliptin ein vorteilhafter Effekt auf die glykämische Kontrolle und die β -Zellenfunktion. Sitagliptin führte zu einem leichten Anstieg des Körpergewichtes und der Rate an Hypoglykämie (*Hinweis hier: Grund für Anstiege durch Sulfonylharnstoff*). Dieselben Ergebnisse zeigte eine zusätzliche Studie (52-Wochen, N= 1172, Patienten unter unzureichender Metformin Monotherapie), mit dem Sulfonylharnstoff „Glipizid“.
- Sitagliptin als Add-on zu Pioglitazon wurde in einer 24-wöchigen Studie mit N= 175 Patienten getestet. Dabei zeigte die Kombinationstherapie eine Reduktion des HbA1c-Wertes von 0.70% (Range: 7.82% - 7.17%). In der Kombinationstherapie erreichten 45.4% der Patienten

einen HbA1c-Wert von <7%, verglichen mit 23% in der Pioglitazon Gruppe. Die Kombination Sitagliptin und Rosiglitazon wurde nicht in Studien untersucht.

- Erhöhte Inzidenz von Entzündungen im Nasenrachenraum, Rückenschmerzen, Arthrose und Schmerzen in den Extremitäten unter Sitagliptin, wenn verglichen wird gegen Placebo.

Vildagliptin:

- In einer 52-wöchigen Studie, zeigten Vildagliptin und Metformin eine HbA1c-Wert Reduktion von 1% ($P < 0.001$) bzw. 1.4% (≤ 0.001), bei vergleichbarem Auftreten von Nebenwirkungen (Vildagliptin: 70.1 % / Metformin: 75.4%). Unter Metformin wurde ein vermehrtes Auftreten an Durchfall, Übelkeit und Unterleibsschmerzen identifiziert.
 - Bei einem Vergleich von Vildagliptin mit Pioglitazon als Monotherapie (24-Wochen, N=786), zeigten beide Substanzen eine vergleichbare Reduktion des HbA1c-Wertes (Vildagliptin: 1.1%; $p < 0.0001$ / Rosiglitazon: 1.3; $p < 0.001$). Eine größere Reduktion hinsichtlich des FPG war unter Rosiglitazon zu verzeichnen (2.2.3 mmol/L vs. 1.3 mmol/L). Unter Rosiglitazon wurde eine Gewichtszunahme identifiziert, nicht aber unter Vildagliptin. Ödeme traten unter Rosiglitazon vermehrt auf, bei vergleichbarem Auftreten an Nebenwirkungen zwischen den beiden Gruppen.
 - Vildagliptin als Add-on Therapie mit Metformin bei unzureichender Metformin Monotherapie, zeigte Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle. In einer Studie in der Vildagliptin als Add-on Therapie zu Pioglitazon (bei unzureichender Pioglitazon Monotherapie) getestet wurde, zeigte auch hier Vildagliptin einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle. Ergebnisse von Studien in denen Vildagliptin zusätzlich zu Insulin gegeben wurde (unzureichende Monotherapie mit Insulin) zeigen sich Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle, bei gleichzeitig geringerem Auftreten von Hypoglykämien.
- **Rao et al. (2008): Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of Cardiovascular disease or all-cause mortality?**
 - Literaturrecherche nach Beobachtungsstudien zwischen 1966-2007.
 - 9 Studien wurden in die Metaanalyse eingeschlossen.
 - Vergleich: Kombinationstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoffe vs. Kontrolle (z.B. Diät, Metformin Monotherapie oder Sulfonylharnstoff Monotherapie)
 - Endpunkte: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Kombinationsendpunkt [bestehend aus: Krankenhauseinweisungen aufgrund kardiovaskulärer Ursachen (erstes tödliches oder nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis und Mortalität)].
 - Ergebnis: Die Kombinationstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff zeigte ein stat. signifikant erhöhtes Risiko auf den Kombinationsendpunkt (RR: 1.43; 95%KI: 1.10-1.85), wenn gegen Kontrolle verglichen wurde. Hinsichtlich der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität wurden keine stat. signifikanten Ergebnisse identifiziert.

Detaillierte Darstellung der Suchstrategie zu „Diabetes Mellitus Typ 2“:

Recherchestrategie zu Diabetes (Updaterecherche)

Cochrane Library am 27.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees with qualifier: DT	3377
#2	MeSH descriptor Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees	7191
#3	(diabetes):ti,ab,kw and (type 2):ti,ab,kw	10155
#4	(#1 OR #3)	10155
#5	(#2 OR #3)	10155
#6	MeSH descriptor Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors explode all trees	150
#7	MeSH descriptor Receptors, Glucagon explode all trees	15
#8	(Dipeptidyl*):ti,ab,kw or (gliptin*):ti,ab,kw or (DPP*):ti,ab,kw or (glucagon):ti,ab,kw	2796
#9	(#6 OR #7 OR #8)	2796
#10	(#5 AND #9)	698
#11	(#4 OR #10)	10155
#12	(#11), in 2012	27

Cochrane Reviews [19] | Other Reviews [0] | Trials [8] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [0] | Economic Evaluations [0] | Cochrane Groups [0]
3 Cochrane Reviews in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 27.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search "Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[Mesh]	16646
#4	Search type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] AND diabetes[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND mellitus[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract]	69837
#5	Search treatment*[Title] OR therapy[Title] OR therapies[Title] OR therapeutic[Title]	1298595
#6	Search (#4) AND #5	6885
#7	Search (#3) OR #6	20433
#8	Search HTA[Title/Abstract]	1173
#9	Search technology assessment[Title/Abstract]	2868
#10	Search technology report[Title/Abstract]	13
#11	Search systematic review[Title/Abstract]	31825
#12	Search (meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta-analyt*[Title/Abstract]	37680
#13	Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]	39767
#14	Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]	3414
#15	Search ((((((#8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14	67066
#16	Search (#7) AND #15	330
#19	Search (#3) OR #6 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report	811
#20	Search (#16) OR #19	863
#21	Search (#16) OR #19 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	57

#22	Search "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]	70774
#23	Search (#4) OR #22	102729
#24	Search (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [MeSH Terms]) OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [Supplementary Concept]	1025
#25	Search (((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Gliptin*[Title/Abstract]) OR DPP 4 inhibitor*[Title/Abstract]) OR DPP IV inhibitor*[Title/Abstract]	945
#26	Search "glucagon-like peptide receptor" [Supplementary Concept]	833
#27	Search "Receptors, Glucagon/agonists"[Mesh]	293
#29	Search GLP-1[Title/Abstract]	3927
#30	Search glucagon[Title/Abstract] AND like[Title/Abstract] AND peptide[Title/Abstract]	5057
#31	Search (((((#24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #29) OR #30	6824
#32	Search (#23) AND #31	2661
#33	Search (#32) AND #15	56
#36	Search (#23) AND #31 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	128
#37	Search (#33) OR #36	135
#38	Search (#33) OR #36 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	29
#39	Search (#21) OR #38	68

#39 58 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 27.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search "Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[Mesh]	16646
#4	Search type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] AND diabetes[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND mellitus[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract]	69837
#5	Search treatment*[Title] OR therapy[Title] OR therapies[Title] OR therapeutic[Title]	1298595
#6	Search (#4) AND #5	6885
#7	Search (#3) OR #6	20433
#8	Search HTA[Title/Abstract]	1173
#9	Search technology assessment[Title/Abstract]	2868
#10	Search technology report[Title/Abstract]	13
#11	Search systematic review[Title/Abstract]	31825
#12	Search (meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta-analyt*[Title/Abstract]	37680
#13	Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]	39767
#14	Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]	3414
#15	Search ((((((#8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14	67066
#16	Search (#7) AND #15	330
#19	Search (#3) OR #6 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report	811
#20	Search (#16) OR #19	863
#21	Search (#16) OR #19 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	57

#22	Search "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]	70774
#23	Search (#4) OR #22	102729
#24	Search (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [MeSH Terms]) OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [Supplementary Concept]	1025
#25	Search (((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Gliptin*[Title/Abstract]) OR DPP 4 inhibitor*[Title/Abstract]) OR DPP IV inhibitor*[Title/Abstract]	945
#26	Search "glucagon-like peptide receptor" [Supplementary Concept]	833
#27	Search "Receptors, Glucagon/agonists"[Mesh]	293
#29	Search GLP-1[Title/Abstract]	3927
#30	Search glucagon[Title/Abstract] AND like[Title/Abstract] AND peptide[Title/Abstract]	5057
#31	Search (((((#24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #29) OR #30	6824
#32	Search (#23) AND #31	2661
#33	Search (#32) AND #15	56
#36	Search (#23) AND #31 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	128
#37	Search (#33) OR #36	135
#38	Search (#33) OR #36 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	29
#39	Search (#21) OR #38	68
#40	Search (#7) OR #32	21592
#41	Search guideline*[Title]	42703
#42	Search (#40) AND #41	140
#44	Search (#7) OR #32 Filters: Guideline; Practice Guideline	50
#45	Search (#42) OR #44	171
#46	Search (#42) OR #44 Filters: Publication date from 2011/05/01 to 2012/12/31	20

#46 10 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen (ab Mai 2011) mit den Suchbegriffen „Diabetes“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 86 Quellen.

Referenzliste:

Agency for Healthcare Research and Quality. Comparing Oral Medications for Adults With Type 2 Diabetes. Stand: Dezember 2007. 13. AHRQ, 2007 .

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2 (nicht mehr gültig). Berlin: AWMF, 2004 .

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.

Belsey J, Krishnarajah G. Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulphonylurea: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2008; 10 Suppl 1 1-7.

Bennett WL, Maruther NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S. Comparative effectiveness

and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations (Structured abstract). *Ann Intern Med* 2011; 154 602-13.

Bolen S, Wilson L, Vassy J, Feldman L, Yeh J, Marinopoulos S, Wilson R, Cheng D, Wiley C, Selvin E, Malaka D, Akpala C, Brancati F, Bass E . Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes [Internet]. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews 2007.

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): e1001204.

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.

Eskesen S, Kelsberg G, Hitchcock K, Lo V. Clinical inquiries. What is the role of combination therapy (insulin plus oral medication) in type 2 diabetes? *J Fam Pract* 2006; 55 (11): 1001-3.

Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S, Chen R, Wolf R, Mahaffey KW. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010; 122 (3): 16-27.

Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30 (2): 389-94.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 10. April 2008. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide. Vom 19. Juni 2008. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008 .

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 Vom 29. März 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012 .

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. Vom 17. Juni 2010. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6 in Anlage 4 (Inhalierbares Insulin) der Arzneimittel-Richtlinie. Stand: 17. Oktober 2006. Düsseldorf: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2006 .

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) vom 15. August 2005. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2005 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 18. März 2010. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 17. September 2009. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2009 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. Vom 7. Dezember 2010. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Vom 10. April 2008. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Vom 18. Dezember 2008. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008 .

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.

Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Rutten Guy EHM. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (4): CD003418.pub2.

Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Horvath Karl, Jeitler Klaus, Berghold Andrea, Ebrahim Susanne H, Gratzner Thomas W, Plank Johannes, Kaiser Thomas, Pieber Thomas R, Siebenhofer Andrea Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus 2007; (2).

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011 .

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011 .

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht Auftrag A05-05C. Version 1.0. Stand: 06.04.2009. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2009 .

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-05A. Version 1.0. Stand: 26.11.2008. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2008 .

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report. Auftrag A05-23 Version 1.0 Stand: 20.08.2007. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2007 .

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-04 Version 1.0 Stand: 15.12.2005. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2005 .

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes

mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-03 Version 1.1 Stand: 26.02.2009
74. Köln: Institut fuer Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009.

Johnson JT, Golden KL, Braceras R. An update of recent trials with vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes (Provisional abstract). *J Pharm Technol* 2009; 25 (4): 235-43.

Karagiannis T, Paschos P, Paletas 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.

Karasik A, Aschner P, Katzeff H, Davies MJ, Stein PP. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (2): 489-96.

Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79 (2): 196-203.

Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2009; 160 (6): 909-17.

Mukai J, Tada H, Watanabe Y, Miura M, Katsuyama S, Shoji T, Mohri K, Eto M, Suzuki T. Lipids behavior and adverse effects for oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes treated with sulfonylureas alone based on systematic review. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127 (10): 1747-56.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. Stand: Juli 2011. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011 .

Neumiller JJ. Pharmacology, efficacy, and safety of linagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2012; 46 (3): 358-67.

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.

Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31 (8): 1672-8.

Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (4): 753-68.

Richter B, Bandeira EE, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Richter Bernd, Bandeira-Echtler Elizabeth, Bergerhoff Karla, Lerch Christian Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2008 Issue 2 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 2008; (2).

Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD002966.

Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26 (7): 540-9.

Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 2012; 38 (2): 89-101.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. Stand März 2010 6. Edinburgh: SIGN, 2010 .

Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Siebenhofer Andrea, Plank Johannes, Berghold Andrea, Jeitler Klaus, Horvath Karl, Narath Markus, Gfrerer Robert, Pieber Thomas R Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus Cochrane Database of Systemat 2006; (2).

Singh-Franco D, McLaughlin-Middlekauff J, Elrod S, Harrington C. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2012.

UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 96. Lancet 1998; 352 (9131): 854-65.

UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 97. Lancet 1998; 352 (9131): 837-53.

van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence (Structured abstract). Diabetes Obesity and Metabolism 2009; 11 (5): 415-32.

Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van WC. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2005; 28 (1): 154-63.

Van de Laar FA, Lucassen Peter LBJ, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten Guy EHM, Van WC. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Van de Laar Floris A, Lucassen Peter LBJ, Akkermans Reinier P, Van de Lisdonk Eloy H, Rutten Guy EHM, Van Weel Chris Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2005 Issue 2 John Wiley & Son 2005; (2).

Wani JH, John-Kalarickal J, Fonseca VA. Dipeptidyl peptidase-4 as a new target of action for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Cardiol Clin 2008; 26 (4): 639-48.

Zietemann V, Schwarzer R. Bewertung des Mehrnutzens der Therapie mit Glitazonen im Vergleich zur Therapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus 94. Hall i T : Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, 2006 .