

Nationale VersorgungsLeitlinie

Typ-2-Diabetes

Leitlinienreport



2. Auflage, Version 1
AWMF-Register-Nr. nvl-001

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

© 2021 



Impressum

HERAUSGEBER

Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern	www.baek.de
Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	www.kbv.de www.awmf.org

AUTORINNEN – LEITLINIENREPORT NVL TYP-2-DIABETES, 2. AUFLAGE, VERSION 1

Dr. Christina Brockamp (seit November 2018); Dr. Susanne Schorr (bis Juli 2019); Dr. Natascha Einhart (bis September 2018); Isabell Vader, MPH (bis Januar 2021); Sabine Schüller; Corinna Schaefer
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Dr. Susanne Blödt, MScPH; Prof. Dr. Ina Kopp; Dr. Monika Nothacker, MPH
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

REDAKTION UND PFLEGE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2508 - Fax: 030-4005-2555
E-Mail: nvl@azq.de
Internet: www.leitlinien.de

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage;
- Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen;
- Leitlinienreport mit Evidenztabellen (das vorliegende Dokument);
- Patientenleitlinie;
- weitere Patientenmaterialien wie Patientenblätter und Kurzinformationen.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms www.leitlinien.de/diabetes.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Leitlinienreport, 2. Auflage, Version 1. 2021 [cited: YYYY-MM-DD]. DOI: 10.6101/AZQ/000476. www.leitlinien.de/diabetes.

Internet: www.leitlinien.de, www.awmf.org.

ergänzt durch Leitlinienreport, Version 3.0

Besonderer Hinweis:

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Inhaltsverzeichnis

Impressum	1
Inhaltsverzeichnis	3
1 Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien	4
2 Zielsetzung	5
3 Adressat*innen	6
4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	6
5 Patient*innenbeteiligung	10
6 Auswahl und Bewertung der Evidenz	10
6.1 Zusammenfassung der bisherigen NVLs zu Diabetes mellitus und aktuelles Vorgehen	10
6.1.1 Kapitel 1 Partizipative Entscheidungsfindung und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen.....	10
6.1.2 Kapitel 2 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels.....	11
7 Formulierung von Empfehlungen	12
8 Entwicklung und Konsentierung	13
9 Externe Begutachtung	15
10 Redaktionelle Unabhängigkeit	15
11 Gültigkeit und Aktualisierung	16
12 Anwendung und Verbreitung	17
12.1 Materialien und Formate.....	17
12.2 Implementierung und Öffentlichkeitsarbeit	18
13 Evaluation	18
Tabellenverzeichnis	19
Anhang	20
Anhang 1 Darstellung von Interessenkonflikten	20
Anhang 2 Endpunktgraduierung	108
Anhang 3 Recherchestrategien	108
Anhang 4 Evidenztabellen	130
Anhang 5 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation	289
Literaturverzeichnis	359

1 Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften und Organisationen inhaltliche Eckpunkte für die 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes konsentiert. Die Beteiligung von Patient*innen wird durch die Kooperation mit der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE), der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG) und dem Forum chronisch kranker und behinderter Menschen im Paritätischen Gesamtverband gewährleistet.

Im Jahr 2004 war die 1. Auflage der NVL Diabetes mellitus Typ 2 veröffentlicht worden [1]. In den darauffolgenden Jahren erfolgte eine Ausdifferenzierung zu verschiedenen Themenschwerpunkten, so dass zuletzt zum Themenbereich Diabetes mellitus sechs separate Leitlinien zur Verfügung standen. Die Träger des NVL-Programms haben in der Fachbeiratssitzung NVL am 21.12.2016 beschlossen, diese NVLs wieder in eine Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes (2. Auflage) zusammenzuführen. Bei der Formulierung der Schlüsselfragen, Eckpunkte und Empfehlungen zur Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes orientieren sich die Expert*innen an den Ausführungen der jeweils vorangegangenen Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [2], NVL Diabetes Strukturierte Schulungsprogramme [3], NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter [4], NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes [5], NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter [6] und NVL Typ-2-Diabetes Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen [7].

Die neue NVL Typ-2-Diabetes soll die Diagnostik und Behandlung des Typ-2-Diabetes vollständig abbilden sowie alle für den Primärversorger relevanten Empfehlungen zu Screening und Diagnostik von Folgeerkrankungen. Empfehlungen zur Behandlung von Folgeerkrankungen werden Eingang in die neue NVL finden, soweit sie alle Versorgungsebenen betreffen (auch Primärversorger).

Die Überarbeitung der NVL Typ-2-Diabetes erfolgt modular. Die 2. Auflage beinhaltet die Kapitel:

- „Partizipative Entscheidungsfindung und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen“ und
- „Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels“.

Sie ist Teil eines späteren Gesamtdokumentes. Die beiden genannten Kapitel waren in der Auftaktsitzung durch die Leitliniengruppe am höchsten priorisiert worden. Weitere Themen werden im Rahmen der nächsten Auflagen bearbeitet und veröffentlicht (siehe auch Übersicht ausstehender Themen in der NVL [8]).

Das NVL-Programm zielt auf die Entwicklung und Implementierung Versorgungsbereich-übergreifender Leitlinien zu ausgesuchten Erkrankungen hoher Prävalenz unter Berücksichtigung der Methoden der Evidenzbasierten Medizin (EbM). Insbesondere sind NVL inhaltliche Grundlage für die Ausgestaltung von Konzepten der strukturierten und integrierten Versorgung [9].

Ziele des NVL-Programms sind insbesondere:

- Empfehlungen zu Versorgungsbereich-übergreifenden Vorgehensweisen für prävalente Erkrankungen entsprechend dem besten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zu erarbeiten und formal zu konsentieren;
- Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der an der Versorgung beteiligten Fachdisziplinen und weiterer Fachberufe im Gesundheitswesen in den verschiedenen Versorgungsbereichen zu geben;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen, Organisationen und Patient*innen eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen sowie bei Verträgen zur Integrierten Versorgung oder zu strukturierten Behandlungsprogrammen;
- Unterstützung der gemeinsamen Entscheidungsfindung zwischen Ärzt*innen und Patient*innen durch qualitativ hochwertige Patienteninformationen und Entscheidungshilfen.

Auf diesem Weg soll die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung der Patient*innen gestärkt werden. Zudem wird von der Berücksichtigung der Empfehlungen eine Effizienzsteigerung im Gesundheitswesen erwartet.

Die Erarbeitung der NVL erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N [10], der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [11], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [12], des Deutschen Leitlinienbewertungsinstruments DELBI von ÄZQ und AWMF [13,14] sowie des AWMF-Regelwerks Leitlinien [15,16].

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport [17] beschrieben. Die spezifische methodische Vorgehensweise beschreibt das hier vorliegende Dokument, das einen essentiellen Bestandteil der Leitlinie darstellt.

Leitlinien als Entscheidungshilfen

Bei einer NVL handelt es sich um eine systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung und damit um eine Orientierungshilfe im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss [12].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss individuell unter Berücksichtigung der bei der jeweiligen Patientin beziehungsweise dem jeweiligen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und Präferenzen sowie der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [11].

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der Versorgung von Patient*innen Berücksichtigung finden. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelnen Leitlinienempfehlungen muss in der individuellen Situation geprüft werden nach den Prinzipien der Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und partizipativen Entscheidungsfindung [15,16].

Ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie handelt es sich bei einer NVL explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [12].

2 Zielsetzung

Die hohe Prävalenz und Inzidenz des Typ-2-Diabetes in Deutschland sowie eine große Variationsbreite in der Versorgungsqualität verlangen verstärkte Bemühungen um die Optimierung der Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes. Hierzu gehört die verlässliche Beschreibung der angemessenen Diagnostik, Therapie und Rehabilitation, basierend auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis, der klinischen Erfahrung der multidisziplinären Leitliniengruppe und der Praxis.

Auf diesem Weg soll die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung der Menschen mit Typ-2-Diabetes gestärkt werden. Zudem kann die Berücksichtigung der Empfehlungen zu einer Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen beitragen [11].

Konkret erhoffen sich die Autor*innen und die Herausgebenden der NVL Typ-2-Diabetes, dazu beizutragen, folgende Ziele zu erreichen:

- Verbesserung der Lebensqualität, der Therapiezufriedenheit und Therapieadhärenz von Menschen mit Typ-2-Diabetes durch die Einbindung der Betroffenen in wichtige diagnostische und therapeutische Entscheidungen und die Vereinbarung individueller Therapieziele, die bestmöglich der persönlichen Lebenssituation (Kontextfaktoren) entsprechen;
- Stärkung der Patientenautonomie und Förderung der Fähigkeit zum Selbstmanagement durch das Angebot adäquater Beratungs- und Schulungsprogramme;
- Unterstützung von Ärzt*innen und Patient*innen bei der gemeinsamen Auswahl der Behandlungsoptionen, die den individuellen Therapiezielen angemessenen sind, durch transparente Kommunikation von Nutzen und Schaden der einzelnen Interventionen;
- Senkung der Morbidität und Mortalität durch eine adäquate Diagnostik und den Einsatz von im Nutzen belegten Therapien;
- Verbesserung der Langzeitversorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes im Rahmen der eng verzahnten multidisziplinären und multiprofessionellen Zusammenarbeit durch die Festlegung wichtiger professions- und sektorenübergreifender Kommunikations-, Dokumentations- und Überweisungsanforderungen.

3 Adressat*innen

Die Empfehlungen der NVL Typ-2-Diabetes richten sich an

- alle Ärzt*innen, die in den von der NVL Typ-2-Diabetes angesprochenen Versorgungsbereichen tätig sind (z. B. Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Diabetologie, Kardiologie, Nephrologie, Geriatrie, Neurologie, Gefäßchirurgie, Ophthalmologie, Physikalische Medizin und Rehabilitation, Psychosomatik, Ernährungsmedizin);
- die nicht-ärztlichen Fachberufe, die in den von einer NVL angesprochenen Versorgungsbereichen als Kooperationspartner der Ärzteschaft tätig sind (z. B. Apotheker*innen, Physiotherapeut*innen, nicht-ärztliche Psychotherapeut*innen, Pflegekräfte, Diabetesberater*innen, Diabetesassistent*innen, Ernährungsberater*innen, Podolog*innen);
- betroffene Patient*innen und ihr persönliches Umfeld (z. B. Eltern, Partner*innen, Kinder sowie weitere An- und Zugehörige) durch die Bereitstellung von speziellen Patientenleitlinien und Gesundheitsinformationen.

Die NVL Typ-2-Diabetes richtet sich weiterhin an

- die Vertragsverantwortlichen von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „Integrierten Versorgungsverbänden“;
- die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien ihrerseits die Grundlage für die NVL bilden können;
- die Kostenträger im Gesundheitssystem;
- die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweisen.

4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Primäre Ansprechpartner*innen bei der Benennung von Leitlinienautor*innen sind die Mitgliedsgesellschaften der AWMF sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Die an der Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes maßgeblich beteiligten Fachgesellschaften wurden durch das ÄZQ angesprochen und um Entsendung von Mandatsträger*innen in die Leitliniengruppe gebeten. Die Nominierung liegt im Verantwortungsbereich der angesprochenen medizinischen, wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Die Leitliniengruppe wurde multidisziplinär zusammengesetzt. Auch die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin (DGAI) war zur Beteiligung an der Leitlinienarbeit eingeladen worden. Aus Kapazitätsgründen war es der Fachgesellschaft leider nicht möglich, einen Vertreter/eine Vertreterin zu benennen.

BÄK und KBV haben zur Begleitung des Aktualisierungsprozesses der NVL Typ-2-Diabetes diskontinuierlich Referent*innen aus den zuständigen Dezernaten in die Sitzungen der Leitliniengruppe als Beobachter*innen entsandt.

In Tabelle 1 werden alle Vertreter*innen der Fachgesellschaften aufgeführt, die an der Erstellung der 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes und dem formalen Konsensusverfahren beteiligt waren.

Tabelle 1: Vertreter*innen der Fachgesellschaften/Organisationen

Fachgesellschaft/ Organisation	Experte/Expertin	Funktion in der Leitliniengruppe	Arbeitsgruppe zur aktuellen Auflage
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Manfred Krüger	Erstbenannter	PEF-Kapitel
	Prof. Dr. Martin Schulz	Stellvertreter	Medikamentöse Therapie
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Prof. Dr. Ulrich Alfons Müller	Erstbenannter Steuergruppe	Medikamentöse Therapie Steuergruppe
	Dr. Andreas Klinge	Stellvertreter	Medikamentöse Therapie
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG)	Prof. Dr. Joachim Dissemund	Erstbenannter	-
	Prof. Dr. Sigrid Karrer	Stellvertreterin	-

Fachgesellschaft/ Organisation	Experte/Expertin	Funktion in der Leitliniengruppe	Arbeitsgruppe zur aktuellen Auflage
Deutsche Diabetes Gesell- schaft e. V. (DDG)	Prof. Dr. Rüdiger Landgraf	Erstbenannter Steuergruppe	Medikamentöse Therapie Steuergruppe
	Prof. Dr. Jens Aberle	Stellvertreter	Medikamentöse Therapie
	Prof. Dr. Andreas Fritsche	Stellvertreter	-
	Prof. Dr. Bernhard Kulzer	Stellvertreter	PEF-Kapitel
	Dr. Ludwig Merker	Stellvertreter	-
	Dr. Stephan Morbach	Stellvertreter	-
	Prof. Dr. Dan Ziegler	Stellvertreter	-
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e. V. (DGPRAC)	Dr. Mojtaba Ghods	Erstbenannter	-
	Prof. Dr. Adrien Daigeler	Stellvertreter	-
Deutsche Gesellschaft für All- gemeinmedizin und Familien- medizin e. V. (DEGAM)	Dr. Til Uebel	Erstbenannter Steuergruppe	Medikamentöse Therapie PEF-Kapitel Steuergruppe
	Sabina Bülders	Stellvertreterin	PEF-Kapitel
	Dr. Günther Egidi	Stellvertreter	Medikamentöse Therapie
	Dr. Kai Florian Mehrländer	Stellvertreter	-
	Dr. Uwe Popert	Stellvertreter	-
	Dr. Gernot Rüter	Stellvertreter	PEF-Kapitel
	Prof. Dr. Heinz Harald Abholz (bis 08/2019)	Steuergruppe	
Deutsche Gesellschaft für An- giologie – Gesellschaft für Ge- fäßmedizin e. V. (DGA)	Dr. Holger Lawall	Erstbenannter	-
Deutsche Gesellschaft für Chi- rurgie e. V. (DGCh)	Prof. Dr. E. Sebastian Debus	Erstbenannter	-
	Dr. Holger Diener	Stellvertreter	-
Deutsche Gesellschaft für Er- nährungsmedizin e. V. (DGEM)	Prof. Dr. Diana Rubin	Erstbenannte	-
Deutsche Gesellschaft für Ge- fäßchirurgie und Gefäßmedi- zin e. V. (DGG)	Prof. Dr. Gerhard Rümenapf	Erstbenannter	-
	Prof. Dr. Martin Storck	Stellvertreter	-
Deutsche Gesellschaft für Geri- atrie e. V. (DGG)	PD Dr. Dr. Univ. Rom Andrej Zeyfang	Erstbenannter	Medikamentöse Therapie
	PD Dr. Anke Bahrmann	Stellvertreterin	Medikamentöse Therapie PEF-Kapitel
Deutsche Gesellschaft für In- nere Medizin e. V. (DGIM)	Prof. Dr. Horst Harald Klein	Erstbenannter	Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Kardi- ologie – Herz- und Kreislauf- forschung e. V. (DGK)	Univ.-Prof. Dr. Nikolaus Marx	Erstbenannter	Medikamentöse Therapie
	Prof. Dr. Michael Lehrke	Stellvertreter	Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Nephro- logie e. V. (DGfN)	Prof. Dr. Peter Rene Mertens	Erstbenannter	Medikamentöse Therapie
	Prof. Dr. Tobias B. Huber	Stellvertreter	Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Neuro- logie e. V. (DGN)	Prof. Dr. Helmar C. Lehmann	Erstbenannter	Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Pfler- gewissenschaft e. V. (DGP)	Prof. Dr. Susanne Grundke	Erstbenannte	Medikamentöse Therapie PEF-Kapitel

Fachgesellschaft/ Organisation	Experte/Expertin	Funktion in der Leitliniengruppe	Arbeitsgruppe zur aktuellen Auflage
Deutsche Gesellschaft für Re- habilitationswissenschaften e. V. (DGRW)	Dr. Peter Hübner	Erstbenannter	PEF-Kapitel
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlaf- medizin e. V. (DGSM)	Dr. Christoph Schöbel	Erstbenannter	-
Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP)	Prof. Dr. Dr. Christine Joisten	Erstbenannte	PEF-Kapitel
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)	Prof. Dr. Ruth Kirschner-Hermanns	Erstbenannte	-
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdau- ungs- und Stoffwechselkrank- heiten e. V. (DGVS)	PD Dr. Jutta Keller	Erstbenannte	-
	Prof. Dr. Peter Layer	Stellvertreter	
Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbe- handlung e.V. (DGfW)	Prof. Dr. Andreas Maier-Hasselmann	Erstbenannter	-
	Prof. Dr. Marion Burckhardt	Stellvertreterin	-
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)	Prof. Dr. Hansjürgen Agostini (seit 05/2020)	Erstbenannter	-
	Prof. Dr. Bernd Bertram	Stellvertreter	
	PD Dr. Klaus Dieter Lemmen	Stellvertreter	-
Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)	Prof. Dr. Jörg Barkhausen	Erstbenannter	-
	Prof. Dr. Michael Uder	Stellvertreter	-
Deutsche Schmerzgesell- schaft e. V.	Jun.-Prof. Dr. Elena Enax-Krumova	Erstbenannte	-
	Prof. Dr. Christoph Maier (bis Anfang 2018)		-
Deutscher Verband für Physi- otherapie (ZVK) e.V.	Andreas Fründ	Erstbenannter	-
	Dipl. Geogr. Reina Tholen	Stellvertreterin	-
Deutsches Kollegium für Psy- chosomatische Medizin und Psychotherapie (DKPM)	Prof. Dr. Frank Petrak	Erstbenannter	PEF-Kapitel
	Univ.-Prof. Dr. Johannes Kruse	Stellvertreter	PEF-Kapitel
Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)	Univ.-Prof. Dr. Johannes Kruse	Erstbenannter	PEF-Kapitel
	Prof. Dr. Frank Petrak	Stellvertreter	PEF-Kapitel
Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)	Prof. Dr. Jost Langhorst	Erstbenannter	-
	Dr. Petra Klose	Stellvertreterin	Medikamentöse Therapie
Verband der Diabetesbera- tungs- und Schulungsberufe in Deutschland e. V. (VDBD)	Doris Schöning, MSc	Erstbenannte Steuergruppe	Medikamentöse Therapie, PEF-Kapitel, Steuergruppe
	Dr. Nicola Haller	Stellvertreterin	-
	PD Dr. Nicolle Müller	Stellvertreterin	-
	Angelika Meier (bis 06/2020)	Stellvertreterin	-
Verband medizinischer Fach- berufe e.V. (VMF)	Monika Rueb	Erstbenannte	-
	Jutta Hartmann	Stellvertreterin	-

Fachgesellschaft/ Organisation	Experte/Expertin	Funktion in der Leitliniengruppe	Arbeitsgruppe zur aktuellen Auflage
Deutscher Verband für Podologie e.V. (ZFD)/	Martina Schmidt (seit 11/2019), ZFD	Erstbenannte	-
	Catrin Räther (bis 11/2019), ZFD		-
Verband Deutscher Podologen e.V. (VDP)	Tatjana Pfersich, VDP	Erstbenannte	-
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe)/ Deutsche Diabetes-Hilfe - Menschen mit Diabetes e. V. (DDH-M)	Jörg Westheide (seit 03/2019)	Erstbenannter	-
	Ümit Sahin (seit 03/2019)	Stellvertreter	PEF-Kapitel
	Juliane Grützmann (bis 02/2019)		
	Dr. Egon Hohenberger (bis 02/2019)		
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe)/ Deutsche Diabetes Föderation e. V. (DDF)	Elke Brückel	Erstbenannte	PEF-Kapitel
	Dr. Albrecht Dapp (seit 11/2020)	Stellvertreter	-
	Almut Suchowskyj (bis 11/2019)		PEF-Kapitel
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe)	Hannelore Loskill	Erstbenannte	-

Erstbenannte/r: Erstbenannte/r Vertreter/in der Fachgesellschaft; Stellvertreter/in: Stellvertreter/in des/der Erstbenannten
PEF-Kapitel: Partizipative Entscheidungsfindung und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen

Tabelle 2: Methodik, Redaktion und Moderation

Redaktion und Moderation		
Dr. Christina Brockamp (seit 11/2018)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung, Methodische Begleitung, Moderation, Redaktion
Dr. Natascha Einhart (bis 09/2018)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung, Methodische Begleitung, Moderation, Redaktion
Peggy Prien	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Protokoll der Konsensuskonferenz
Dr. Susanne Schorr (bis 07/2019)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung, Methodische Begleitung, Moderation, Redaktion
Sabine Schüler	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung
Isabell Vader, MPH (bis 01/2021)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung, Proto- koll der Konsensuskonferenz
Prof. Dr. Dr. Martin Härter	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Leiter des wissenschaftlichen Beirats des ÄZQ
Corinna Schaefer	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Moderation, Methodische Begleitung, Redaktion, Redaktion Patientenmaterialien
Dr. Susanne Blödt, MScPH	Arbeitsgemeinschaft der Wissen- schaftlichen Medizinischen Fachge- sellschaften (AWMF)	Methodische Begleitung
Prof. Dr. Ina Kopp	Arbeitsgemeinschaft der Wissen- schaftlichen Medizinischen Fachge- sellschaften (AWMF)	Moderation, Methodische Begleitung
Dr. Monika Nothacker, MPH	Arbeitsgemeinschaft der Wissen- schaftlichen Medizinischen Fachge- sellschaften (AWMF)	Moderation, Methodische Begleitung

5 Patient*innenbeteiligung

Neben der wissenschaftlichen Evidenz und den ärztlichen Erfahrungen stellen die Erfahrungen und Lösungsvorschläge von Patient*innen(-organisationen) im Hinblick auf die Versorgungssituation bei der betreffenden Erkrankung eine wertvolle Informationsquelle für Leitlinien dar [18]. Vor diesem Hintergrund haben BÄK, KBV und AWMF die konsequente Beteiligung von Patient*innen am NVL-Programm beschlossen. Patient*innen sind regelhaft beteiligt an der NVL-Erstellung, am externen Begutachtungsverfahren und an der Erstellung von Patientenleitlinien (siehe Kapitel 12.1 Materialien und Formate) zur entsprechenden NVL. Die Benennung von Patientenvertreter*innen erfolgt nach einem transparenten, standardisierten Verfahren (siehe Handbuch Patientenbeteiligung [19]) über die Dachverbände der Selbsthilfeorganisationen:

- Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE);
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG);
- Forum chronisch kranker und behinderter Menschen im Paritätischen Gesamtverband.

Die Interessenvertretung der an einem Typ-2-Diabetes erkrankten Menschen übernahmen Elke Brückel, Dr. Albrecht Dapp (seit 11/2020), Juliane Grützmann (bis 02/2019), Dr. Egon Hohenberger (bis 02/2019), Hannelore Loskill, Ümit Sahin (seit 03/2019), Almut Suchowerskyj (bis 11/2019), Jörg Westheide (seit 03/2019) (siehe auch Tabelle 1).

6 Auswahl und Bewertung der Evidenz

6.1 Zusammenfassung der bisherigen NVLs zu Diabetes mellitus und aktuelles Vorgehen

Grundlage der Überarbeitung bildeten die bisherigen sechs separaten NVLs zu Diabetes mellitus [2–7], die als Vorbereitung der Auftaktsitzung zu einer „Urfassung“ zusammengefasst worden waren (siehe auch Kapitel 8 Entwicklung und Konsentierung). Die medikamentöse Therapie und ein generisches Kapitel zur partizipativen Entscheidungsfindung wurden in dieser Sitzung am höchsten priorisiert und zuerst bearbeitet (2. Auflage). Die weiteren Kapitel sollen im Anschluss folgen (kommende Auflagen der NVL Typ-2-Diabetes).

Für die 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes wurde abhängig von der jeweiligen Fragestellung systematisch oder strukturiert nach systematischen Übersichtsarbeiten oder Primärstudien recherchiert. Die jeweilige Evidenzgrundlage wurde kritisch methodisch und klinisch bewertet.

6.1.1 Kapitel 1 Partizipative Entscheidungsfindung und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen

Das Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung begründet sich in erster Linie auf ethischen Prinzipien der Autonomie und Fürsorge. Zusätzlich zu diesen ethischen Prinzipien beruht das Kapitel auf einer selektiven Recherche nach Modellen, die das Konzept der PEF veranschaulichen. Das Unterkapitel zu Kontextfaktoren mit Einfluss auf die Erkrankung beruht auf guter klinischer Praxis, der internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit der WHO [20] und epidemiologischen Daten des Robert Koch-Instituts und der Gesundheitsstudie NAKO (Nationalen Kohorte). Grundlage für den Abschnitt zur Therapieadhärenz bildeten eine selektiv eingebrachte Arbeit von Petrak et al. [21], die Erfahrungen der beteiligten Autor*innen, sowie gute klinische Praxis.

Strukturierte Evidenzrecherche (aggregierte Evidenz)

Zur Wirksamkeit der Partizipativen Entscheidungsfindung in der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes erfolgte eine strukturierte Literaturrecherche nach systematischen Übersichtsarbeiten in der KSR-Datenbank (KSR evidence) und in der Cochrane-Datenbank.

Evidenzbewertung

Die methodische Bewertung der recherchierten Übersichtsarbeiten im Kapitel „Partizipative Entscheidungsfindung und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen“ erfolgte mit dem AMSTAR2-Tool [22]. Bewertet wurden sechzehn Fragen zur methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeit mit den Kategorien „ja“, „partiell ja“, „nein“ oder „nicht anwendbar“. Bewertet wurden die als kritische Domänen bezeichneten Fragen sowie die nicht-

kritischen Domänen nach den vorgeschlagenen Bewertungskategorien „High“, „Moderate“, „Low“ und „Critically low“. Dabei durften für die Kategorie „High“ keine kritische Domäne oder eine nicht-kritische Domäne verletzt sein, für die Kategorie „Moderate“ mehr als eine nicht-kritische Domäne, für die Kategorie „Low“ eine kritische Domäne und für die Kategorie „Critically low“ mehr als eine kritische Domäne. Wird eine systematische Übersichtsarbeit mit „Critically low“ bewertet, führt dies nicht automatisch zum Ausschluss. Gegebenenfalls werden im Einzelfall die nicht erfüllten Kriterien individuell kritisch geprüft.

6.1.2 Kapitel 2 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels

Strukturierte Evidenzrecherche (aggregierte Evidenz)

Zur Aktualisierung erfolgte eine strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten oder HTA-Berichten zum Thema Typ-2-Diabetes in der Cochrane-Datenbank und bei der U.S. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Diese Institutionen wurden auf Grund ihrer evidenzbasierten Vorgehensweise, ihrer hohen Berichtsqualität und ihrer wissenschaftlichen Unabhängigkeit als primäre Quellen systematischer Übersichtsarbeiten ausgewählt. Alle für die NVL inhaltlich relevanten Ergebnisse des Title-/Abstract-Screenings wurden den verschiedenen geplanten Kapiteln zugeordnet. Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte, die für das Kapitel „Medikamentöse Therapie“ inhaltlich relevant waren, wurden anschließend im Volltext-Screening bewertet und extrahiert.

Lag zu einem relevanten Thema lediglich ein Protokoll für einen systematischen Review vor, wurde in der weiteren Bearbeitung geprüft, ob dieser inzwischen veröffentlicht wurde.

Konnte in der Recherche zu einem Themenkomplex keine aktuelle Evidenz identifiziert werden, wurde Evidenz der 1. Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes (Version 4) [2] herangezogen.

Systematische Evidenzrecherche (auf Primärstudienbasis)

Aufgrund der hohen Dynamik und Vielzahl aktueller Veröffentlichungen wurden zu SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA systematische Recherchen in Medline via Pubmed und in der Cochrane-Datenbank auf Primärstudienbasis durchgeführt. Im Laufe der Bearbeitung wurde diese Recherche aktualisiert.

Selektiv recherchierte Arbeiten wurden in Ausnahmen ergänzend für den Hintergrundtext herangezogen, wenn sie aus Sicht der Leitliniengruppe im medizinischen Diskurs von besonderer Bedeutung waren oder auf einzelne praxisrelevante Aspekte (IQWiG Rapid Report zum HbA1c-Zielkorridor) eingingen.

Eine Übersicht der Literatursichtung sowie Evidenztabellen befindet sich im Anhang.

Weitere Quellen

Zur Ergänzung der Evidenz wurden für die Diskussionen in der Arbeitsgruppe Auswertungen von Routinedaten herangezogen. Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) führte eine Auswertung von Arzneiverordnungs- und vertragsärztlichen Abrechnungsdaten des Jahres 2017 durch. Eingeschlossen wurden Patient*innen, die innerhalb eines Kalenderjahres mindestens zweimal die gesicherte Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 erhielten. Anhand der Kodierung wurde zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes differenziert [23]. Daten aus dem DMP-Bericht Nordrhein (2017) wurden genutzt, um Hinweise auf die Zusammensetzung des Patient*innenklientels und die Versorgungssituation in Deutschland zu erhalten [24]. Zur Diskussion der spezifischen Therapieziel-findung für Stoffwechsel und Bluthochdruck wurden Inhalte der S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention der DEGAM [25], die S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter der DDG [26], sowie die NVL Chronische KHK (5. Auflage, 2019) [27] diskutiert.

Für ausgewählte Fragestellungen wurden Veröffentlichungen der European Medicines Agency (EMA), des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gezielt durchsucht (siehe auch Anhang 4.9.2).

Evidenzbewertung

Die methodische Bewertung der recherchierten Übersichtsarbeiten aus der strukturierten Evidenzrecherche erfolgte mit dem AMSTAR-Tool [28]. Bewertet wurden elf Fragen zur methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeit mit den Kategorien ja, nein, nicht anwendbar und nicht beantwortbar. Gezählt wurden die Ja-Antworten. Von den Entwicklern wurde kein Cut-off-Wert für methodisch gute Arbeiten festgelegt.

Die methodische Bewertung der randomisierten kontrollierten Studien erfolgte in Anlehnung an das Cochrane-Risk-of-Bias-Tool, wobei die Domänen „Selection bias“, „Performance bias“, „Detection bias“, „Attrition bias“, „Reporting bias“ sowie „andere Bias-Ursachen“ jeweils mit „high“, „low“ oder „unclear“ bewertet wurden [29].

Endpunktgraduierung

Zunächst wurden auch Studien betrachtet, die ausschließlich intermediäre Endpunkte betrachtet hatten. Nach Diskussion der ersten Rechercheergebnisse, wurden die Screeningkriterien aktualisiert. Relevant für die Evidenzsynthese waren im Verlauf der Diskussion nur noch die Studien, die Endpunkte mit besonders hoher klinischen Relevanz betrachteten. Die Endpunkte „Mortalität“, „kardiovaskuläre Endpunkte“, „renale Endpunkte“ wurden als kritisch eingeschätzt. Die endpunktbezogene Bewertung der inhaltlichen Aussagekraft der Evidenz in Bezug auf die Empfehlung wurde in Anlehnung an das Vorgehen der internationalen GRADE-Arbeitsgruppe in den Arbeitsgruppen diskutiert [30–38]. Für den Fall, dass eine Bewertung nach GRADE bereits durch die Autor*innen der systematischen Übersichtsarbeit erfolgt war, wurde diese übernommen.

Die Datenqualität der als klinisch relevant graduierten Endpunkte wurde nach folgenden Kriterien in Anlehnung an GRADE in den Arbeitsgruppen diskutiert:

- Limitationen der eingeschlossenen Primärstudien;
- Konsistenz/Heterogenität der Ergebnisse;
- Direktheit: die Übertragbarkeit der Aussagen auf die Fragestellung/Empfehlung der NVL Typ-2-Diabetes;
- Präzision: die Fallzahlen, Konfidenzintervalle und die Lage der gepoolten Effektschätzer zum Nullwert;
- Publication bias: die Frage, ob es weitere Literatur gibt, die nicht von den Autor*innen des systematischen Reviews ausgewertet wurde.

Insbesondere bei der Bewertung der Kategorien Konsistenz, Präzision und Direktheit war es wichtig, die klinische Expertise miteinzubeziehen. Die inhaltliche Aussagekraft wurde in den Arbeitsgruppen diskutiert.

7 Formulierung von Empfehlungen

Die Empfehlungsgrade wurden durch die Leitlinienautor*innen im Rahmen eines formalen Konsensverfahrens vergeben (siehe Kapitel 8 Entwicklung und Konsentierung). Dabei wurden die folgenden Kriterien für die klinische Beurteilung vorgegeben [15,16,39]:

- die klinische Relevanz der Studienendpunkte (Outcome), Präzision des Effektschätzers und Effektstärken;
- die Konsistenz der Studienergebnisse;
- die Abwägung von potentielltem Nutzen und Schaden (Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Effekten);
- die Anwendbarkeit der Evidenz auf die Patientenzielgruppen der NVL (Direktheit);
- die Angemessenheit der Vergleichsintervention;
- das Risiko für Publikationsbias;
- die Präferenzen der Patient*innen;
- die Umsetzbarkeit im klinischen Alltag und in verschiedenen Versorgungssettings/Sektoren;
- ethische, rechtliche sowie ökonomische Erwägungen.

Die Graduierung der Empfehlungen im NVL-Verfahren entspricht den in Tabelle 3 dargestellten Symbolen. Zunächst bestimmt die Qualität der Evidenz den Empfehlungsgrad. Eine mittlere Evidenzstärke führt demnach zu einem mittleren Empfehlungsgrad. Aufgrund der oben genannten Kriterien, insbesondere der Relevanz der Endpunkte und Effektstärken für die Patient*innen, kann es jedoch zu einem begründeten Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber dem Evidenzgrad kommen. Die Gründe für ein Auf- oder Abwerten werden im Hintergrundtext dargelegt. Empfehlungen sollten möglichst klar und eindeutig, handlungsorientiert und leicht verständlich formuliert sein. Vereinfacht drücken im Ergebnis die Empfehlungsgrade folgende Gesamteinschätzung aus:

- Bei starken Empfehlungen (soll) sind sich die Leitlinienautor*innen in ihrer Einschätzung sicher. Starke Empfehlungen drücken aus, dass die wünschenswerten Folgen mit hoher Wahrscheinlichkeit mögliche unerwünschte Effekte in Bezug auf für Patient*innen relevante Endpunkte überwiegen.
- Bei abgeschwächten Empfehlungen (sollte) sind sich die Leitlinienautor*innen in ihrer Einschätzung weniger sicher.
- Bei offenen Empfehlungen (kann) sind sich die Leitlinienautor*innen nicht sicher. Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus.

Empfehlungen für Versorgungsabläufe und Entscheidungsprozesse mit verschiedenen Handlungsoptionen werden als klinische Algorithmen dargestellt [40].

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen [15,16]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	Soll	↑↑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	Sollte	↑
0	Offene Empfehlung	Kann	↔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	Sollte nicht	↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	Soll nicht	↓↓

Konnten zu einer Fragestellung keine passenden Studien identifiziert werden, obwohl die Leitliniengruppe die Fragestellung als versorgungsrelevant ansah, wurden Empfehlungen auf Basis eines multidisziplinären Konsenses gemeinsam formuliert und wie evidenzbasierte Empfehlungen formal strukturiert abgestimmt.

8 Entwicklung und Konsentierung

Entwicklung

Die Träger des NVL-Programms haben in der Fachbeiratssitzung NVL am 21.12.2016 beschlossen, die NVLs zum Themenbereich Diabetes wieder in eine Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes zusammenzuführen. Im Februar und März 2017 wurde durch das ÄZQ ein erstes Konzept erstellt. Die Diskussion und weitere Planung erfolgte in einer Präsenzsitzung der Steuergruppe Diabetes (DEGAM, DDG, BAG-Selbsthilfe, AkdÄ, VBDB) im April 2017. Die Benennung der Expert*innen begann im Mai 2017. Zwischen Mai und November 2017 wurde aus den zuvor bestehenden NVLs zu Diabetes eine „Urfassung“ erstellt. In 3 Kommentierungsrunden im schriftlichen Umlaufverfahren, 2 Telefonkonferenzen und Rücksprachen mit den Fachgesellschaften der Steuergruppe wurden Themen bzw. Schlüsselfragen gesammelt und kategorisiert. Diese Fassung konnte im Dezember 2017 als „finale“ Urfassung an die Leitliniengruppe verschickt werden. In der Auftaktsitzung am 10. Januar 2018 wurden die Schlüsselfragen und Themen priorisiert und Arbeitsgruppen eingeteilt.

Folgende zu überarbeitende Themenkomplexe wurden in der nachfolgenden Reihenfolge priorisiert:

1. Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels
2. Kardiovaskuläre und renale Erkrankungen und medikamentöse Therapie makrovaskulärer und renaler Risikofaktoren
3. Generisches Kapitel: Partizipative Entscheidungsfindung, Motivation, soziale Teilhabe
4. Diagnostik
5. Neuropathie und Diabetischer Fuß
6. Nicht-medikamentöse Therapie (insbesondere Bewegung und Ernährung)

Weitere noch ausstehende Themenbereiche (z. B. Versorgungskoordination, Komorbiditäten, Notfälle) werden im Anschluss an die Veröffentlichung der 2. Auflage bearbeitet. Eine Übersicht ausstehender Themen ist in der NVL Typ-2-Diabetes (2. Auflage) zu finden.

Für die 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes wurden zwischen Februar 2018 und April 2020 die Kapitel „Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels“ und „Partizipative Entscheidungsfindung und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen“ erarbeitet. Aufgrund großer thematischer Überschneidungen wurden die Punkte 1 und 2 der priorisierten Reihenfolge zusammen in einer Arbeitsgruppe bearbeitet. Das Kapitel „Partizipative Entscheidungsfindung, Motivation und soziale Teilhabe“ wurde im Laufe der Bearbeitung in „Partizipative Entscheidungsfindung und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen“ umbenannt. Parallel waren Arbeiten an dem Kapitel „Diagnostik“ begonnen worden. Im Verlauf wurde beschlossen, zunächst die beiden erstgenannten Kapitel fertig zu stellen und die Bearbeitung des „Diagnostik“-Kapitels zurückzustellen.

Nach der Durchführung der strukturierten und systematischen Recherchen (siehe Kapitel 6 Auswahl und Bewertung der Evidenz) wurde die identifizierte Evidenz bewertet und in den Arbeitsgruppen diskutiert.

Die Empfehlungen, sowie die meisten Tabellen und Abbildungen der NVL wurden in mehreren Telefonkonferenzen und Präsenztreffen der Arbeitsgruppen (siehe Tabelle 4) diskutiert und erarbeitet und in der Konsensuskonferenz am 18. November 2019 formal konsentiert. Die im Anschluss noch zu bearbeitenden Abbildungen, Tabellen und Empfehlungen wurden in einer elektronischen Abstimmung in der Gesamtgruppe abgestimmt. Die Hintergrundtexte zu den Kapiteln sind formal und im Aufbau nach NVL-Vorgaben weitgehend vereinheitlicht und haben empfehlungs begründenden Charakter. Sie wurden der Gesamtgruppe zur Kommentierung zur Verfügung gestellt.

Tabelle 4: Verfahren der Arbeitsgruppen, 2. Auflage

Arbeitsgruppe	Diskussion der Abbildungen, Algorithmen, Tabellen, Empfehlungen und Hintergrundtexte
Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels	1 Vorbesprechung (Steuergruppe) 8 Telefonkonferenzen (Arbeitsgruppe) 1 Präsenztreffen (Kleingruppe „Algorithmus“) 2 Telefonkonferenzen (Kleingruppen „Insulintherapie“)
Partizipative Entscheidungsfindung und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen	5 Telefonkonferenzen

Konsentierung

Die Empfehlungen und Abbildungen wurden in der Konsensuskonferenz (18.11.2019) oder in einem formalisierten, schriftlichen Abstimmungsverfahren unter Anwendung der Delphi-Technik formal konsentiert. An den Abstimmungsprozessen nahmen die benannten Vertreter*innen der an der Erstellung der NVL beteiligten Fachgesellschaften teil. Jeder Fachgesellschaft/Organisation stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zur Verfügung. Der Deutsche Verband für Podologie (ZFD) und der Verband Deutscher Podologen (VDP) hatten zusammen eine Stimme. Durch Patientenvertreter*innen konnten drei Stimmen vergeben werden (jeweils eine Stimme: BAG Selbsthilfe/Deutsche Diabetes-Hilfe – Menschen mit Diabetes e. V.; BAG Selbsthilfe/Deutsche Diabetes Föderation e. V. und Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe)).

Bei der Konsensuskonferenz wurden die Empfehlungen mit Hilfe eines nominalen Gruppenprozesses [15,16,41–43] von Frau Dr. Nothacker (AWMF) und Frau Schaefer (ÄZQ) moderiert. Enthaltungen aufgrund eines Interessenkonfliktes sind im Anhang 1.3 und im Anhang 1.4 dokumentiert. Der Ablauf gestaltete sich wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Inhalte;
- Gelegenheit zu Rückfragen zum methodischen Vorgehen/inhaltlichen Verständnis;
- Notiz von Stellungnahmen (jede Teilnehmerin/jeder Teilnehmer für sich);
- Registrierung der Stellungnahmen im Einzel-/Umlaufverfahren;
- Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge;
- Abstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen.

Wenn notwendig:

- Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens;
- Debattieren und Diskutieren;
- endgültige Abstimmung.

Nach der Konsensuskonferenz wurde eine schriftliche Abstimmung notwendig. Sie erfolgte nach der Konsensuskonferenz, da die Entwürfe zur Insulintherapie und zum therapeutische Umgang mit Non-Adhärenz auf Seite der Behandelnden erst nach der Konferenz in den Arbeitsgruppen diskutiert und fertiggestellt werden konnten.

Das elektronisch basierte, formalisierte, schriftliche Abstimmungsverfahren unter Anwendung der Delphi-Technik wurde wie folgt durchgeführt:

- Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen, der Evidenz und der entsprechenden Rationalen in einer schriftlichen Umfrage;
- schriftliche Abstimmung der Empfehlungen mit der Möglichkeit, Alternativvorschläge einzubringen.

Mit den oben beschriebenen Vorgehensweisen wurde zu allen Empfehlungen und Algorithmen ein Konsens erreicht. Eine erneute Abstimmung einzelner Inhalte war daher nicht notwendig. Gemäß dem Methodenreport NVL [17] stehen den Mitgliedern der Leitliniengruppe bei Nichterreichen eines Konsenses verschiedene Optionen, wie z. B. das Einbringen eines Sondervotums auf Basis des AWMF-Regelwerks zur Verfügung [15,16].

Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke

Klassifikation der Konsensstärke	
starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer*innen
Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer*innen
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer*innen
kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer*innen

Alle Texte, Tabellen, Abbildungen und Patientenblätter wurden während der Erstellung der Leitlinie in der Leitliniengruppe abgestimmt. Die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen haben der Veröffentlichung der NVL zugestimmt und werden im Impressum als Mitherausgeber aufgeführt.

9 Externe Begutachtung

Nach Fertigstellung der inhaltlichen Arbeiten an der 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes wurde die Konsultationsfassung auf der Internetseite des NVL-Programms (www.leitlinien.de) öffentlich zugänglich für sechs Wochen (vom 16.07.2020 bis 27.08.2020) zur Kommentierung bereitgestellt. Der Beginn dieses externen Begutachtungsverfahrens wurde auf den Internetseiten des ÄZQ und über eine Pressemitteilung an Presseverteiler bekannt gegeben.

Eingehende Kommentare wurden durch das ÄZQ gesammelt, aufbereitet und an die Leitliniengruppe weitergeleitet. In einer Telefonkonferenz am 10.11.2021 und im schriftlichen Umlauf wurden die eingegangenen Kommentare diskutiert und daraus resultierende Änderungen beraten. Inhaltliche Änderungen an den Empfehlungen ergaben sich nicht. Eingegangene Kommentare und entsprechende Beschlüsse mit ihren jeweiligen Begründungen sind im Anhang zu finden. Literatur, die daraufhin ergänzend in die Leitlinie aufgenommen wurde, ist bei der Recherchestrategie bzw. in den Evidenztabelle der jeweiligen Kapitel zu finden.

10 Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Erstellung der NVL Typ-2-Diabetes erfolgt in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern des NVL-Programms. Diese finanzieren die Koordination und methodische Unterstützung der Entwicklung der NVL. Die im Rahmen der Treffen anfallenden Reisekosten werden von den beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen getragen, die Leitlinienautor*innen arbeiten ehrenamtlich und ohne Honorar.

Bei der Erstellung der NVL Typ-2-Diabetes kommen folgende schützende Faktoren zur Anwendung, die den Einfluss möglicher Interessenkonflikte reduzieren:

- unabhängige Koordination der Leitlinie (ÄZQ);
- unabhängige Moderation (AWMF, ÄZQ);
- unabhängige Leitung von Arbeitsgruppen (ÄZQ);
- Evidenzaufbereitung durch Methodiker (ÄZQ);
- Diskussion der Interessenerklärung und des Umgangs mit Interessenkonflikten in der Auftaktsitzung und Konsensuskonferenz;
- multidisziplinäre Leitliniengruppe, bei Abstimmungen hat jede Fachgesellschaft/Organisation eine Stimme;
- strukturierter Konsensprozess;
- festgeschriebene Leitlinienmethodik (von der Evidenz zur Empfehlung bzw. ein strukturiertes Vorgehen bei rein konsensbasierten Empfehlungen).

Umgang mit Interessenkonflikten

Die Mitglieder der Leitliniengruppe haben etwaige Interessen im Zusammenhang mit der Erstellung der NVL Typ-2-Diabetes zu Beginn schriftlich erklärt und vor der Konsensuskonferenz aktualisiert (Formular siehe Anhang 1.1). Diese sind im Anhang 1.2 tabellarisch zusammengefasst. Die vollständigen Erklärungen sind im ÄZQ hinterlegt. Interessenkonflikte (IK) wurden im Rahmen der Diskussion der Leitliniengruppe sowohl in der Auftaktsitzung als auch in der Konsensuskonferenz offen thematisiert. Dabei fand die von der AWMF empfohlene Vorgehensweise zum Umgang mit Interessenkonflikten Anwendung [15,16,44]. Vor der Konsensuskonferenz wurden die IK von einem Gremium bewertet (CS/ÄZQ und MN/AWMF). Den Teilnehmenden der Konsensuskonferenz lagen während der Konferenz Listen vor, auf denen vermerkt war, wie die Interessenkonflikte der einzelnen Teilnehmer*innen durch AWMF und ÄZQ bewertet wurden, siehe auch Anhang 1.3. Ausschlüsse aus der Leitliniengruppe wurden als nicht erforderlich angesehen.

Hatte eine Expertin/ein Experte im aktuellen oder in einem der drei vorausgegangenen Jahre Honorare von der Industrie für Vorträge, Berater- oder Gutachtertätigkeit oder Forschungsvorhaben angegeben, wurde der Interessenkonflikt als „moderat“ eingeschätzt. Für diese Fälle wurden Enthaltungen beschlossen, unabhängig davon, ob der angegebene IK einen thematischen Bezug zur jeweils abzustimmenden Empfehlung hatte. Enthaltungen bei empfehlungsrelevanten Interessenkonflikten bei nicht-finanziellen Kategorien wurden nahegelegt. Wenn bezahlte Vortragstätigkeit einen geringen Finanzrahmen von 1 000 € insgesamt nicht überschreitet und keine weiteren finanziellen Verbindungen vorlagen, wurde dies als geringer IK bewertet. In diesem Falle wurden gemäß AWMF-Regel Enthaltungen nicht als erforderlich angesehen.

Waren Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten vorgesehen, wurden verblindete Doppelabstimmungen durchgeführt: Zunächst stimmten alle Expert*innen ab, ohne sich zu enthalten. In einem zweiten Schritt war geplant, dass die Expert*innen mit IK sich enthalten sollten. Da in allen Fällen bereits die erste Abstimmung eine Zustimmung von 100% erbrachte, wurde von der zweiten Abstimmung abgesehen, da hier eine Änderung des Ergebnisses durch Enthaltung nicht möglich war (siehe auch Anhang 1.3 und Anhang 1.4).

11 Gültigkeit und Aktualisierung

Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Die 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes wurde am 25. März 2021 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet. Die Gültigkeit der NVL ist in der aktuellen Fassung der Leitlinie festgelegt. Eine fünfjährige Überarbeitung und Herausgabe – gemessen ab dem Zeitraum der schriftlichen Publikation – wird angestrebt.

Verantwortlichkeit für die Aktualisierung

Für die Aktualisierung ist die NVL-Redaktion im ÄZQ verantwortlich. Im Falle neuer relevanter Erkenntnisse, welche die Überarbeitung der NVL erforderlich machen, erfolgt eine kurzfristige Aktualisierung und Information der Öffentlichkeit über die Internetseite des Programms für Nationale Versorgungs Leitlinien (www.leitlinien.de/diabetes) und die Internetseite des Leitlinienregisters der AWMF (www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-001.html).

Änderungsprotokoll

Notwendige Korrekturen, Änderungen oder redaktionelle Überarbeitungen an den konsentierten und im Internet veröffentlichten Texten werden im Impressum der Langfassung protokolliert. Um Änderungen transparent und nachvollziehbar zu machen, stehen im Archiv auf der Internetseite alle Versionen der NVL zur Verfügung: www.leitlinien.de/nvl/diabetes/archiv.

12 Anwendung und Verbreitung

12.1 Materialien und Formate

Langfassung

Die Langfassung wird als Druckversion (PDF-Format) herausgegeben und kann auf den Internetseiten des NVL-Programms kostenlos heruntergeladen werden. Zusätzlich steht sie dort auch im html-Format zur Verfügung. Hierdurch ist die NVL auf mobilen Endgeräten sehr gut lesbar. Die Empfehlungen werden als Übersicht dargestellt, so dass der Nutzer von der Empfehlung zum Hintergrundtext und weiter zur Evidenz navigieren kann.

Kurzfassung

Die Kurzfassung besteht aus den Empfehlungen, wichtigen Tabellen und den Algorithmen der Langfassung. Nach der Veröffentlichung der Langfassung wird sie redaktionell im ÄZQ erstellt und ist als Druckversion auf den Internetseiten des NVL-Programms frei verfügbar.

Flyer und Foliensatz

Zur besseren Verbreitung und Information von Ärzt*innen und Ärzten wird ein DIN-A5-Flyer mit den wichtigsten Änderungen und Kernbotschaften der NVL erstellt. Der Flyer kann kostengünstig in großem Umfang gedruckt und z. B. bei Kongressen oder Aktionstagen der Fachgesellschaften verteilt werden. Ergänzend wird ein Foliensatz erstellt. Dieser kann für Vorträge und Präsentationen der Leitlinienautor*innen auf Kongressen und/oder Veranstaltungen adaptiert und genutzt bzw. kostenlos von den Internetseiten heruntergeladen werden.

Patientenblätter

Zur Implementierung der Empfehlungen der NVL bei spezifischen Entscheidungs- oder Informationssituationen werden Patientenblätter erstellt. Diese sollen behandelnde Ärztinnen/Ärzte bei der Beratung der Patient*innen unterstützen und zur gemeinsamen Entscheidungsfindung (Shared Decision Making, SDM) beitragen.

Themen für spezifische Entscheidungs- oder Informationssituationen wurden während des gesamten Leitlinienprozesses gesammelt. Dabei wurden folgende Kriterien (modifiziert nach GKE-Manual der AWMF [45]) angewendet:

- Hinweise auf ein Versorgungsproblem;
- Umsetzbarkeit in der Praxis, Möglichkeit der Beeinflussung in der Praxis;
- geringes Risiko für Fehlsteuerung;
- erhöhter Kommunikationsbedarf mit Patient*innen.

Zu diesen Themen wurden passende Patientenblätter gemäß den Anforderungen der „Guten Praxis Gesundheitsinformation“ [46] entwickelt. Die Patientenblätter wurden mit der Leitliniengruppe abgestimmt und werden als integrierender Bestandteil der NVL Typ-2-Diabetes veröffentlicht. Evidenzgrundlage ist die Evidenzaufbereitung der NVL Typ-2-Diabetes (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Evidenzgrundlage der Patientenblätter

Empfehlungs-, Abbildungs- und Tabellen-Nummern beziehen sich auf die Teilpublikation der Langfassung der NVL Typ-2-Diabetes, 2. Auflage [8].

Wie soll der Blutzucker eingestellt sein?	
<ul style="list-style-type: none">• Empfehlung 2-8• Abbildung 8: HbA1c-Zielkorridor	Literatur [47]
Welche Medikamente gibt es?	
<ul style="list-style-type: none">• Abbildung 6: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes• Tabelle 8	Literatur [48–64]

Medikamente: Wann helfen Gliflozine oder Glutide?

- Abbildung 6: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes
- Empfehlung 2-3

Literatur

[52–64]

Daten aus clinicaltrials.gov

Patientenleitlinie

Im Anschluss an die Veröffentlichung der Langfassung wird die Patientenleitlinie Typ-2-Diabetes aktualisiert. Die Patientenleitlinie übersetzt die ärztliche Leitlinie in eine allgemeinverständliche Sprache und stellt umfassend alles Wesentliche zum Krankheitsbild Typ-2-Diabetes dar. Die Patientenleitlinie wird vom ÄZQ mit dem Patientenvertreter*innen und Mitgliedern der Leitliniengruppe gemäß einer festgeschriebenen Methodik (siehe www.patienten-information.de/medien/methodik/erstellung-pll-mr-nvl-ol-2auf1-vers1.pdf) erstellt und auf den Seiten des ÄZQ veröffentlicht (www.leitlinien.de/diabetes bzw. www.patienten-information.de/themen/diabetes).

Kurzinformationen

Im Anschluss an die Veröffentlichung der Langfassung wird die Kurzinformation für Patient*innen aktualisiert. In der Kurzinformation werden die wichtigsten Informationen zum Krankheitsbild übersichtlich auf zwei DIN-A4-Seiten zusammengefasst. Die Kurzinformationen werden im ÄZQ nach einer festgeschriebenen Methodik (siehe www.patienten-information.de/medien/methodik/aezq-kip-patienten-methodik-auf13.pdf) erstellt und in den Sprachen Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch, Russisch, Türkisch und Arabisch herausgegeben (www.leitlinien.de/diabetes bzw. www.patienten-information.de/themen/diabetes) sowie in leichter Sprache für Menschen mit Leseschwierigkeiten (www.patienten-information.de/leichte-sprache).

12.2 Implementierung und Öffentlichkeitsarbeit

Zur Verbreitung und Implementierung gibt es folgende Maßnahmen:

- Verbreitung über die Publikationsorgane und Kongressveranstaltungen der kooperierenden Fachgesellschaften und Organisationen (z. B. Verteilung der Flyer bei Kongressen);
- Informationen an Einrichtungen der gemeinsamen Selbstverwaltung und an Berufsorganisationen;
- Integration der NVL-Inhalte in bestehende Qualitätsmanagementsysteme, z. B. QEP® (www.kbv.de/qep) oder KTQ® (www.ktq.de);
- Unterstützung der Verbreitung der Patientenleitlinie durch die Patient*innenorganisationen (www.patienten-information.de/ueber-uns/wie-wir-arbeiten#zusammenarbeit).

13 Evaluation

Eine Evaluation der NVL soll im Hinblick auf die Ziele des NVL-Programms erfolgen:

- Verbreitung von evidenzbasierten und formal konsentierten ärztlichen Empfehlungen zu versorgungsbereichsübergreifenden Vorgehensweisen für spezielle Erkrankungen;
- Verbreitung von NVL-basierten Qualitätsindikatoren, Patientenleitlinien und weiteren Patientenmaterialien;
- möglichst flächendeckende Implementierung der NVL-Empfehlungen;
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen durch insbesondere strukturierte Behandlungsprogramme (DMP) sowie durch Verträge zur Integrierten Versorgung (IV);
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vertreter*innen der Fachgesellschaften/Organisationen.....	6
Tabelle 2: Methodik, Redaktion und Moderation.....	9
Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen [15,16].....	13
Tabelle 4: Verfahren der Arbeitsgruppen, 2. Auflage.....	14
Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke.....	15
Tabelle 6: Evidenzgrundlage der Patientenblätter.....	17

ergänzt durch Leitlinienreport, Version 3.0

Anhang

Anhang 1 Darstellung von Interessenkonflikten

Anhang 1.1 Formular zur Darlegung von Interessen



Erklärung von Interessen

NVL Typ-2-Diabetes

zu Händen

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Vorbemerkung

Die Erklärung von Interessen durch alle Mitglieder der Leitliniengruppe ist Voraussetzung für die Mitarbeit an einer NVL. Die Erklärung wird zu Beginn der Arbeit an der Leitlinie abgegeben und ggf. vor der Konsensfindung erneuert. In der Erklärung sollen alle Interessen aufgeführt werden - unabhängig davon, ob der/die Erklärende selbst darin einen thematischen Bezug zur Leitlinie oder einen Interessenkonflikt sieht. Die Erklärung betrifft das laufende Jahr und die drei Kalenderjahre davor. Die Leitliniengruppe diskutiert die abgegebenen Erklärungen dahingehend, bei welchen Fragestellungen der Leitlinie das professionelle Urteilsvermögen eines Mitglieds durch sekundäre Interessen beeinflusst sein könnte. Die Leitliniengruppe bewertet die erklärten Interessen und vereinbart Vorgehensweisen für den Umgang mit Interessenkonflikten.

Die Originale der Erklärungen verbleiben im ÄZQ. Die Inhalte der Erklärungen werden im Leitlinienreport veröffentlicht. Ergänzend werden die Ergebnisse der Diskussion in der Leitliniengruppe zum Umgang mit Interessenkonflikten dargelegt.

Informationen zur Datenerhebung gemäß Artikel 13 DSGVO

Das ÄZQ erhebt Ihre Daten zum Zweck des o.g. Leitlinienvorhabens sowie zur Erfüllung des Methodenreports des NVL-Programms und des AWMF-Regelwerks. Die Datenerhebung und Datenverarbeitung sind für die Durchführung des Leitlinienvorhabens erforderlich und beruhen auf Artikel 6 Abs. 1 b) DSGVO. Eine Weitergabe der Daten an Dritte findet nur zum Zweck der Erfüllung des Methodenreports des NVL-Programms bzw. des AWMF-Regelwerks statt. Die Daten werden gelöscht, sobald sie für den Zweck ihrer Verarbeitung nicht mehr erforderlich sind. Sie sind berechtigt, Auskunft über im Rahmen des Leitlinienvorhabens über Sie gespeicherten Daten zu beantragen sowie bei Unrichtigkeit der Daten die Berichtigung oder bei unzulässiger Datenspeicherung die Löschung der Daten zu fordern.



NVL Typ-2-Diabetes
Erklärung von Interessen



Name/Anschrift (Stempel)	
-------------------------------------	--

1 Direkte finanzielle Interessen

Haben Sie oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor Zuwendungen erhalten von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), industriellen Interessenverbänden, kommerziell orientierten Auftragsinstituten, Versicherungen/ Versicherungsträgern oder von öffentlichen Geldgebern (z. B. Ministerien), Körperschaften/Einrichtungen der Selbstverwaltung, Stiftungen, oder anderen Geldgebern?

Angaben zu den direkten finanziellen Interessen der Institution, für die Sie tätig sind, sind nur dann erforderlich, falls Sie persönlich verantwortlich für die Verwendung der Zuwendung sind.

Machen Sie bitte in folgender Tabelle zu allen zutreffenden Aspekten konkrete Angaben.

Art der Beziehung/ Tätigkeit	Name des Kooperationspartners	Zeitraum der Beziehung/Tätigkeit (MM.JJ-MM.JJ)	Themenbezug zur Leitlinie, z. B. Arzneimittel, Technologie etc.	Art der Zuwendung (Honorar, Drittmittel, geldwerte Vorteile , Verkaufslizenz)	Empfänger (persönlich/ institutionell)
Berater-/ Gutachter-tätigkeit					

* geldwerte Vorteile sind z. B. Personal- oder Sachmittel; Reisekosten, Teilnahmegebühren, Bewirtung im Rahmen von Veranstaltungen

© ÄZQ 2017

2

NVL Typ-2-Diabetes
Erklärung von Interessen



Art der Beziehung/ Tätigkeit	Name des Kooperationspartners	Zeitraum der Beziehung/Tätigkeit (MM.JJ-MM.JJ)	Themenbezug zur Leitlinie, z. B. Arzneimittel, Technologie etc.	Art der Zuwendung (Honorar, Drittmittel, geldwerte Vorteile , Verkaufslizenz)	Empfänger (persönlich/ institutionell)
Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)					
Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit					
Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien					
Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)					

* Angaben zu Mischfonds sind nicht erforderlich

© ÄZQ 2017

3

NVL Typ-2-Diabetes
Erklärung von Interessen



2 Indirekte Interessen

Hier werden persönliche Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen, „intellektuelle“, akademische und wissenschaftliche Interessen oder Standpunkte sowie Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten/Einkommensquellen erfasst (innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor). Hierunter fallen auch solche, die indirekt mit finanziellen Interessen verbunden sein können.

- Sind oder waren Sie in Wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbänden, Institutionen der Selbstverwaltung, Patientenselbsthilfegruppen, Verbrauchervertretungen oder anderen Verbänden aktiv? Wenn ja, in welcher Funktion?
- Können Sie Schwerpunkte Ihrer wissenschaftlichen und /oder klinischen Tätigkeiten benennen? Fühlen Sie sich bestimmten „Schulen“ zugehörig?
- Waren Sie an der inhaltlichen Gestaltung von Fortbildungen federführend beteiligt?
- Haben Sie enge persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft?

Machen Sie bitte in folgender Tabelle zu allen zutreffenden Aspekten konkrete Angaben.

Art der Beziehung/ Tätigkeit	Namen/Schwerpunkte (bitte konkret benennen)	Zeitraum der Beziehung/Tätigkeit (MM.JJ-MM.JJ)	Themenbezug zur Leitlinie (Ja/Nein)
Mitgliedschaft/Funktion in Interessenverbänden			
Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen			

© ÄZQ 2017

4

NVL Typ-2-Diabetes
Erklärung von Interessen



Art der Beziehung/ Tätigkeit	Namen/Schwerpunkte (bitte konkret benennen)	Zeitraum der Beziehung/Tätigkeit (MM.JJ-MM.JJ)	Themenbezug zur Leitlinie (Ja/Nein)
Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten			
Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten			
Enge persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft			

3 Sonstige Interessen

Sehen Sie andere Aspekte oder Umstände, die von Dritten als einschränkend in Bezug auf Ihre Objektivität oder Unabhängigkeit wahrgenommen werden könnten?	
---	--

© ÄZQ 2017

5

NVL Typ-2-Diabetes
Erklärung von Interessen



4 Arbeitgeber/Funktion

	Arbeitgeber/Institution	Position/Funktion in der Institution
Gegenwärtig		
Frühere Arbeitgeber im Zeitraum der Erklärung		

Ich erkläre hiermit nach bestem Wissen und Gewissen, dass ich alle mir derzeit bekannten Umstände aufgeführt habe, die gegebenenfalls zu einem persönlichen Interessenkonflikt bei der Erstellung der Leitlinie führen können. Ich bin darüber informiert, dass alle Angaben im Leitlinienreport der NVL veröffentlicht werden.

Datum _____

Unterschrift _____

ergänzt durch Leitlinien

Anhang 1.2 Übersicht Interessenkonflikterklärungen

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
	Berater-/Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümergeisteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/Funktion in Interessenverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Enge persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Sehen Sie andere Aspekte oder Umstände, die von Dritten als einschränkend in Bezug auf Ihre Objektivität oder Unabhängigkeit wahrgenommen werden könnten?	Gegenwärtiger Arbeitgeber und Funktion	Frühere Arbeitgeber und Funktion (im Zeitraum der Erklärung)
Aberle, PD Dr. med. Jens	Themenbezug zur Leitlinie (Arzneimittel): - Boehringer Ingelheim; 2017; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie (Arzneimittel): - Astra Zeneca; 2017; persönlich - Novo Nordisk; 2017; persönlich - Lilly Deutschland; 2017; persönlich Themenbezug zur Leitlinie (Diabetes Technologie):	Themenbezug zur Leitlinie (Arzneimittel): - Boehringer Ingelheim; 2017; persönlich - Astra Zeneca; 2017; persönlich - Novo Nordisk; 2017; persönlich - Lilly Deutschland; 2017; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie (Arzneimittel): - Astra Zeneca; 2018-2019 ; institutionell	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Diabetes Gesellschaft; ong Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie; ong - Deutsche Adipositas Gesellschaft; ong - Hamburger Gesellschaft für Diabetes;	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Metabolische Chirurgie - Therapie des Typ 2 Diabetes - Therapie der Adipositas	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Endokrinologie	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Präsident der Herbsttagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft 2018 - Kursleiter "Klinische Diabetologie" der Deutschen Diabetes Gesellschaft 2018	keine	keine	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf; Leitender Arzt der Sektion Endokrinologie und Diabetologie	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
		- Abbott; 2017; persönlich											
Abholz, Prof. Dr. med. Heinz Harald (bis 09/2019, Stand 09/2017)	keine	keine	keine	keine	keine	DEGAM "Alterspräsident"	Viele	Hausarzt	keine	keine	keine	selbstständig	Universität Düsseldorf bis 2011; Direktor
Agostini, Prof. Dr. med. Hansjürgen	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: AMD, DMÖ; Novartis, fortlaufend, Drittmittel; institutionell - Thema: AMD, DMÖ; Roche, fortlaufend, Drittmittel; institutionell - Thema: AMD, DMÖ; Allergan, fortlaufend, Drittmittel; institutionell	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: AMD, DMÖ; Novartis, fortlaufend, Drittmittel; institutionell - Thema: AMD, DMÖ; Roche, fortlaufend, Drittmittel; institutionell - Thema: AMD, DMÖ; Allergan, fortlaufend, Drittmittel; institutionell	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: AMD, DMÖ; Novartis, fortlaufend, Drittmittel; institutionell - Thema: AMD, DMÖ; Roche, fortlaufend, Drittmittel; institutionell	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: AMD, DMÖ, Venenastverschluss; Novartis, fortlaufend, Drittmittel; institutionell - Thema: AMD, DMÖ, Venenastverschluss; Roche, fortlaufend, Drittmittel; institutionell - Thema: AMD, DMÖ, Venenastverschluss; Allergan, fortlaufend, Drittmittel; institutionell	keine	Themenbezug zur Leitlinie: Ret. Gesellschaft, BVA, BDOC, DOG; fortlaufend.	Themenbezug zur Leitlinie: Diabetes, AMD, retinale Gefäßbiologie, fortlaufend	Themenbezug zur Leitlinie: Netzhaut, fortlaufend	Themenbezug zur Leitlinie: E-Learning DOG, fortlaufend	keine	keine	Klinik für Augenkunde des Universitätsklinikums Freiburg, Leitender Oberarzt	keine

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
Bahrmann, PD Dr. med. Anke	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Diabetesgesellschaft; seit 2014; Strukturprozesse; Honorar; persönlich	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Vorträge für Novartis, Lilly, MSD, Baier, Pfizer; 2014-2017; Geriatrie; Honorar; persönlich und Drittmittel; institutionell	Themenbezug zur Leitlinie: - Robert Bosch Stiftung; Validierung geriatrischer Assessments nach Landesgeriatriekonzept Baden Württemberg; Stipendium für meinen Doktoranden, keine eigenen Bezüge; - Netzwerk Altersmedizin Heidelberg seit 2016	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Diabetesgesellschaft; 2014-2017 - Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie; 2016-2017 Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Wissenschaftsforum Geriatrie; 2014-2017 - Ärztekammer Nordbaden; seit 2014	Themenbezug zur Leitlinie: - Diabetes, Geriatrie, Schulung, Pflegeheim, Kardiologie/Notaufnahme, verbesserte Risikokostenfinanzierung der Patienten	Themenbezug zur Leitlinie: - Innere Medizin Kardiologie, Geriatrie, Diabetologie; durchgehend	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - jährliche Beteiligung des Crashkurs Facharzt Geriatrie; durchgehend	keine	nein	Medizinische Klinik 3 des Uniklinikums Heidelberg; OA für klinische Geriatrie	keine
Barkhausen, Prof. Dr. med. Jörg	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie (Kontrastmittel): - Bayer Healthcare; 2014-2017; persönlich kein Themenbezug zur Leitlinie: - Bayer; 2014-2017;	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Siemens; 2017; institutionell.- Bayer; 2014-2017; institutionell.	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Universität zu Lübeck (UKSH); Klinikdirektor	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			persönlich.- Siemens; 2014-2016; persönlich- Bracco; 2014-2017; institutionell										
Bertram, Prof. Dr. med. Bernd	keine (außer den unter indirekten Interessen genannten, siehe unten)	keine	keine (außer den unter indirekten Interessen genannten, siehe unten)	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.; 1.Vorsitzender; vor 2013 bis jetzt. - Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft; Mitglied des Gesamtpräsidiums; vor 2013 bis jetzt - Deutsche Retinologische Gesellschaft; Mitglied; vor 2013 bis jetzt - Leitlinien- und Makulakommission von DOG und BVA;	Themenbezug zur Leitlinie: - Diabetische Retinopathie, Versorgungsforschung; u.a. Mitarbeit bei der NVL diabetische Retinopathie; vor 2013 bis jetzt. Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Versorgungsforschung zu anderen Themen; vor 2013 bis jetzt.	Themenbezug zur Leitlinie: - nicht-operative Augenarztpraxis mit Schwerpunkt Retina; vor 2013 bis jetzt.	Themenbezug zur Leitlinie: - Augenärztliche Akademie Deutschlands; vor 2013 bis jetzt.	keine	keine	Augenarztpraxisgemeinschaft Bertram/Helg, Aachen; Vertragsarzt	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
						Sprecher; vor 2013 bis jetzt. kein Themenbezug zur Leitlinie: - Vorstand und Kammerversammlung der Ärztekammer Nordrhein; Mitglied; vor 2013 bis jetzt. - Vertreterversammlung der KV Nordrhein; Mitglied; vor 2013 bis jetzt.							
Blödt, Dr. Susanne, MScPH	keine	keine	Kein Themenbezug zur Leitlinie: – Epidemiologie + Prävention, CIEE-Non-profit organization, 2018	keine	keine	keine	Kein Themenbezug zur Leitlinie: Patientenperspektive Onkologie, Leitlinien, bis heute	keine	keine	keine	Freiberufliche Tätigkeit: 1) Qualitative Inhaltsanalyse und Editing Medizinische Hochschule Brandenburg 2018-2020: People with cancer´- satisfaction with care	AWMF-IMWI, Wissenschaftliche Mitarbeit	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
											(Med. Hochschule Brandenburg) 2) Qualitative Inhaltsanalyse zu Entspannungsübungen bei Patienten mit LWS (Universitätsspital Zürich): Projekt 2016-2018: 3) Qualitative Inhaltsanalyse zu Information needs von Menschen mit einer Krebsdiagnose, Charité-Universitätsmedizin Berlin, 2017-2018 4) Editing (2020-2021)		
Brockamp, Dr. med. Christina	keine	keine	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM); Mitglied; vor 2013 bis	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: Schwester: Senior Manager Pricing bei Janssen-Cilag GmbH	keine	ÄZQ; Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Bereich NVL	keine

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
						jetzt - Berufsverband Deutscher Internisten e.V. (BDI); Mitglied; seit 03.2014				(Johnson & Johnson)			
Brückel, Elke	keine	keine	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Diabetes Föderation e.V., Diabetiker Baden-Württemberg e.V.; stellvertretende Vorsitzende - Selbsthilfegruppenleiterin; ehrenamtlich.	keine	keine	keine	keine	keine	Deutsche Diabetes Föderation e.V., Diabetiker Baden-Württemberg e.V.; ehrenamtliche Tätigkeit ohne Aufwandsentschädigung; stellvertretende Vorsitzende.	
Bülders, Sabina	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie Insulin, diabetischer Fuß: - IHV; 1.1.14-31.12.17; Honorar; persönlich - verschiedene Hausärztetage; Honorar	keine	Keine	Themenbezug zur Leitlinie: - DEGAM; ab 1.1.17	keine	keine	keine	keine	keine	Praxis Egidi/Schelp /Peters	keine

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
Burckhardt, Prof. Dr. Marion, MScN	keine	keine	<p>Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Leitlinienentwicklung; Kongresse DGFW, DGPRÄC; seit 2015; persönlich - Thema: EbM Lehrbuch; Apollon Hochschule; 2015; persönlich - Thema: EbM; Evangelische Hochschule Ludwigsburg; 2017</p> <p>Kein Themenbezug zur Leitlinie: - DHBW Stuttgart, Karlsruhe; seit 2015 bis heute; persönlich</p>	<p>Themenbezug zur Leitlinie (Nahrungsergänzungsmittel bei Demenz): - Cochrane Reviews als wiss. MA MLU; 5/2014-heute; Angestellte; persönlich</p> <p>Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Studie zur Senkung von Harnwegsinfekt; seit 2017; Gehalt/Angestellte; persönlich</p>	keine	<p>Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung; seit 2009</p> <p>Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin; seit 2010</p>	<p>Themenbezug zur Leitlinie: - Leitlinien, Evidenzbasierte Medizin, Interessenkonflikte in der Wundbehandlung; seit 2010 - S3-Leitlinie Lokalthherapie chronischer Wunden (Koordination); seit 2012</p>	Pflegewissenschaft Stabsstelle Sana Herzchirurgie Stuttgart; seit 2015	keine	keine	keine	SRH Hochschule für Gesundheit Gera 50%; wiss. MA (ab 2018 Professur);		
Daigeler, Prof. Dr. med. Adrien	keine	keine	keine	keine	keine	keine	<p>Themenbezug zur Leitlinie: - Sarkomforschung</p>	<p>Themenbezug zur Leitlinie: - Rekonstruktive</p>	keine	keine	keine	BG Unfallklinik Tübingen; Leiter der Oberarzt	BG Universitätsklinikum Bochum; Direktor der Klinik	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
							- Wundheilung - Rekonstruktive Chirurgie	Chirurgie - Handchirurgie - Verbrennungschirurgie					
Dapp, Dr. med. Albrecht	keine	keine	Außer in Selbsthilfegruppen keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Diabetiker Baden-Württemberg e.V. (DBW e.V.); ständig - Arbeitsgemeinschaft Diabetologie Baden-Württemberg (ADBW); seit 1997	keine	Arzt im Ruhestand; seit 2015	keine	keine	keine	Arzt im Ruhestand, kein Arbeitgeber	keine
Debus, Prof. Dr. med. E. Sebastian	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Bayer; seit 2017; persönlich-COOK; seit 2011; institutionell - Lamed; seit 2014; institutionell-Vascutek; seit 2016; institutionell	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Bayer; seit 2015; persönlich	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin; 10-98 - aktuell - Deutsche Gesellschaft für Chirurgie; 10-97- aktuell - European Society for Vascular Surgery; 10-	Themenbezug zur Leitlinie: - Wundheilung; seit 10-90-aktuell - pAVK; seit 10-90. aktuell - Versorgungsforschung; seit 2-13 - aktuell	Therapie der pAVK; Operative Therapie der karotisstenose; Therapieverfahren von Aortenpathologien	Lehrkörper des UKE; European Society for Vascular Surgery; Vereinigung Norddeutscher Chirurgen; Vereinigung Norddeutscher Gefäßmediziner	keine	keine	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Ordinarius und Klinikdirektor	Asklepios Kliniken; Chefarzt

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
						2003 - aktuell - Vereinigung Norddeutscher Chirurgen; 10-92 - aktuell - Vereinigung Norddeutscher Gefäßmediziner; 2-03 - aktuell							
Diener, Dr. med. Holger	Themenbezug zur Leitlinie (Wundprodukte): - Coloplast GmbH; 2017; Honorare; persönlich - Urgo GmbH; seit 2016; Honorare; persönlich - Acelity / KCI; seit 2017; Honorare; persönlich - Thema: Zertifizierung von Wundzentren; Initiative chron.	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Wundauflage; Urgo GmbH; 01.2017-12.2017; Beratung; persönlich - Thema: Nahtmaterialien, Prothesen zur Revaskulation; Ethicon GmbH; seit 2012; Reisekosten; Beratung, Vortragshonorare; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie (Wundaufgaben): - Firma Lamed GmbH München; seit 2010; Vortragshonorare, Reisekosten; persönlich - Urgo GmbH; 01.2016-12.2016; Vortragshonorare; persönlich Themenbezug zur Leitlinie (Wundprodukte):	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - European Society of Vascular Surgery (Mitglied); seit 01.01.2016 - Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin, Vorstand; seit 01.01.2017 Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Norddeutsche Gefäßchirurgie (Mitglied),	Wundtherapie Revaskularisation bei paVK und Diabetes mellitus Infektionen / Gefäßprotheseninfektion Aorta / endovaskulär	Themenbezug zur Leitlinie: - Facharzt für Allgemein- und Gefäßchirurgie - Revaskularisation / paVK / Diabetes, Leitung klinischer Sprechstunde Comprehensive Wound Center - Vaskuläre Wunden, UKE	keine	keine	keine	Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin; Oberarzt Universitäres Herz-zentrum Hamburg Universitäts-klinik Hamburg Eppendorf (UKE); Chirurg/Gefäßchirurg	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
	Wunden/Wund- siegel Ma- medicon GmbH; seit 2010; Reise- kosten, Ho- norare; per- sönlich - Thema: Prothesen Nahtmateri- alien; Ethic- on GmbH; seit 2012; Honorare; persönlich	kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Initiative chron. Wun- den e.V.; seit 2016; Reisekos- ten, Hono- rare; per- sönlich - Smart Step consulting GmbH; 12.2016; Beratung, Honorare; persönlich	- Acelity / KCi; 05.2017; Vortragsho- norare, Rei- sekosten; persönlich - Coloplast; 06.2017; Beratungs- und Vor- tragshono- rare; per- sönlich kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Fa. Schülke und M; 10.2017- 12.2017; Vortragsho- norare; per- sönlich - St. Jude Medical; seit 2014; Vor- tragshono- rare, Reise- kosten; per- sönlich			2003 - Norddeut- sche Ge- fäßmediziner NGM (Mit- glied), 2016 - Deutsche Gesellschaft für Chirurgie; 2000 - Initiative chron. Wun- den e.V.; 2010							
Disse- mond, Prof. Dr. med. Joa- chim	Themenbe- zug zur Leitlinie (Wundbe- handlung): - 4M; 2017; persönlich-	Themenbe- zug zur Leitlinie (Wundbe- handlung): - B. Braun;	Themenbe- zug zur Leitlinie (Wundbe- handlung): - 4M; 2017; persönlich-	Themenbe- zug zur Leitlinie (Wundbe- handlung): - Urgo; 2015-2017;	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Deutsche Dermatologi- sche Gesell- schaft	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Chronische Wunden mit dem	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Chronische Wunden mit dem	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Unregel- mäßig tätig als Dozent	keine	keine	Universitäts- klinikum Es- sen, Abtei- lung für Der- matologie, Venerologie	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
	Bio- tecGlucans; 2017; per- sönlich - Lohmann & Rauscher; 2015-2017; persönlich - Hartmann; 2016-2017; persönlich	2017; per- sönlich - Actelion; 2015; per- sönlich- SastoMed; 2015-2017; persönlich	Convatec; 2015-2017; persönlich- B. Braun; 2015-2017; persönlich- Beiersdorf; 2017; per- sönlich- Urgo; 2015- 2017; per- sönlich- Mölnlycke; 2017; per- sönlich- SastoMed; 2015-2017; persönlich	institutionell- SastoMed; 2015-2017; institutionell		(DDG); 1. Vorsitzender der Arbeits- gemein- schaft Wundhei- lung; 2015- 2017 - Initiative Chronische Wunde (ICW) e.V., Vorstands- mitglied; 2015-2017 - Wund- D.A.CH., Vorstands- mitglied (Dachver- band deutschspra- chiger Ge- sellschaf- ten); 2015- 2017	Schwer- punkt Ulcus cruris; fort- laufend seit 1999	Schwer- punkt Ulcus cruris; fort- laufend seit 1999	für Weiterbil- dungen z.B. entspre- chend den ICW Curri- cula; fortlau- fend seit 2002			und Allergo- logie; Ober- arzt und u.a. Leiter der zertifizierten Wundambu- lanz	
Egidi, Dr. med. Gün- ther	keine	keine	keine	keine	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Deutsche Gesellschaft für Allge- meinmedizin und Famili- enmedizin (DEGAM- Hausärzte- verband	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Hausärztli- che Arbeits- weise- EbM- Diabetes mellitus Kein Themenbe- zug zur Leitlinie: - Delegation an nichtärzt-	Kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Allge- meinmedi- zin, Diabe- tes, Delega- tion an nichtärztli- ches Praxis- personal	Themenbe- zug zur Leitlinie: Fortbildung, Weiterbil- dung, Aktivi- täten NUR pharmafrei für das Insti- tut für haus- ärztliche Fortbildung, für die DE- GAM; für die	kein	keine	selbststän- dig	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
							liches Pra- xispersonal		allgemein- medizinischen Insti- tute bei Ta- gen der All- gemeinme- dizin				
Einhart, Dr. med. Natascha, (bis 30.09.2018), Stand 09/2018	keine	keine	keine	keine	keine	DGIM	keine	keine	keine	keine	keine	ÄZQ (bis 30.09.2018)	03/16-02/17 Hausarztpraxis Binder Oranienburg, 03/15-02/16 St. Joseph Klinikum Weißensee
Enax-Krumova, Jun.-Prof. Dr. med. Elena	Themenbezug zur Leitlinie (QST): - Paincert GmbH; 2013-heute; persönlich - Casquar; 2014; persönlich	keine	Themenbezug zur Leitlinie (Med. Therapie neurop. Schmerzen): - Pfizer GmbH; März 2014; persönlich	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Schmerzgesellschaft; 2006-heute-Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2012-heute- International Association for the Study of Pain; 2010-heute-Neuropathic pain special interest group; 2010-heute- Complex regional	Themenbezug zur Leitlinie: - Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen sowie des komplexen regionalen Schmerzsyndroms; 2008-heute	Themenbezug zur Leitlinie: - neuromuskuläre Erkrankungen, neuropathische Schmerzen, komplexes regionales Schmerzsyndrom; 2009-heute	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutscher Schmerzkongress 2016- Mitglied des Programmkomitees; 2016	keine	keine	BG Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH; Fachärztin	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
						<p>pain syndrome special interest group; 2010-heute</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deutscher Forschungsverbund neuropathischer Schmerz e.V.; 2011-heute 							
Fritsche, Prof. Dr. med. Andreas	<p>Themenbezug zur Leitlinie (Therapie):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sanofi; Insulintherapie; 01.15-12.18; Honorar; persönlich - IQWiG; Diabetestherapie 05.15; Honorar; persönlich 	<p>Themenbezug zur Leitlinie (Therapie):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Novo Nordisk; 01.15-12.18; Honorar; persönlich - Lilly; 01.15-12.18; Honorar; persönlich - Böhringer Ingelheim 01.15-12.18; Honorar; persönlich 	<p>Themenbezug zur Leitlinie (Therapie):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabeteszentrum Freudenberg; 01.15; Diabetestherapie; Honorar; persönlich - Deutschlandfunk; 04.15; Diabetestherapie; Honorar; persönlich - Cognomed; Diabetestherapie; Honorar; persönlich - NovoNordisk; 02.16; 	<p>Themenbezug zur Leitlinie (Diabetestherapie):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Universität Tübingen; 01.15-12.18; Drittmittel, institutionell - Deutsches Zentrum für Diabetesforschung; 1.15-12.18; Drittmittel; institutionell 	keine	<p>Themenbezug zur Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deutsche Diabetes Gesellschaft; ab 1990 - Europäische Diabetes Gesellschaft EASD 	<p>Themenbezug zur Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabetesprävention, Gestationsdiabetes - Insulintherapie, Insulinsekretionsstörung - Insulinresistenz des Gehirns, Stoffwechselregulation durch Hypothalamus - Diabetes Versorgungsforschung 	<p>Themenbezug zur Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Internist - Diabetologe - Endokrinologie - Nephrologie - Angiologie 	keine	keine	Meine Patienten und beeinflussen mich	Universität Tübingen; Helmholtzzentrum München	keine

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			D-Pathogenese; Honorar; persönlich - Kassenärztliche Vereinigung; 02.16; Diabetestherapie; Honorar; persönlich										
Fründ, Andreas	keine	keine	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Physio-Deutschland AG Herz-Kreislauf; ca. seit 1995 - ICCRPT; seit 2013 - EACPR; seit 2003	Themenbezug zur Leitlinie: - kardiorespiratorische und kardiologische Physiotherapie; seit 1991 - Soprtkardiologie; seit 2000	Themenbezug zur Leitlinie: - Leitung Physiotherapie im Herz-Diabeteszentrum NRW; seit 1989	keine	keine	keine	Herz- und Diabeteszentrum NRW; Abteilungsleitung Physiotherapie	

ergänzt

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
Ghods, Dr. med. Mojtaba	keine	keine	Veranstaltung Wundsymposium Potsdam, Honorar	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: Rekonstruktive Chirurgie, chronische Wunden	Themenbezug zur Leitlinie: Rekonstruktive Chirurgie, chronische Wunden	keine	keine	Kooperation Helmholtz-Zentrum, Institut für Biomaterialforschung, Kantstraße 55, 14513 Teltow, Forschung Biomaterialien, keine Zuwendungen	Ernst von Bergmann Klinikum Potsdam, Chefarzt Klinik für plastische und Rekonstruktive Chirurgie	
Grundke, Prof. Dr. phil. Susanne	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie (Pflege von Patienten mit Diabetes): - nur Hochschulassoziiert; 2012 bis dato;	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Pflege von Patienten mit Diabetes; Netzwerk angewandte Pflegewissenschaft; 2012 bis 2015; institutionell - Thema: Evaluation Pflegeausbildung; Netzwerk angewandte Pflegewissenschaft; 2012 bis 2015; institutionell - Thema:	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Pflege-schwerpunkte: Menschen mit Diabetes sowie alle grundlegenden Bereiche der Behandlungspflege; bis dato- Projektleitung "Netzwerk angewandte Pflegewissenschaft" (Angebot kostenfreier evidenzbasierte Fortbildungen für die Pflege); 2012 bis	Themenbezug zur Leitlinie: - Mitarbeit an der S2(k) Leitlinie der DDG zur Versorgung geriatrischer Diabetiker; 2015-2017-siehe Publikationsliste (kann eingesehen werden)	Themenbezug zur Leitlinie: - Pflege-schwerpunkte: Menschen mit Diabetes sowie alle grundlegenden Bereiche der Behandlungspflege; bis dato	Themenbezug zur Leitlinie: - Projektleitung "Netzwerk angewandte Pflegewissenschaft" (Angebot kostenfreier evidenzbasierte Fortbildungen für die Pflege); 2012 bis dato	keine	keine	Hochschule für Technik und Wirtschaft des Saarlandes, Departement Gesundheit und Pflege; Studiengangsleitung Modellstudiengang B. Sc. Pflege (generalistisch)	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
				Webgestütztes Lernangebot: Netzwerk angewandte Pflegewissenschaft; 2012 bis 2015; institutionell - Thema: Verwendung Sicherheitsinstrumente; Netzwerk angewandte Pflegewissenschaft; 2017; beantragt; institutionell		dato							

ergänzt durch Leitlinien

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
Grützmann, Juliane (bis 02/2019, Stand 09/2017)	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie (Diabetestechnologie): - Medtronic; 2016; persönlich - Abbott; 2016; persönlich - Roche; 2016; persönlich - Sanofi; 2016; persönlich Themenbezug zur Leitlinie (Zi-Schulung): - Praxis Dr. Ost; 2016; persönlich	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Deutsche Diabetes-Hilfe-Menschen mit Diabetes e.V.; Geschäftsführerin	ServDiab GmbH; Geschäftsführerin
Härter, Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl. Psych. Martin	Kein Themenbezug zur Leitlinie: GKV-Spitzenverband, 04/2020 – 10/2020, Aufwandsentschädigung persönlich	Themenbezug zur Leitlinie: - ÄZQ, Vorsitzender des Wiss. Beirats des ÄZQ, seit 03/2016; Aufwandsentschädigung; persönlich - Bundes-	Keine	Keine mit Bezug	keine	Themenbezug zur Leitlinie (mittelbar, Kapitel PEF): - International Shared Decision Making Society e.V. (President), seit 2018	Themenbezug zur Leitlinie (mittelbar): Patientenbeteiligung, Arzt-Patienten-Kommunikation, Leitlinienimplementierung, seit 1995 - zahlrei-	Themenbezug zur Leitlinie (eher nein): - Psychosoziale Betreuung und Psychotherapie bei Patienten mit chronischen Erkrankungen, seit 1988	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Co-Direktor Institut für Psychotherapie am UKE seit 2017	keine	Keine	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institutsdirektor	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
		verband Managed Care e.V., Mitglied wiss. Beirat, seit 2015, ehrenamtlich - Studie ZWEIT (MH Brandenburg), Mitglied wiss. Beirat, seit 2019, ehrenamtlich					chen Publikationen zu diesen Themen						
Haller, Dr. rer. medic. Nicola	Themenbezug zur Leitlinie: - BZGA (Fachbeirat Diabetes mellitus); seit 05/2017	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Ascensia; reiner Fachbezug Diabetes für DB's; persönlich - Roche; reiner Fachbezug Diabetes für DB's; persönlich - Lilly; reiner Fachbezug Diabetes für DB's; persönlich	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Verband der Diabetes-Beratungs- und Schulungsberufe (VDBD); Vorsitzende seit 05/2016 Kein Themenbezug zur Leitlinie: - diabetes DE; Stellvertretende Vorsitzende - DDG; Mitglied; seit 11/2011	Fachbuch Patientenschulung; Fachvorträge divers inkl. Handout	keine	keine	keine	keine	Ärztehaus Vincentinum Augsburg; seit 15.01.2017 Diabetesberatung und Diabetes-schulung, Ernährungsberatung	Ärztehaus Mening; bis 14.01.2017 Diabetesberatung und Diabetes-schulung, Ernährungsberatung

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
Hartmann, Jutta	keine	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - WIGMFA; seit 2015; kein Honorar	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - DEGAM - WIGMFA; 2015 - VdbD; 2000 Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Verband medizinischer Fachberufe e.V.; 1983	keine	keine	keine	keine	nein	Dr. med. Ulrike Kahl; Zeppelinstr. 45; 63477 Maintal	keine
Hohenberger Dr. med. Egon (bis 02/2019, Stand 08/2017)	keine	keine	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - DDH-M-LVMD e.V.; Vorstandsvorsitzender; seit 24.11.2014 - Diabetiker - SHG Querfurt; Schatzmeister; seit 01.11.2009	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Anästhesiologie, Intensivmedizin; Notfallmedizin; seit 01.09.1986	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Notfallmedizin; bis 01.09.2008	keine	keine	Notarzdienst Querfurt; Notarzt/ärztlicher Leiter; Altersrentner seit 01.12.2015	
Huber, Prof. Dr. med. Tobias B.	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Actelion; 2014; persönlich-Asstelas; 2014;	keine	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Roche, Novartis, Boehringer-Ingel	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Genzyme; 2016-2018; institutionell-Fresenius	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - DGFN; seit 2007- American Society of Nephrology; seit	Themenbezug zur Leitlinie: - Gloemuläre Biologie, Glomerulopathien,	Themenbezug zur Leitlinie: - Nephrologie, Allgemeine Innere Medi-	Themenbezug zur Leitlinie: - Universität Freiburg; 1999-2017- UKE Hamburg; seit	keine	keine	UKE-Hamburg; Klinikdirektor	UKL Freiburg (1999-2017); Stellvertr. Klinikdirektor

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
	persönlich		heim, Ab- bvie, Genzyme; 2014-2017; persönlich	Medical care; ge- plant ab 2018; insti- tutionell- Novartis; 2014- 2015; insti- tutionell		2007 kein The- menbezug zur Leitli- nie: - American Society of Clinical In- vestigation; seit 2013	Nierenphysi- ologie; seit 1999	zin, Trans- plantation; seit 1999	2017				
Hübner, Dr. med. Peter	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie (Behand- lungskon- zepte; Re- habilita- tion): - GRVS; 10/2008- 06/2019; eh- renamtlich	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Thema: Therapie- konzepte, Begutach- tungsleitli- nien; Akade- mien für So- zialmedizin B, D, S, MS; 01.2013- 12.2017; persönlich- Thema: Therapie- konzepte; AG Diabetes & Psycholo- gie der DDG; 11.2013- 11.2014; persönlich Themenbe- zug zur Leitlinie	keine	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Ausschuss Soziales der DDG (Mitwir- kung Leitli- nie "Diabe- tes und Kraftver- kehr"); 10/2015- 06/2017	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Rehabilita- tionskon- zepte Diabe- tes; 2008- 2016; - Rehabilita- tion 2012; 51; 308-315 - Rehabilita- tion 2016; 55; 40-47 - Diabetes aktuell 2012; 10; 170-174	Themenbe- zug zur Leitlinie: - klinische und berufli- che Rehabi- litation von Patienten mit Diabetes mellitus; 11/1987- 06/2015	keine	keine	keine	Klinik Nie- derrhein der DRV Rhein- land Bad Neuenahr- Ahrweiler; bis 06/2015; Ltd. Abtei- lungsarzt Di- abetologie	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			(Reha-Konzepte): - AeKNO; 10.2017; persönlich- BDI; 07.2017; persönlich										
Joisten, Prof. Dr. med. Dr. Sportwiss. Christine	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Bewegung bei chronisch Erkrankten; Berlin Chemie; laufend; institutionell- Thema: Bewegung bei (<i>nicht lesbar</i>); Jansen; laufend; institutionell	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: "Gewichtsreduktion; Nestle; 2017/18; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie (Rolle der Bewegung): - Berlin Chemie; laufend; persönlich- Abbie; 2016/17; persönlich- MSD; 2017; persönlich- Bayer; 2016; persönlich Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: (<i>nicht lesbar</i>); (<i>nicht lesbar</i>); seit 2014; persönlich - Thema: Weiterbildung Sport; DGSP/SAB; laufend;	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Sport bei Kindern; BMBF-Projekte; laufend; institutionell	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - DAG (Bewegung/Prävention), AGA; laufend- DDG (Bewegung/Prävention); laufend- DGSP (Bewegung/Prävention); laufend- AG Kommunikation Diabetes BZGA; laufend kein Themenbezug zur Leitlinie: - GPS (Bewegung/Prävention); laufend- Gesellschaft pädiatrischer Kardiologen;	Themenbezug zur Leitlinie: - Rolle Fitness/Bewegung bei Diabetes, Adipositas; laufend kein Themenbezug zur Leitlinie: - Rolle Fitness/Bewegung in Kindes und Jugendalter; laufend- Public Health/Kom m. Gesundheitsförderung; laufend	Themenbezug zur Leitlinie: - Rolle Fitness/Bewegung bei Diabetes, Adipositas; laufend kein Themenbezug zur Leitlinie: - Rolle Fitness/Bewegung in Kindes und Jugendalter; laufend- Public Health/Kom m. Gesundheitsförderung; laufend	kein Themenbezug zur Leitlinie: - DGSP/Vizepräsident Weiterbildung, Sportstudium	keine	keine	DSHS / Institut für Bewegungs- und Neurowissenschaft; Leitung der Abteilung für Bewegungs- und Gesundheitsförderung	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			persönlich - Thema: Weiterbil- dung Sport; Pfizer GmbH; lau- fend; per- sönlich			laufend- (nicht les- bar); lau- fend- Eur. Ass. Car- diovasc. Prev.; lau- fend							
Karrer, Prof. Dr. med. Sigrd	keine	kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Galderma; 09.14-02.16; persönlich - AbbVie; 12.16-08.17; persönlich- Leo; 04.17; persönlich - Novartis; 06.16; per- sönlich	kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Galderma; 09.14-05.17; persönlich- Pelpharma; 01.14-01.17; persönlich	kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Galderma; 12.15-09.17; institutionell- IONMED; 12.16-09.17; institutionell	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Arbeitsge- meinschaft Wundheil- lung der Deutschen Dermatologi- schen Ge- sellschaft (als Sekre- tär); 09/14- 09/17	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Chronische Wunden, Plasmame- dizin, Photo- dynamische Therapie, Psoriasis	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Wund- sprech- stunde; 2004-2017 kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Der- matohisto- pathologie ; 2002-2017- Lichtabtei- lung, PDT, Psoriasis; 1998-2017	keine	keine	keine	Universitäts- klinikum Re- gensburg, Dermatologi- sche Klinik und Poliklinik; Geschäfts- führende Oberärztin	
Keller, PD Dr. med. Jutta	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie (Arzneimit- tel): - Sucampo; 04/14; per- sönlich- Ab- bvle/Mundip harma; 09/14; 01/17; per- sönlich	Themenbe- zug zur Leitlinie (Arzneimit- tel): - Falk. Foun- dation; 04.14, 06.14, 08.14, 01.15,02.16, 11.16; per- sönlich- Shire; 05.14;	keine	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie: - DGVS; lau- fend- DGNM; lau- fend kein The- menbezug zur Leitli- nie: - DE- GUM; lau- fend	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Funktions- störungen des menschli- chen Ver- dauungs- traktes	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Gastroen- terologie; lau- fend- Funkti- onsstörun- gen des menschli- chen Ver- dauungs- traktes; lau- fend	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Leitung Zertifikats- kurs Neuro- gastroente- rologie der DGVS (jähr- lich)	keine	keine	Israeliti- sches Kran- kenhaus in Hamburg; Oberärztin	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
		- Astra/Kyowa Kirin; 11/14, 06/15, 07/15, 09/15; 11/16, 03/17; persönlich - Allergan/Develco; 10/15, 05/16, 01/16, 09/16; persönlich	persönlich-Abbott; 07.15, 10.15; persönlich-Nordmark; 09.16; persönlich Themenbezug zur Leitlinie (Geräte-technik): - Given Imagfng (= Medtronic); 04.14, 06.14, 01.16, 02.17; persönlich-Standard Instruments; 11.14, 11.15, 11.16; persönlich										
Kirschner-Hermanns, Prof. Dr. med. Ruth	keine	keine	kein Themenbezug zur Leitlinie (Angocin Antiinfekt N): - Repha; nov. 2017; persönlich	Astellas; institutionell; institutionell	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Kontinenzgesellschaft, andauernd-Deutsche Geriatriische Gesellschaft; andauernd - Deutsche	BlasenfunktionsstörungNeuro-UrologieGeriatriische Urologie Uredynamik	keine	keine	keine	Vorstand des Fördervereins zur Kontinenzforschung und Kontinenzaufklärung e. V.	Universitätsklinikum Bonn; Univ.-Prof.für Neuro-Urologie	Universitätsklinikum Aachen; Leitung des Kontinenz-zentrums Aachen

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
						Gesellschaft für Urologie; andauernd - Internationale Gesellschaft für Kontinenz; andauernd - Europäische Gesellschaft für Urologie; andauernd - Deutschsprachige Gesellschaft für Paraplegie; andauernd							
Klein, Prof. Dr. Horst Harald	keine	Themenbezug zur Leitlinie (Arzneimittel): - Astra Zeneca; bis 2016; persönlich - Boehringer Ingelheim; 01.01.2015-jetzt; persönlich, Kein Bezug zur Leitlinie: - Novartis 2019 bis jetzt	Themenbezug zur Leitlinie: - Berlin Chemie; bis 2016; persönlich - Lilly; bis 2015 ; persönlich	kein Themenbezug zur Leitlinie: - TiGenix; bis jetzt; institutionell	Themenbezug zur Leitlinie: - Nova Nordisk; bis jetzt; persönlich - Sanofi; bis jetzt ; persönlich - GSK; bis jetzt ; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie: - DDG; bis jetzt - DGIM; bis jetzt - DGE; bis jetzt	Therapie des Typ 2 Diabetes; Pathogenese	Themenbezug zur Leitlinie: - Endokrinologie und Diabetologie, Intensivmedizin, Allgemeine Innere Medizin; bis jetzt	Themenbezug zur Leitlinie: - Kongreß der Nordrhein-Westfälischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie ; bis jetzt - Diabetes Expertentreffen Kemnade; bis jetzt	keine	keine	Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil gGmbH, Bochum; Chefarzt	Ruhruniversität Bochum; ordentlicher Professor

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
Klinge, Dr. med. Andreas	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Uniklinikum HH; 2015-2018; Vortrag "Diabetes Mellitus"; Honorar; institutionell - KV Nds; 2015+2016; "Polymedikation"; Honorar; institutionell - Hausärzterverband; 2016; "Therapie - Typ2-DM"; Honorar; institutionell - DDG; 2015+2018; "Insulinpräp."; Honorar; institutionell	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - AG der Hamburger Diabetes Schwerpunktpraxen, Vorsitzender; seit 2008 Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Sprecher des Beirats der Laborgemeinschaft Hamburg; seit 2018	Themenbezug zur Leitlinie: - Buch "Diabetes im Alter", de Gruyter Kapitels " Pharmakotherapie" + "Hypertonie", Honorar; 2017	Themenbezug zur Leitlinie: - komplettes Gebiet der ambulanten klinischen Diabetologie; seit 2002	keine	keine	nein	seit 4/2003 in eigener Praxis niedergelassen	keine
Klose, Dr. phil. Petra, M.A.	keine	keine	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Gesellschaft für Phytotherapie; Mitglied; aktuell-Deutsche Gesellschaft	Evtl. Themenbezug zur Leitlinie: - integrative Medizin, Komplementärmedizin, Naturheilverfahren	keine	keine	keine	keine	Kliniken Essen-Mitte; Wiss. Mitarbeiterin	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
						für Naturheil- kunde; aktu- ell							
Kopp, Prof. Dr. med. Ina	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Akkreditierung von Personenzertifizierungsstellen nach ISO/IEC 17024:2012 für Bereich Wundtherapeut/ Wundassistent, Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkkS); 01/2014 (Beginn vor 01/2014); persönlich - Thema: Vortrag und Begutachtung „Eltern-Kind-Vorsorge neu Teil Xa und Teil Xb“; Ludwig Bolt-	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - AQUA-Institut; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats SQG Methodik im Rahmen der sektorenübergreifenden Qualitätssicherung nach § 137a SGBV; 01/2014 – 06/2015 (Beginn vor 01/2014); persönlich - Wissenschaftlicher Beirat des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTiG); Mitglied des Wissenschaftlichen	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Verband der leitenden Krankenhausärzte Deutschlands (VLK); Vortrag „AWMF-Leitlinien und Standards“; 09/2014 persönlich - Landesärztekammer Hessen (LÄK Hessen); Schulfähigkeit Leitlinien, EbM: Lesen und Bewerten von Studien“; 10/2014; persönlich - Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM); Re-	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Krebshilfe (DKH); Leitlinienprogramm Onkologie von DKG, DKH und AWMF; 01/2014 (Beginn vor 01/2014); institutionell - Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); Entwicklung von Qualitätsindikatoren im Rahmen der Erstellung der S3-Leitlinie „Ösophaguskarzinom“; 2014; institutionell - Bundesministerium für Gesundheit	keine	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Erweiterte Planungsgruppe für das Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Zentralvereinigung und AWMF (Mitglied); 01/2014 – 06/2016 (Beginn vor 01/2014) - Lenkungsausschuss für das Leitlinienprogramm Onkologie von Deutscher Krebsgesellschaft, Deutscher Krebs-	Kein Themenbezug zur Leitlinie: Leitlinien, Qualitätsmanagement, Versorgungsforschung; 01/2014 (Beginn vor 01/2014)	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Seminare Leitlinien der AWMF für Leitlinienentwickler und das Curriculum Leitlinienberater; 01/2014 (Beginn vor 01/2014) - Aufbauseminare Leitlinien der AWMF für Leitlinienberater; 01/2014 (Beginn vor 01/2014) - Workshops des Leitlinienprogramms Onkologie; 01/2014 (Beginn vor 01/2014)	keine	keine	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Institutsleitung des AWMF-Instituts für Medizinisches Wissensmanagement	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
	<p>zmann Gesellschaft GmbH; 04/2014 und 10/2014; persönlich</p>	<p>Beirats; ab 07/2016; persönlich - Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats; ab 07/2016; persönlich - SCIANA-Netzwerk, gefördert von Robert Bosch Stiftung, Health Foundation, Careum Stiftung; Mitglied; ab 04/2017; persönlich</p>	<p>ferententätigkeit und Moderation Leitung der allgemeinen und fokussierten Diskussion zur Implementationsproblematik; 12/2014; persönlich - Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV); Vortrag „Leitlinien-Narzissmus oder Wahrheit“; 03/2015; persönlich - Deutsche Gesellschaft für Implantologie (DG Implant); Beratung Leitlinien Zahnimplantologie; 09/2015; persönlich - Deutsche Veterinär-</p>	<p>(BMG); Kooperation mit Cochrane, Entwicklung eines Manuals für Leitlinienautoren zur Literaturreviewbewertung; 2015; institutionell - Bundesministerium für Gesundheit (BMG); Kooperation mit Cochrane, Entwicklung eines Manuals zur Bewertung systematischer Über-sichtsarbeiten; 2016;; institutionell - Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); Entwicklung eines evidenz- und konsensbasierten Standards für leitlinienba-</p>			<p>AWMF (Mitglied); 01/2014 (Beginn vor 01/2014) - Lenkungsausschuss des Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister (Mitglied); 01/2014 - 11/2016 (Beginn vor 01/2014) - Ständige Kommission Leitlinien der AWMF (Stellv. Vorsitzende); 01/2014 (Beginn vor 01/2014) - Guidelines International Network; Chair 2014–2016, Past Chair, Trustee - Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medi-</p>							

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			medizini- sche Gesell- schaft (DVG); Vor- trag „Leitlinien und evi- denzba- sierte (Tier-)medizin“; 01/2016; persönlich - Stiftung Gesund- heitswissen; Teilnahme als Expertin am Exper- tentag der Stiftung Ge- sundheits- wissen; 10/2016; persönlich - Landesärz- tekammer Hessen (LÄK Hes- sen); QM- Kurs, Lei- tung und Vortrag; 11/2016; persönlich - Akademie für öffentli- ches Ge- sundheits- wesen; 11. Weiterbil- dungs-kurs	sierte Quali- tätsindikato- ren; institu- tionell			zin (Mit- glied); 01/2014 (Be- ginn vor 01/2014) - Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (Mitglied); 01/2014 (Be- ginn vor 01/2014) - Fachbeirat für das Pro- gramm für Nationale Versor- gungsLeitli- nien von Bundesärz- tekammer, Kassenärztli- cher Bun- desvereini- gung und AWMF (Mit- glied); ab 07/2016						

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			<p>Öffentliches Gesundheitswesen - Modul A2, Expertenbeitrag zum Thema Qualität über Leitlinien, EU Normen, Entwicklungsprozesse und Stellenwert; 12/2016; persönlich - Deutsche Schmerzgesellschaft (DSG) Deutscher Schmerzkongress 2017; Festvortrag: „Mehr Arzt, weniger Medizin – gemeinsam klug entscheiden“; 10/2017; persönlich - EBM Frankfurt, Arbeitsgruppe des Instituts für Allgemeinmedizin am FB</p>										

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt; AUFBAU-KURS in Evidenzbasierter Medizin, I. Teil der Fortbildungsreihe „Train-The-Teacher“, Lehrveranstaltung, Referententätigkeit; 11/2017; persönlich										
Krüger, Apotheker Manfred	keine	keine	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - DDG, EADV Kommission; seit 1999DDG, AG Prävention Typ II; 2001-Apothekerkammer & Apothekerverband NR (Nordrhein); Landesbeauftragter für AMTS +	Themenbezug zur Leitlinie: - Arzt-Apothekerkoperation im Bereich Diabetes-AMTS & Meditationsanalyse & -management bei Diabetes	keine	keine	keine	keine	Linner-Apotheke; Leiter	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
						pharmazeu- tische Be- treuung; 1995							
Kruse, Univ.-Prof. Dr. med. Johannes	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Dt. Rückversicherung AG ; 2011-2015; persönlich - Gerichtsgutachten; laufend; persönlich- VW Stiftung; 2013-2016; persönlich - GHRS-Stiftung; seit 2013; persönlich	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Wiss. Beirat Psychotherapie der BÄK; seit 2015; persönlich - Arbeitsausschuss "Psychische Gesundheit" ; seit 2014; persönlich - AG "Ärztliche Psychotherapie" der BÄK; seit 2014; persönlich - Beirat Heidelberger Institut für Psychotherapie (HIP); persönlich - Mitherausgeber d. "Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie"; persönlich	keine	kein Themenbezug zur Leitlinie: - BMBF/Kompetenznetz Diabetes; 2011-2014; Universität-BMBF/Kompetenznetz Diabetes; 2011-2014; Universität-Stiftung Hänsel & Gretel; 2014-2017; Universität-Fam. Ernst-Wendt-Stiftung; 2017-2019; Universität-BMBFIDLR; 2017-2020; Universität-BMBFIDLR; 2015-2017; Universität-Land Hessen; 2014-2017; Universität	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Dt. Ges. f. Psychosomatische Medizin u. Ärztl. Psychotherapie (DGPM); seit 2012; Vorsitzender - STÄKO ärztlicher psychotherapeutischer Verbände; seit 2013; Sprecher - DKPM; seit 2000; keine Funktion Kein Themenbezug zur Leitlinie: - DeGPT; seit 2010; keine Funktion	Themenbezug zur Leitlinie: - Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen- Klinische Studie- Psychotraumatologie- Somatoforme Störungen, Psychodialogie	Themenbezug zur Leitlinie: - Ärztlicher Direktor der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie am Universitätsklinikum Gießen (UKGM); seit 2009 - Ärztlicher Direktor der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie am Universitätsklinikum Marburg (UKGM); seit 2011- Stationäre psychosomatische Behandlung	keine	keine	keine	Justus-Liebig-Universität Gießen Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM); Lehrstuhl für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie; Direktor der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, UKGM Gießen; Direktor der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, UKGM Marburg	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
Kulzer, Prof. Dr. phil. Bernhard	keine	Arzneimittel: - Novo-Nordisk; 25.03.2016-25.03.2019; Honorar, persönlich/FIDAM - Berlin Chemie; 14.01.2018-25.03.2019; Honorar; persönlich/FIDAM Technologie: - Roche Deutschland; 25.03.2016-25.03.2019; Honorar; persönlich/FIDAM - Ascentia; 15.07.2017 - 03.09.2018; Honorar; persönlich/FIDAM	Arzneimittel: - Novo-Nordisk; 25.03.2016-25.03.2019; Honorar; persönlich - Berlin Chemie; 25.03.2016-25.03.2019; Honorar; persönlich - Astra Zeneca; 25.03.2016-25.03.2019; Honorar; persönlich Technologie: - Roche Deutschland; 25.03.2016-25.03.2019; Honorar; persönlich - Abbott; 25.03.2016-25.03.2019; Honorar; persönlich	Arzneimittel: - Berlin Chemie; 25.03.2016-25.03.2019; Drittmittel; FIDAM - Abbott; 25.03.2016-25.03.2019; Drittmittel; FIDAM - Roche Deutschland; 25.03.2016-25.03.2019; Drittmittel; FIDAM	keine	Themenbezug zur Leitlinie: -Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG); 25.03.2016-25.03.2019 - Diabetes und Psychologie e.V.; 25.03.2016-25.03.2019 - Arbeitsgemeinschaft für Diabetes & Technologie e.V.; 25.03.2016-25.03.2019 - Nationale Aufklärungs- und Kommunikationsstrategie zu Diabetes mellitus bei der BZgA; 25.03.2016-25.03.2019 - Deutsches Diabetes Zentrums“ (DDZ); 25.03.2016-25.03.2019	Themenbezug zur Leitlinie: - Psychologische Aspekte des Diabetes ; 25.03.2016-25.03.2019 - Patientenschulungs- und Behandlungsprogramme ; 25.03.2016-25.03.2019 - Diabetes und neue Technologien; 25.03.2016-25.03.2019 - Prävention des Typ-2-Diabetes; 25.03.2016-25.03.2019	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Klinische Tätigkeit als psychologischer Psychotherapeut am Diabetes-Zentrum Mergentheim; 25.03.2016-25.03.2019 - Klinische Tätigkeit als Kinder- und Jugendpsychotherapeut am Diabetes-Zentrum Mergentheim; 25.03.2016-25.03.2019 - Supervisionstätigkeit; 25.03.2016-25.03.2019	Kein Themenbezug zur Leitlinie: -Leiter der psychosozialen Abteilung, Diabetes-Klinik Bad Mergentheim ; 25.03.2016-25.03.2019 - Geschäftsführer des Forschungsinstituts der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM GmbH); 25.03.2016-25.03.2019 Lehrstuhl für klinische Psychologie der Universität Bamberg; 25.03.2016-25.03.2019 - Diabetes-Akademie Bad Mergentheim, Päd. Leiter der Weiterbildung	keine	keine	Diabetes Klinik Bad Mergentheim Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM GmbH); Angestellter Geschäftsführer	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
									für Diabete- berater (DDG); 25.03.2016- 25.03.2019				
Landgraf, Prof. Dr. med. Rüdiger	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Der Diabetologe; CME Artikel Editor; seit Jahren - Editorial Board: Diabetes Research Clin Pract; seit Jahren - Editorial Board Diabetes Metabolism Research and Reviews, seit Jahren - Gutachter für mehrere internationalen Fachjournale;	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Lilly Deutschland; seit Jahren; persönlich - Novo Nordisk Akademie; seit Jahren; persönlich - Astra-Zeneca; 2015; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie: - Kathol. Akademie f. Pflegeberufe Regensburg - Ausbildung Diabetesberaterinnen; seit Jahren; persönlich - DDG; seit Jahren - Thema: Netzhautveränderungen; Themenbezug zur Leitlinie: - Novo Nordisk Fortbildungen f. Ärzte; seit Jahren; persönlich - Lilly Deutschland; seit Jahren; persönlich	keine	keine	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG); Mitglied in der Kommission Labordiagnostik in der Diabetologie der DDG und DGKL; seit Herbst 2015 - Mitglied der AG Prävention Typ-2-Diabetes der DDG; seit vielen Jahren - Springer Medizin: Editorial Board Der Diabetologe; verantwortlich für CME Rubrik; seit vielen Jahren; - Diabetes	Themenbezug zur Leitlinie: - Diabetologie: Qualitätsmanagement, Leitlinien, DMP-Mitentwicklung, evidenz-basierte Medizin, Versorgungsfor-schung, Gesundheitspolitik, Studien zu neuen Diagnostika, Analyse sekundärer diabetischer Komplikationen, Transplantation Publikationen in peer review journals, in Laienpresse, in Fachbü-	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Ehemaliger Leiter des Diabetes-zentrums und der Abteilung Endokrinologie, der UniMünchen, Hochschullehrer, seit 2004 emeritiert, seit 2007 keine klinische Tätigkeit mehr	keine	keine	keine	Deutsche Diabetes Stiftung (DDS) seit 2004; von 2004 -2017 Vorsitzender der DDS; Ehrenamtliche Bevollmächtigter des Vorstands seit 2017	Universität München von 1971-2004; ab 2004-2007 ehrenamtlicher Leiter des Diabetes-zentrums der Uni; C3-Professor; Leiter der Endokrinologie+ Diabetologie Seit 2007 keine klinische Tätigkeit mehr

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			- Berlin Chemie; 2017; persönlich			Research and Clinical Practice (Elsevier): Editorial Board; seit 8 Jahren; Berufsverband Deutscher Internisten; seit Jahrzehnten - Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie; seit Jahrzehnten	chern; Jahrzehnte						
Langhorst, Prof. Dr. med. Jost	Themenbezug zur Leitlinie (Expertenroundtable): - Steigerwald Arzneimittel; 07-2016; persönlich- Repha GmbH; 01-2015 - 6.2017; persönlich- Ferring Arzneimittel; 02-2017- 06-2017; persönlich Themenbezug zur	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Integrative Therapien bei CED; Falk Foundation; 1-2015 - 12-2017; persönlich - Thema: Integrative Therapien bei CED; MSD Shap&Dohme; 8-2016; persönlich - Thema: Phytotherapie bei CED	Themenbezug zur Leitlinie:- Thema: Literaturrecherche für Metaanalysen und Leitlinienvorbereitung; Rut- und Klaus Bahlsen-Stiftung; 1-2015 - 12-2017; institutionell- Thema: PET/MRT bei CED; Eli and Edythe L. Broad Foundation	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Leitlinienbeauftragter der Gesellschaft für Phytotherapie; 1-2015 - 12-2017 - Leitlinienbeauftragter der Deutschen Gesellschaft für Naturheilkunde; 1-2015 - 12-2017- Deutsche Schmerzgesellschaft; 1-2015 - 12-	Themenbezug zur Leitlinie: - Phytotherapie- Naturheilkunde und komplementäre Medizin- Mind-Body-Verfahren Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Gastroenterologie	Themenbezug zur Leitlinie: - Lehrstuhl für Naturheilkunde-Integrative Medizin- Integrative Gastroenterologie	Themenbezug zur Leitlinie: - Naturheilverfahren	keine	keine	Prof. Dr. med. Jost Langhorst Integrative Gastroenterologie Naturheilkunde und Integrative Medizin Kliniken Essen-Mitte Knappschachts Krankenhaus Am Deimelsberg 34a 45276 Essen; Leitender Arzt	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
	<p>Leitlinie (Schriftleitung ZPT): - Medizinverlage Stuttgart; 01-2015-12.2017; persönlich</p>		<p>und RDS; Repha GmbH; 1-2015 - 12-2017; persönlich - Thema: Integrative Therapie des RDS; Ardeypharm; 2015; persönlich - Thema: Integrative Therapie des Pankreas-Ca; Celgene GmbH; 5-2017; persönlich Phytotherapie bei Husten; Dr. Wilmar Schwabe Arzneimittel; 9-2017; persönlich</p>	<p>Medical Research Program und die Crohn's Colitis Foundation of America (CCFA); 1-2016 - 12-2017; institutionell - Thema: Lebensstil und Krankheitsaktivität bei Colitis ulcerosa – eine randomisierte kontrollierte Studie zum Einfluss von Stressreduktion und Lebensstilmodifikation und Kurzketten Fettsäuren bei Colitis ulcerosa - Einfluss eines pflanzlichen Kombinationspräparats aus Myrrhe, Koffein und Kamillenblütenex-</p>			<p>2017 - Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin; 1-2015 - 12-2017 Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Sprecher der AG Psychosomatik in der Gastroenterologie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie; 9-2017 - 12-2017-DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR NEUROGASTROENTEROLOGIE UND MOTILITÄT; 1-2015 - 12-2017</p>							

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
				trakt im Vergleich zum Goldstandard Mesalazin auf den Verlauf von kurzkettigen Fettsäuren in Remission und akutem Schub; Karl und Veronica Carstens-Stiftung; 1-2016 - 12-2017; institutionell - Thema: TSST bei Colitis ulcerosa; Raßfeld-Stiftung; 2016; institutionell - Thema: Lebensstil bei Colitis ulcerosa; Dr. Heinz Horst Deichmann Stiftung; 2015; institutionell - Thema: Phytotherapie Colitis ulcerosa; Steigerwald Arzneimittelwerke									

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
				GmbH ; 2015; institutionell- hema: Lecithin Colitis ulcerosa; Falk Foundation; 01/2015-12/2017; institutionell - Thema: fäkale Biomarker; Tech-Lab; 01/2015-12/2017; institutionell- Thema: Phytotherapie RDS); Dr. Wilmar Schwabe; 01/2016-12/2017; institutionell									
Lawall, Dr. med. Holger	Themenbezug zur Leitlinie (Wundbehandlung): - Urgo GmbH; seit 2015; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie (PCSK9-Inhibitoren): - Sanofi; seit 11/2017; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: NOAK; Bayer Vital seit 01/2016 persönlich- Thema: PCSK9-Inhibitoren; Amgen; 11/2016; persönlich-	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: PI-Studie; Pohl-Boskamp; seit 06/2017 persönlich	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Gesellschaft für Angiologie und Gefäßmedizin e.V.; Vorstand; seit 2014 - Deutsche Diabetes	Themenbezug zur Leitlinie: - Diabetisches Fußsyndrom - PAVK- venöse Thromboembolie-chronische Wunden und Wundtherapie	keine	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - PAVK; S3-LL PAVK; Entwicklung Fortbildungskonzept; DGA+DGIM; 2009; 2015	keine	keine	Selbstständig in eigener Praxis seit 09/2015; Partner Max-Grundig-Klinik; seit 10/2015; Arzt	Asklepios Kliniken Hamburg; 2011-2015; Chefarzt

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			Thema: DPP-4 Inhi- bitoren; MSD; 10/2016; persönlich - Thema: SGLT2-Inhi- bitoren ; Boehringer Ingelheim; seit 01/2016; persönlich - Thema: NMH; As- pan; 10/2016; persönlich- Thema: NOAK; Pfi- zer; 01/2016; persönlich- Thema: PGE1; Phar- more; 06/2017; persönlich			Gesell- schaft- Deut- sche Gesell- schaft für In- nere Medizin							
Layer, Prof. Dr. med Peter	Kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Mylan; 10.20-01.21; Honorar per- sönlich	keine	Kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Falk; 05.18-05.19; Honorar per- sönlich - Medice; 06.20-07.20;	Kein The- menbezug zur Leitli- nie: Synformu- las; 01.16- 05.20; Un- terstützung der Studie, keine finan-	keine	Kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Gastro- enterologie, BVGd; dau- ernd	Themenbe- zug zur Leitlinie (teils ja): Gastrointes- tinale Funk- tionsstörun- gen; dau- ernd	Themenbe- zug zur Leitlinie: Innere Medi- zin, Gastro- enterologie; dauernd	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Vorsitzen- der der Hamburger Arbeitsge- meinschaft für Gastro- enterologie; dauernd	keine	nein	Israeliti- sches Kran- kenhaus HH, Ärztli- cher Direk- tor	keine

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			Honorar persönlich - Nordmark; 11.20-12.20; Honorar persönlich - Sanofi; 01.21-02.21; Honorar persönlich	ziellen Zuwendungen									
Lehmann, Prof. Dr. med. Helmar C.	keine	Themenbezug zur Leitlinie (Arzneimittel): - Celgene; 01/2014-09/2017; persönlich - Novartis; 01/2014-09/2017; persönlich - CSL Behring; 01/2017-09/2017; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie (Arzneimittel): - Celgene; 01/2014-09/2017; persönlich - Teva; 01/2014-09/2017; persönlich - Grifols; 01/2014-09/2017; persönlich - CSL Behring; 01/2016-09/2017; persönlich	keine	keine	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - GBS Initiative (Selbsthilfegruppe); 01/2014-09/2017	keine	keine	keine	keine	keine	Uniklinik Köl	
Lehrke, Prof. Dr. med. Michael	Themenbezug zur Leitlinie (Metabolismus): - Sanofi (Adv. Board);	Themenbezug zur Leitlinie (Metabolismus): - MSD (Adv. Board); 01.2014- ;	Themenbezug zur Leitlinie (Metabolismus): - MSD; 01.2014- ; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie (Wirkung von SGLT2 Inhibitoren): - Boehringer	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) Sprecher der	Glukosemetabolismus, kardialer Metabolismus, Herzfunktion, Inflammation	Interventionelle Kardiologie, Lipidambulanz, Kardio-MRT	Sprecher der Arbeitsgruppe Herz und Diabetes der DGK mit Organisation von	keine	keine	UK-Aachen Abteilung für Kardiologie; Oberarzt	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
	01.2014-; persönlich - Amgen (Adv.Board) ; 01.2014- ; persönlich	persönlich - Astra- Zeneca (Adv. Board); 01.2014-; persönlich - Boehringer Ingelheim (Adv. Board); 01.2014- ; persönlich - Novo Nor- disc (Adv Board); 01.2014- ; persönlich	- Astra- Zeneca; 01.2014- ; persönlich - Boehringer Ingelheim; 01.2014-; persönlich - Novo Nor- disc; 01.2014- ; persönlich - Amgen; 01.2014- ; persönlich - Sanofi Aventis; 01.2014- ; persönlich - Bayer; 01.2014-; persönlich	Ingelheim ; 01.2014- ; IIT-institutio- nell		AG Herz und Diabetes- European Society of Cardiology (ESC) - Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) - Deutsche Gesellschaft für Arterio- sklerosefor- schung (DGAF) - Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) - Deutsche Gesellschaft zur Bekämp- fung von Fettstoff- wechselstö- rungen und ihren Folge- erkrankun- gen DGF			Fortbildun- gen					
Lemmen, PD Dr. med. Klaus Dieter	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie (Therapie DMÖ): - Allergan; 05/2017; persönlich	Themenbe- zug zur Leitlinie (Therapie DMÖ): - Novartis; 01/2016- 06/2017; persönlich	keine	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Deutsche Ophthalmolo- gische Ge- sellschaft; 01/2016- 12/2017	Themenbe- zug zur Leitlinie: - diabetische Retinopa- thie; 01/2016- 12/2017	Konserva- tive Retino- logie	keine	keine	keine	Augenarzt- praxis Dr. Lemmen und Vahdat; Praxis-Inha- ber		

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			- Bayer; 01/2016- 12/2017; persönlich			- Retinologi- sche Gesell- schaft - Berufsver- band Augen- ärzte in Deutschland							
Loskill, Hannelore	keine	keine	keine	keine	keine	Kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Aktions- bündnis Pa- tientensi- cherheit e.V. Vorstands- mitglied: 2014-2019 - Freiwillige Selbstkon- trolle für die Arzneimittel- industrie, Spruchkör- per 2. In- stanz, Mit- glied: 2014- lfd. - Gesell- schaft für Versiche- rungswis- senschaft und -gestal- tung e.V., gesundheits- ziele.de, AG Patientensi- cherheit, Mit- glied: 2014-	keine	keine	keine	keine	nein	Nicht mehr berufstätig	keine

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
						lfd. - Bertelsmann Stiftung, Weisse Liste, Strategischer Beirat: lfd. - Gesellschaft für Telematikanwendungen der Gesundheitskart (gematik), Beirat, Mitglied: 2014-lfd. - Deutsches Netzwerk für Versorgungsforschung, AG Digital health, Mitglied: 2016-lfd. - Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, Beirat Trauma-Netzwerk, Mitglied: lfd.							
Maier, Prof. Dr. med. Christoph (bis Anfang 2018, Stand 08/2017)	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Astellas Pharma; 01/2016;	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Epionics GmbH; 11/2014-	Themenbezug zur Leitlinie: - Astra-Zeneca; 09/2015, 10/2015;	Themenbezug zur Leitlinie: - BMBF - Bundesministerium für Bildung und	keine	- Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.; gesamter Zeitraum; Mitglied International	CRPS, Neuropathischer Schmerz, Opioide; gesamter Zeitraum	- CRPS; gesamter Zeitraum - Neuropathischer Schmerz; gesamter	Ärztelkammer Westfalen Lippe; Akademie für medizinische Fortbildung der	keine	keine	Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil gGmbH;	BG Klinikum Duisburg gGmbH (2010-2015); Chefarzt der Klinik für

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
	<p>persönlich - Astra-Zeneca; 10/2015-09/2016; persönlich - Grünenthal; 07/2016, 07/2014, 2017; persönlich - Pfizer Pharma; 02/2015, 11/2015; persönlich -Klinikum Dortmund; 05/2015-12/2015; persönlich - Mundipharm a; 02/2014-12/2014; 02/2014; persönlich - MSD GmbH; 01/2014; persönlich</p>	<p>12/2015; persönlich - Astellas Pharma; 03/2015; persönlich - Astra-Zeneca; 11/2014; persönlich</p>	<p>persönlich - TAD Pharma; 11/2015; persönlich - Pfizer Pharma GmbH; 04/2016, 10/2015, 02/2015, 02/2014, 06/2014, 03/2014; persönlich - Lilly Deutschland; 06/2016; persönlich - Grünenthal GmbH; 09/2015, 11/2014; persönlich - Mundipharm a GmbH; 01/2016; persönlich - INDIVIOR Deutschland GmbH; 10/2016; persönlich - Anästhesie am Kleinspital; 09/2014; persönlich - PCM Healthcare;</p>	<p>Forschung/ Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz; 08/2016, institutionell - Mundipharm a GmbH; 01/2014-10/2016; institutionell kein Themenbezug zur Leitlinie: - Ruhr-Universität Bochum; 02/2013-04/2016; institutionell - Ruhr-Universität Bochum; 04/2013-02/2015; institutionell - Euro-pain/EU + Astellas/AstraZeneca; 07/2013-04/2014; institutionell - Agricola Stiftung;</p>		<p>Association for the Study of Pain (IASP); gesamter Zeitraum; Mitglied</p>		<p>Zeitraum - Chronischer Schmerz; gesamter Zeitraum</p>	<p>ÄKWL und KVWL; Repetitorium „Spezielle Schmerztherapie“; gesamter Zeitraum</p>			<p>Leitender Arzt der Abteilung für Schmerzmedizin</p>	<p>Schmerzmedizin</p>

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			09/2014; persönlich Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Astellas; 01/2015, 01/2014, 05/2014; persönlich - Braun Melsungen; 01/2015; persönlich - Bomedicum; 03/2015; persönlich - Contra & Archimeda; 09/2015; persönlich - Med. Universität, Wien; 05/2014; persönlich - IASP; 10/2014; persönlich - Benediktus KH Tutzing; 10/2014; persönlich - Schmerzzentrum Kiel; 11/2014; persönlich	04/2015; institutionell - Medizinische Fakultät Mannheim; 07/2013- 08/2015; institutionell - Astellas GmbH; 01/2014; institutionell - StatConsult/Grüenthal GmbH; 05/2013- 04/2015; institutionell									

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			- Suva Versicherungsmedizin; persönlich - BoVita Bochum; 08/2014; persönlich - Sertüner Gesellschaft; jährlich; persönlich										
Maier-Haselmann, Prof. Dr. med. Andreas	keine	keine	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Fa Medtronic; jährlich seit 2009; persönlich	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundtherapie; seit 2006 - Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie; seit 2005	Themenbezug zur Leitlinie: - Erstellung der S 3 Leitlinie zur Therapie chronischer Wunden; seit 2006- Wundbehandlung beim diabetischen Fußsyndrom; seit 2010 Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Endovaskuläre Chirurgie; seit 2006	Themenbezug zur Leitlinie: - Allgemeine Gefäßchirurgie, peripher rekonstruktive Gefäßchirurgie; seit 2003 bis heute - Amputationschirurgie; seit 1992 bis heute- Wundversorgung chronischer Wunden; seit 1992 bis heute	Themenbezug zur Leitlinie: - Lehrauftrag an der techn. Hochschule Mittelhessen (THM); seit SS 2013 bis heute - Lehrauftrag an der Akademie der Städt. Kliniken München; seit 2004 bis heute- Dozent im Rahmen der Weiterbildung WA-cert der DGFW ; seit 2009 bis heute	keine	keine	Städtisches Klinikum München; Chefarzt	Universitätsklinikum Regensburg; Assistenzarzt

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
Marx, Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Amgen; 2015-2016; institutionell - Astra Zeneca; 2014; institutionell - Bayer; 2017; institutionell - BMS; 2014; institutionell - Boehringer Ingelheim; 2014-2017; institutionell - Genfit; 2015; institutionell - MSD; 2015-2016; institutionell - Novo Nordisk; 2015-2017; institutionell - Sanofi-Aventis; 2014-2016; institutionell	Themenbezug zur Leitlinie: - Amgen; 2014; persönlich - Amgen; 2015-2016; institutionell - Astra Zeneca; 2014; persönlich - Astra Zeneca; 2015-2017; institutionell - Bayer; 2014 persönlich - Bayer; 2015-2016; institutionell - Boehringer Ingelheim; 2014; persönlich - Boehringer Ingelheim; 2015-2017; institutionell - Daiichi-Sankyo; 2016; institutionell - Mitsubishi Tanabe; 2014; persönlich - Mitsubishi Tanabe;	Themenbezug zur Leitlinie: - Boehringer Ingelheim; 2014-2017; institutionell - DFG; 2014-2017; institutionell - Medtronic; 2012-2015; institutionell - Montreal Heart Institute; 2014-2016; institutionell - Pfizer; 2016-2017; institutionell - Sanofi-Aventis; 2014-2017; institutionell Themenbezug zur Leitlinie: - EKFS; 2014-2017; institutionell - EU; 2014-2016; institutionell	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Gesellschaft für Atheroskleroseforschung; 2014-2017 - Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; 2014-2017 - Deutsche Diabetes Gesellschaft; 2014-2017 - European Society of Cardiology; 2014-2017 - American Heart Association; 2014-2017	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - kardiologische Patientenversorgung; 2014-2017	Themenbezug zur Leitlinie: - Fortbildungen der Medizinischen Klinik 1/Universitätsklinikum Aachen; z. T. Herz und Diabetes; 2014-2017	keine	keine	Universitätsklinikum Aachen; Klinikdirektor Medizinische Klinik I	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
			2016 institutionell - MSD; 2014; persönlich - MSD; 2015-2017; institutionell - Novo Nordisk; 2014; persönlich - Novo Nordisk; 2015-2016; institutionell - Sanofi-Aventis; 2014; persönlich - Sanofi-Aventis; 2015-2017; institutionell Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Synexus; 2015; persönlich											
Mehrländer, Dr. med. Kai Florian	keine	keine	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Mitgliedschaft DE-GAM Diabetes; seit April 2011	Themenbezug zur Leitlinie: - Diabetes mellitus Typ 2, Schulung - hausärztliche Versorgung von	Themenbezug zur Leitlinie: - Hausärztliche Gemeinschaftspraxis; seit Januar 2010	keine	keine	keine	selbstständige hausärztliche Gemeinschaftspraxis; Hausarzt, Praxispartner		

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
						kein Themenbezug zur Leitlinie: - Hausärzterverbund	Patienten mit Diabetes Typ 2						
Meier, Angelika (bis 06/2020, Stand 06/2019)	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie (Typ-2-Diabetes): - Vortrag für Sanofi; Juli 2017; Honorar; persönlich	keine	Novo Nordisk; Aktie; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie: - DDG; assoziierte Mitgliedschaft; ca. 30 Jahre - VDBV; assoziierte Mitgliedschaft; ca. 30 Jahre	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Patientenschulungen und Beratung, Stoffwechseleinstellungen; 01.04.1989	Themenbezug zur Leitlinie: -Diabetesberater DDG in Rheine; Dozententätigkeit; 1.10.1996 - Ltd. Diabetesberaterin DDG am Elisabeth-Krankenhaus Essen; seit 2001	keine	keine	Elisabeth-Krankenhaus Essen; Diabetesberaterin	keine
Merker, Dr. Ludwig	Themenbezug zur Leitlinie (Arzneimittel): - Bayer; seit 01/18; Honorar, geldwerte Vorteile; persönlich - Boehringer Ingelheim; seit 01/2014; Honorar, geldwerte Vorteile;	Themenbezug zur Leitlinie (Arzneimittel und Technologie): - Boehringer Ingelheim; seit 01/14; Honorar/geldwerte Vorteile; persönlich/institutionell - MSD; seit	Themenbezug zur Leitlinie (Arzneimittel und Technologie): - Astra-Zeneca; 01/14-12/16: Honorar/geldwerte Vorteile; persönlich/institutionell - MSD; seit	Themenbezug zur Leitlinie: - Astellas; 01/14-12/16; Arzneimittel; Honorar; institutionell - Boehringer Ingelheim; 01/14-12/16; Versorgungsforschung; Honorar; institutionell	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - DDG; Sprecher AG Diabetes und Niere; seit 2016	Themenbezug zur Leitlinie: - Versorgungsforschung Nierenerkrankung bei Diabetes; 01/14-12/16 - Arzneimittelstudien; 01/14-07/17 - Reviews/Überichtsarbeiten zu diabetischer	Themenbezug zur Leitlinie: - praktische Diabetologie und Nephrologie in ambulanter Praxis; seit 1992	keine	keine	keine	MVZ DaVita Dormagen GmbH; angestellter Arzt	bis 06/2016 Diabetes- und Nierenzentrum Dormagen; selbstständiger leitender Arzt

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
	persönlich/institutionell - Amtsgerichte/Landgerichte/Sozialgerichte; lfd; Gerichtsgutachten; Honorar; persönlich - KBV; 2015-2016; Koordinierungsrichtlinien; Honorar; persönlich	01/14; Honorar/ geldwerte Vorteile; persönlich/institutionell - Novo Nordisk Pharma; seit 01/14; Honorar/ geldwerte Vorteile; persönlich/institutionell - Sevier; 2016+2017; Honorar/geldwerte Vorteile; persönlich/institutionell	01/14; Honorar/ geldwerte Vorteile; persönlich/institutionell - Omnia-Med; 2016; Honorar/ geldwerte Vorteile; - Medical Tribune; 2015; Honorar/ geldwerte Vorteile; - Praxisnetz Dormagen; seit 01/14; Honorar/ geldwerte Vorteile; - Disetronic; 2016; Honorar/ geldwerte Vorteile				Nephrotherapie; seit 01/14						
Mertens, Prof. Dr. med. Peter Rene	Themenbezug zur Leitlinie: - DFG- Rentenversicherungsträger	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Diab. Fortbildung Krankenhaus Schönebeck Vortrag "Diab. Nephropathie"; Nova	Themenbezug zur Leitlinie: - STOP-IgAN Study; Supportive versus immunosuppressive therapy for the treat-	teilweise Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Organisation Medizintechnik, Entwicklung Medizintechnik für diabetisches	DGfN (Deutsche Gesellschaft für Nephrologie); ERA-EDTA (Europäische Gesellschaft für Dialyse und Transplantation); ASN	Nephrologie, Entzündung, Fibrose, zelluläre Aktivierungsmechanismen, Diabetes, molekulare Mechanismen, klinische Studien	Themenbezug zur Leitlinie: - Diabetologie, Nephrologie, Endokrinologie, Hypertensiologie; seit 2009	Themenbezug zur Leitlinie: - Fortbildungen der Klinik in MD werden durch mich inhaltlich gestaltet (5x/Jahr); seit 2009	Themenbezug zur Leitlinie: - medimind- Igak System Magdeburg	keine	Otto-von-Guericke Universität Magdeburg; Direktor; Als Selbstständiger für das KfH Magdeburg tätig als Leiter des Dialy	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
			<p>Nordisk GmbH; 30.03.2015; persönlich - Thema: Kongress für Gesundheitsnetzwerker Berlin "Die intelligente Schuhsohle"; Berlin-Chemie AG; 29.04.2015; persönlich - Thema: Vortrag in Weimar "Renoprotektion bei älteren Menschen..."; BDI e.V.; 26.06.2015; persönlich - Thema: Nephrologisches Kolloquium Hann Münden Vortrag "Entwicklung diab. Nephropathie"; Fresenius Medical Care; 14.02.2015; persönlich</p>	<p>ment of progressive IgA nephropathy - Renale Sympathektomie Safety and effectiveness of renal sympathetic denervation by percutaneous CT-guided ethanol injection.- Nefecon IgAN Study; A multicentre, interventional treatment, randomised, double-blind, single group assignment, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of two different doses of Nefecon® in primary IgA Nephropathy patients</p>	<p>Fußsyndrom; Medixmind; seit 2014; Mitgesellschafter (Anteilseigner) - Thema: Medizintechnik; Intelligente Einlegesohle; Fußinspektor; 3 Patentanmeldungen seit 2011; Patentanmelder-Verfahren zur Bestimmung entzündlicher Vorgänge anhand des sekretierten Proteins YB-1 und Fragmente dieses Proteins - Schutzeinrichtung für den diabetischen Fuß - Einrichtung zur Diagnostik von Durchblutungsstörungen und</p>	<p>(Amerikanische Gesellschaft für Nephrologie)</p>							<p>sezentrums Magdeburg</p>	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
			<p>- Thema: Vortrag in Köthen "Diabetische Nephropatie..."; Novo Nordisk GmbH; 18.02.2015;</p> <p>- Thema: Vortrag in Magdeburg "nieren-schwäche - wie die internist. Sicht..."; Urol.-Onkol. Arbeitskreis S-A; 08.10.2014;</p> <p>Thema: Vortrag in Berlin "Metformin bei CKD3?"; Berliner Dialyse-Seminar UG; 05.12.2014; persönlich</p> <p>- Thema: Krankenhaus Burg "Ist eine neue Therapie am Diabeteshorizont"; Sanofi-Aventis; 16.10.2013; persönlich</p>	<p>at risk of developing end-stage renal disease.- HCO-Pilot-Study (AsahiKASE I); Performance characteristics of the APS-21EH dialyzer for free light chain removal by extended hemodialysis in cast nephropathy with acute renal failure due to multiple myeloma as adjunct to chemotherapy open pilot trial with APS-21EH dialyzer - Intelligente Einlegesohle für Patienten mit diabetischer Neuropathie zur Prophylaxe von Fußgeschwüren- DAPA-CKD-Studie</p>	<p>sich ausbildender Entzündung bei Füßen von Patienten mit Diabetesgebrauchsmuster und Patentanmeldung - Prognosis of adverse outcomes by determination of midkine levels after cardiovascular stress</p> <p>kein Themenbezug zur Leitlinie:</p> <p>- Antibodies online; seit 2006; Mitgesellschafter (Anteilseigner); keine Honorare</p>									

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
			- K.I.T Group; Vortrag Diabetes Kongress; 15.05.2015; persönlich; - Bristol-Myers Squibb GmbH; 24.02.2016; Qualitätszirkel Innere Medizin/Vortrag „Antikoagulation im Dialog“; persönlich- MDK Sachsen-Anhalt; 02.12.2016; „Therapie des Diabetes: Welchen Stellenwert haben sGLT2-Hemmer?“ persönlich- Novo Nordisk Pharma GmbH; „Diabetische Nephropathie“; 21.01.2017; persönlich; - Dt. Verband der Podologen; „Diabetes	(Dapagliflozin) kein Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: IgA Nephropathie Budesonid; NEFECON; 2012-2015- Thema: Plasmozytom; Studien zur GroÙporigen HCO-Membran Apherese (ausführliche Liste kann eingesehen werden)										

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			und Spät- komplikatio- nen"; 25.02.2017; persönlich; - Städt. Klini- kum Dres- den; „Nephrologische Konsequenzen der Nierenchi- rurgie"; 25.03.2017; persönlich; - Boehringer Ingelheim Pharma; „Ein Antidia- betikum mit besonderem Nieren- schutz"; 27.04.2017; persönlich; - DaVita Deutschland AG; „Dialyse und Depres- sion"; 24.06.2017; persönlich; - Pfizer Pharma GmbH; „An- tikoagulation aus Sicht des Nephro- logen"; 10.06.2017; persönlich;										

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			<p>kein Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Qualitätszirkelinnere Medizin Vortrag "Antikoagulation imDialog"; Bristol-Myers Squibb GmbH; 24.02.2016; persönlich - Thema: Rheuma im Dialog in Potsdam Vortrag; Bristol-Myers Squibb GmbH; 10./11.07.15 ; persönlich - Thema: Vortrag in Magdeburg Kontrastmittelnephropathie; Dt. Akademie für Mikrotherapie; 15.05.2014; - Thema: 7. Düsseldorfer Nieren- und</p>										

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
			<p>Hochdrucktage, Vortrag über - depression; Uni Düsseldorf; 25.10.2014; - Thema: Nephrologisches Jahresgespräch/Vortrag "Depression bei Dialysepatienten"; Düsseldorf</p> <p>- Thema: Vortrag "Vitamin D - Fakt versus Fiktion"; Gynaecologicum Hamburg; 23.02.2013; persönlich</p> <p>- Thema: Interne Fortbildung Gastro./Vortrag "Was tun bei Hyper- und Hyponatriämie"; Klinikum Magdeburg; 10.04.2013; persönlich</p> <p>- Thema:</p>											

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			Vortrag "Kontrast- mittelne- phropatie"; Dt. Akade- mie für Mikrothera- pie, Zentrum für Radiolo- gie; persón- lich - Thema: Ar- beitskreis in Magdeburg; UCB Pharma HmbH; 04.12.2013; persónlich - Thema: Vorsitz im 13. Seminar in Berlin; A- pherese Forschungs- institut Köln; 06.12.2013; persónlich										
Morbach, Dr. Ste- phan	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Reapplix ApS; seit 2015; Wundthera- pie; Hono- rar; Spende an D-FOOT - URGO; seit	Themenbe- zug zur Leitlinie: - PGC-DF Werl; 01/16; DFS; Hono- rar; persón- lich - DDG-Kon- gress; 05/16; DFS;	Themenbe- zug zur Leitlinie: - DDG-Kon- gress; 05/17; DFS - PGC-DF Werl; 01/18; DFS; Hono- rar; persón- lich	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Honorary life long Member und DFSG-Fel- lowship; seit 06/18 - D-FOOT International	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Gastwis- senschafter am Institut für Versor- gungsfor- schung und Gesund- heitsökono- mie, Centre	keine	keine	keine	nein	Marienkrankenhaus Soest gem-GmbH; Chefarzt Abteilung Diabetologie/Angiologie	keine

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
		05/2015; Wundtherapie; Honorar; persönlich - Novo Nordisk; seit 2007; Diabetestherapie; Honorar; persönlich	- DDG-Kurs; 11/16; DFS; Honorar; persönlich - Koordinationskurs; 06/16, 11/16, 06/17, 11/17; DFS - PGC-DF Rheine; 01/17; DFS; Honorar; persönlich - AG-Fuß Stuttgart; 03/17; DFS	- AG-Fuß Eisenach; 05/18; DFS		(Vizepräsident); seit 01/18 - Scientific Committee International Symposium on the Diabetic Foot; seit 05/10 - Sprecher der Arbeitsgruppe Evidenz-basierte Leitlinie Diabetischer Fuß der DDG; seit 10/02	for Health and Society, Heinrich Heine-Universität Düsseldorf; seit 01/13						
Müller, PD Dr. rer. nat. Nicolle	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Epidemiologie, Diagnostik, EBM, Schulung; Diabeteszentrum Thüringen e.V.; seit 2006; Honorar; persönlich - Thema: Ernährungsmedizin; Landesärztekammer	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Integriertes PDM bei DM2; Roche Diagnostics GmbH; 2017; Drittmittel; institutionell Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Prävalenz	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Diabetesgesellschaft; Mitglied; seit ca. 2006 - Europäische Diabetes Gesellschaft; Mitglied; seit ca. 2006 - Diabeteszentrum Thüringen e.V.; Mitglied; seit ca. 2004	Themenbezug zur Leitlinie: - Versorgungsforschung in der Diabetologie; seit 2006 - Inzidenz schwerer Hypoglykämien in Deutschland; seit 2015 - Übertherapie; seit 2016	Themenbezug zur Leitlinie: - vorwiegend wissenschaftliche Tätigkeit im Bereich der Diabetologie; 2017-2019	Themenbezug zur Leitlinie: - Fachliche Leitung von Weiterbildungskursen zur Diabetesberatung im Auftrag der DDG; seit 2006 - Lehre im Rahmen der universitären Tätigkeit; seit 2009	keine	keine	Universitätsklinikum Jena; Klinik für Innere Medizin III; FB Endokrinologie/Stoffwechselerkrankungen; wissenschaftliche Mitarbeiterin	keine

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			Thüringen; 2016-2019; Honorar; persönlich - Thema: Schulungsprogramm DiaLife; VDBD; 2018; Honorar; persönlich	von Antikörpern; Fresenius Medical Care; 2017-2018; Drittmittel; institutionell - Thema: Phase-III-Studie, Finerenone; Bayer Vital GmbH; 12.06.2017-31.12.2020; Drittmittel; institutionell		Themenbezug zur Leitlinie (bedingt): - Deutsche Gesellschaft für Versorgungsforschung; Mitglied; seit 09/2019 - Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin; Mitglied; seit ca. 2007							
Müller, Prof. Dr. med. Ulrich A.	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Patienteninformation Diabetes; BARMER; 2015; persönlich - Thema: Therapieempfehlung Diabetes; TechnikerKrankenkasse; 2015; persönlich-ATI Arzneimittelinfo-	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - AMEDES; Metabolisches Syndrom Entität oder Risikobündel mit umstrittenen Definitionen; 20.09.2016; persönlich - Conventus GmbH Kongressmanagement; evidenzbasierte Diabetologie; Pro-	Fresenius Medical Care; Prävalenz agonistische Auto-AK gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren bei Diabetes mellitus Typ2; 2016-2017; institutionell - Haemopharm; Blutzuckermessung; 2014; institutionell - Pfizer	keine	Diabeteszentrum Thüringen e. V.; Vorsitzender; 1995 bis jetzt- AkdÄ, Mitglied; 2012 bis jetzt - Deutsche Diabetesgesellschaft; Mitglied; 1990 bis jetzt - Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin; Mitglied;	keine	keine	keine	keine	keine	bis 12/2019 Leiter des Funktionsbereiches Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena 1/2020 bis 8/2020 Praxis für Endokrinologie und Diabetologie, Zentrum für	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
	dienst Berlin; 2015; persönlich - Thema: Arzneimittelbewertung; IQWiG; 2014; persönlich- KV Westfalen Lippe; Vortrag Polypharmakotherapie, 2014; persönlich- Profil For- schungsinstitut; 2013; Gutachten Therapieziele Diabetes; persönlich - Stiftung Warentest; Arzneimittelbewertung; 2013 bis jetzt; persönlich- Arzneimittelinfodienst Berlin; Therapieempfehlung Diabetes; 2014; persönlich - Bundesärztekam-		grammgestaltung, Leitung Weiterbildung; 2013-2014; Honorar persönlich; - Diabeteszentrum Thüringen e.V.; Diabetesschulung; Unterricht Weiterbildung Diabetesberater/Diabetesassistenten/ Wundassistenten; 2013- heute; persönlich; - Deutsche Diabetesgesellschaft; Qualitätssicherung Diabetologie; Weiterbildung Diabetologen; 2013- heute; persönlich; - Akademie für ärztliche Fortbildung der LÄK Thüringen; strukturierte Diabetesthe-	Pharma; Akromegalie; 2013; institutionell - VDBD; Entwicklung Schulungsprogramm für Angehörige von Diabetespatienten; institutionell - Diabeteszentrum Thüringen e.V.; Evaluation ISDM-Schulung; 2015; institutionell - NOVO Nordisk; Klinische Diabetologie-Kurs; 2013; institutionell - Abbott; Klinische Diabetologie-Kurs; 2013; institutionell - European Association for the Study of Diabetes; Klinische Diabetologie-Kurs; 2013; institutionell - European			2014 bis jetzt - Netzwerk für evidenzbasierte Medizin; Mitglied; 2012 bis jetzt- Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie; Mitglied; jetzt - Amerikanische Diabetesgesellschaft ADA; Mitglied; 2012 bis jetzt - Europäische Diabetesgesellschaft; Mitglied; 1993 bis 2014						amblante Medizin, Universitätsklinikum Jena, ab 8/2020 Praxis für Endokrinologie und Diabetologie, Dr. Kielstein Ambulante Medizinische Versorgung GmbH, Jena.	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
	mer; Diabetesmedikation; 2016; persönlich - Institut für Hochschulentwicklung Hannover; Evidenzbasierte Pflege UKH Halle; 2017; persönlich - Stiftung Warentest; Stoffwechsel, Schilddrüse, Adipositas; 2017; persönlich - BARMER; Entwicklung von Informationsmaterial für Diabetespatienten; 2017; persönlich - John Wiley; Diabetologie; Diabetic Medicine Associate Editor; 2013-heute; persönlich		rapie; Weiterbildung Hausärzte; 2013-heute; Honorar persönlich - Deutscher Ärzteverlag; Diabetes-schulung; Patienten-Schulungsprogramm; 2013; persönlich - Arbeitskreis Arbeitsschutz Duisburg; Polypharmakotherapie; Weiterbildung; 2014; persönlich	Association for the Study of Diabetes; Klinische Diabetologie-Kurs; 2014; institutionell										
Nothacker, Dr. Monika,	Kein Themenbezug	Keine	kein Themenbezug	kein Themenbezug	Keine	kein Themenbezug	kein Themenbezug	Keine	kein Themenbezug	keine	keine	Arbeitsgemeinschaft	s.o.	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
MPH	<p>zur Leitlinie (Medizinisch Fachliche Beratung Frühe Nutzenbewertung Olaparib): - IQWiG; August – Oktober 2018; Honorar; persönlich</p> <p>Kein Themenbezug zur Leitlinie (Methodische Beratung planungsrelevante Indikatoren): - IQTiG; Januar-Juni 2016; Honorar; persönlich</p>		<p>zur Leitlinie (EbM und Leitlinien): - Dozentin: QM-Kurs Ärztekammer Niedersachsen; 2/2016, 2/2017; Honorar; persönlich</p> <p>kein Themenbezug zur Leitlinie (Wahlpflichtfach: EbM und Leitlinien): - Dozentin: Berlin School of Public Health; 2016-2019 jeweils 4 Termine a 8h pro Jahr; Honorar; persönlich</p> <p>kein Themenbezug zur Leitlinie (Gemeinsam Klug Entscheiden): - Vortrag</p>	<p>zur Leitlinie (Drittmittel im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie): - Deutsche Krebshilfe; Gesamter Zeitraum; Drittmittel; Alle institutionell</p> <p>kein Themenbezug zur Leitlinie (Forschungsprojekt leitlinienbasierte QI): - DFG; 7/2016-12/2018; Drittmittel; Alle institutionell</p>			<p>zur Leitlinie: - Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin: Sprecherin Fachbereich Leitlinien; 2014-2018 - Deutsche Krebsgesellschaft: einfache Mitgliedschaft; Gesamter Zeitraum</p>	<p>zur Leitlinie: - Publikationen zu Leitlinien und zu Gemeinsam Klug Entscheiden mit Schwerpunkt Methodik; Gesamter Zeitraum</p>			<p>zur Leitlinie: - Jährliche Seminare für Leitlinienentwickler und Leitlinienberater im Rahmen des Curriculums Leitlinienberater der AWMF; 2016-2019</p>			<p>der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF); Wiss. Mitarbeiterin, Stellvertr. Leitlinien des AMWF-Instituts für Medizinisches Wissensmanagement</p>

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			DAG Selbsthilfe; 2018; Honorar; Institution kein Themenbezug zur Leitlinie (Maximale Medizin – Optimal?): - Vortrag Berliner UG; 2017; Honorar; persönlich										
Petrak, Prof. Dr. rer. soc. Frank	keine	keine	Parkklinik Bad Schwalbach; 08.03.2017; persönlich	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - DDG (Mitglied), Mitglied S2-Leitlinien-gruppe "Psychosoziales und Diabetes" der DDG; seit 2000 bis heute kein Themenbezug zur Leitlinie: - DKPM (Mitglied); seit 2000 bis heute	Themenbezug zur Leitlinie: - Psychische Aspekte chronischer körperlicher Erkrankungen, Psychodiabetologie insbes. Diabetes und Depression, Angststörungen, Therapieadhärenz	keine	keine	keine	keine	Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie LWL-Uniklinikum der Ruhr-Universität Bochum; Forschungsleiter Zentrum für Psychotherapie Wiesbaden (ZPW); Leitung/Inhaber	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
Pfersich, Tatjana, B.Sc.	kein Themenbezug zur Leitlinie: - IKT Steinbeishochschule Berlin; 06.04.2017; persönlich	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Verband Deutscher Podologen; 01.01.2016; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie: - Verband Deutscher Podologen; 01.01.2014; persönlich	keine	keine	Mitglied im Verband Deutscher Podologen: Delegierte für Deutschland im internationalen Verband der Podiatristen FIP-IFP	Wissenschaftliche Mitarbeit am Institut für körperbezogene Therapie an der Steinbeishochschule Berlin, Schwerpunkt Studentenbetreuung, Gutachtertätigkeit der wissenschaftlichen Arbeiten	Mitglied im Verband Deutscher Podologen: Delegierte für Deutschland im internationalen Verband der Podiatristen FIP-IFP	Wissenschaftliche Mitarbeit am Institut für körperbezogene Therapie an der Steinbeishochschule Berlin, Schwerpunkt Studentenbetreuung, Gutachtertätigkeit der wissenschaftlichen Arbeiten	keine	Vater: 1. Bundesvorstand des Verbandes Deutscher Podologen e.V.	Fachpraxis für Podologie, Volker Pfersich, Juniorchefin Steinbeishochschule Berlin; Wissenschaftliche Mitarbeiterin	
Popert, Dr. med. Uwe	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie (Therapie): - IHF; 05.17; Honorar; persönlich -Tag der Allgemeinmedizin Marburg; 03.18; persönlich - DOXS Kassel; 11.17; persönlich	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - DEGAM + Präsidium + Leitlinie "kardiovaskuläre Prävention" + Sprecher der Sektion Versorgung Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Hausärzteverband Hessen - Vorstand	Themenbezug zur Leitlinie: - kardiovaskuläre Prävention - Leitlinienerstellung	Themenbezug zur Leitlinie: - hausärztliche Praxis - alles	keine	keine	Ich bin wie alle niedergelassenen Ärzte im Sinne von §12SGBV und von Regressen für die Kosten von Therapien verantwortlich und haftbar.	keine	keine

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
						- Gesundheitsnetz - Vorstand GNN - KV Hessen Vertreterversammlung							
Prien, Peggy	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Evidenzbasierte Medizin, Leitlinien Kein Themenbezug zur Leitlinie: nebenberuflich Erstellung von Patientenbroschüren für die Dt. Ges. für Gynäkologie und Geburtshilfe	keine	keine	keine	keine	ÄZQ	keine
Räther, Catrin (bis 11/2019, Stand 09/2017)	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie (Wundbehandlung): - KV-BB; 09.2014; persönlich-Berlin-Chemie; 03.2014; persönlich	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Bundesverband des Deutschen Verbandes für Podologie Beisitzerin; seit 01.07.2017	Themenbezug zur Leitlinie: - Bachelor of Art's in Business Administration Gesundheits- und Sozialwesen; seit 16.11.2013	Themenbezug zur Leitlinie: - Wundassistentin DDG in einer Diabetes Schwerpunktpraxis; seit 01.01.2014	Themenbezug zur Leitlinie: - D&B Dienstleistung und Bildung Seminare beim Deutschen Verband für Podologie	keine	keine	D&B Dienstleitung und Bildung GmbH; Lehrkraft für Podologie Diabetes Team Berlin; Wundassistentin	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			- KV-BB; 11.2015; persönlich - KV-BB; 11.2016; persönlich - KV-BB; 05.2017; persönlich - Wannsee Schulung; 02.2016; persönlich Themenbe- zug zur Leitlinie (Verlauf DFS): - Mecklen- burg-Vor- pommern; 04.2016; persönlich			- 2. Vorsit- zende im Deutschen Verband für Podologie Berlin Bran- denburg; seit 01.04.2016 - Mitglied in der Fuß-AG DDG; seit 01.01.2007			Berlin Bran- denburg Pe- dologie- schule Ber- lin D&B Aus- bildung; 01.05.2011 bis 01.04.2016				
Rubin, Prof. Dr. med. Diana	keine	keine	kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Novo Nor- disc Pharma GmbH; 03/2016; Honorar; persönlich	keine	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie: - DGEM; Vorsitzende Ausschuss Praxis und Fortbildung; seit 06/14 - DDG; Mit- glied im Aus- schuss für Ernährung; seit 04/11	kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Nutrigene- tik, Ernäh- rung	Gastroente- rologie und Diabetologie	kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Inhaltliche Konzeption der DGEM, seit 2013 - Mitglied des Wissen- schaftlichen Kongress- komitees der DGEM, seit 2017 - Mitglied	keine	keine	Vivantes Humboldt Klinikum Berlin; Ober- ärztin	2.2013- 12.2014; Evangeli- sches Geri- atreizentrum Berlin; Ober- ärztin

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
									des Wissen- schaftlichen Kongress- komitees der DGEM und der DGIM, seit 2018				
Rueb, Mo- nika	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine
Rümenapf, Prof. Dr. med. Gerhard	keine	keine	keine	keine	keine	Deutsche Gesellschaft für Gefäß- chirurgie; Leiter der Kommission Diabetischer Fuß; European society of Vascular surgery ESVS; Deutsche Di- abetes Ge- sellschaft; Mitglied der AG Fuß; Deutsche CHIVA-Ge- sellschaft; Deutsche Gesellschaft für Chirurgie	Diabeti- sches Fuß- syndrom, PAVK-Leitli- nien	Chefarzt Gefäßchirur- gie, Schwer- punkt arteri- elle Revas- kularisation von Men- schen mit Diabetes, Aortenaneu- rysmia Chi- rurgie, Caro- tis-Chirurgie	keine	keine	keine	keine	keine
												Arztpraxis A. Schneider; Höhenweg 14-18, 50169 Ker- pen	keine
												Diakon- sen-Stif- tungs-Kran- kenhaus Pauli-Egeii- Str. 33, 67346 Speyer; Chefarzt	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
Rüter, Dr. med. Ger-not	keine	keine	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie: Entschädi- gung für Studienteil- nahme 01Gx0746 + Nachfolge; BMBF; 01.02.2008- 31.07.2017; Nutzen ein- es suppor- tiven tele- fonbasierten Counseling- systems bei der haus- ärztlichen Betreuung von chro- nisch Kran- ken am Bei- spiel von Pat. mit Typ 2 Diabetes + Follow ups dazu; Ent- schädigung als Studien- arzt; persön- lich	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie: DEGAM-Mit- glied; ca. 1985 bis heute	Themenbe- zug zur Leitlinie: Themen ein- es haus- ärztlichen QE, Mode- rator u.a. Versorgung von Patien- ten mit Typ- 2-Diabetes; psychosozia- le Aspekte dieser Ver- sorgung.	keine	keine	keine	keine	niedergelas- sener Arzt für Allge- meinmedizin in ÜBAG bis 12/2019, 01/2020 bis 06/2020 selbststän- dig in Ein- zelpraxis, ab 07/2020 Al- tersrente	keine
Sahin, Ü- mit	keine	keine	keine	keine	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Deutsche Diabetes Hilfe - Men- schen mit	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Der Rixdor- fer - Ümit Sahin Elekt- rohaushalts- geräte Ser- vice & Han-

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
						Diabetes e.V.; Mitglied; seit 11/2017 Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Patientenvertretung für Menschen mit Diabetes - Hilfe und Informationen für Selbsthilfegruppen - Projekte und Betreuung (Freizeit, Fortbildungen)							del: Eigentümer	
Schaefer, Corinna M.A.	keine	keine	keine	keine	keine	kein Themenbezug zur Leitlinie: - DNEbM; Fachbereiche Leitlinien und Patienteninformation	keine	keine	keine	keine	keine	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; Stv. Leitung; Abteilungsleitung EbM/Leitlinien und Patienteninformation		
Schmidt, Martina	keine	keine	keine	keine	keine	kein Themenbezug	keine	keine	keine	keine	keine	Fachpraxis Susanne	selbständige	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
						zur Leitlinie: - Deutscher Verband für Podologie (ZFD) e.V.; 1. Vorsitzende Landesverband Hessen-Thüringen; seit 03/11 sowie Beisitzerin Podo Deutschland; seit 03/17						Kraft, 36396 Steinau; Podologin	Praxisinhaberin; bis 09/18
Schöbel, Dr. med. Christoph	keine	keine	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - ResMed; 01/2013-12/2017; Vortragshonorar/ Schulung; persönlich - PhilipsRespironics; einmalig 2015; Vortragshonorar / Schulung; persönlich - Berlin Chemie; einmalig 2017; Vortragshonorar /	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - ResMed; ab 01/2018M; Klinische Studie; institutionell	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Dt. Gesellschaft für Kardiologie, aktives Mitglied in AG 35 „Kardiovaskuläre Erkrankungen und schlafbezogene Atmungsstörungen“; 01/2014 bis aktuell - Dt. Gesellschaft für Schlaforschung und	Themenbezug zur Leitlinie: - Kardiovaskuläre Erkrankungen und schlafbezogene Atmungsstörungen; 2009 bis aktuell - Publikation: Schoebel C et al, Diabetes und Schlafapnoe, Der Diabetologe 01/2018, Springer	Themenbezug zur Leitlinie: - Interdisziplinäre Schlafmedizin; 2009 bis aktuell Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Innere Medizin mit klinischem Schwerpunkt Kardiologie; 2011 bis aktuell	keine	keine	keine	Charité – Universitätsmedizin Berlin CharitéCentrum 11, Campus Charité Mitte Med. Klinik m.S. Kardiologie und Angiologie; Facharzt	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			Schulung; persönlich - Norvartis; einmalig 2017; Vor- tragshonorar / Schulung; persönlich			Schlafmedi- zin, stellv. AG-Spre- cher „Kreis- lauf und Schlaf“; 12/2016 bis aktuell kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Dt. Gesell- schaft für Pneumolo- gie und Be- atmungsme- dizin, Mit- glied; 2010 bis aktuell - Dt. Gesell- schaft für In- nere Medi- zin, Mitglied; 2011 bis ak- tuell	Medizin; 12/2017						
Schöning, Doris	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Thema: Auditortätig- keit zur Zer- tifizierung, kein Bezug; Diabetes Qualitätsma- nagement GmbH (DQM); seit	Themenbe- zug zur Leitlinie:- Thema: Ak- tualisierung Experten- standard Wunden; Deutschen Netzwerk für Qualitätsent- wicklung in der Pflege	kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Caritas Borken, Pflegeperso- nal; 1 - 2 mal pro Jahr; institu- tionell- Hochschule Bielefeld	keine	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie: - VDBD Ver- band der Schulungs- und Bera- tungsberufe Deutschland e.V.; seit 1996 - DDG asso-	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Diabetes mellitus und Fußerkran- kungen im Rahmen der Promotion; seit 2011 - Experten- standard Pflege von	Lehre aller Themen in der Diabeto- logie	Themenbe- zug zur Leitlinie: - AG Weiter- bildungsstät- ten Diabe- tesberaterin DDG; seit 2009 - AG Weiter- bildungsstät- ten Diabete-	keine	keine	Akademie für Gesund- heitsberufe Rheine Franken- burgstrasse 31 48431 Rheine; Re- feratsleitung Diabetes- und Ge-	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
	2012 bis jetzt; persönlich - Thema: Begutachtung von Bachelorarbeiten; Hochschule Rheine; 2012 - 2015	(DNQP); 2014-2015; institutionell - Thema: Entwicklung Schulungsprogramm für Angehörige; VDBD; 2017; persönlich	Vorlesung; 1 - 2 mal pro Jahr; persönlich			ziertes Mitglied; seit ca. 2000 - Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.; seit 2014 - AG-Fuss DDG Mitglied; seit ca. 2000 - AG Diabetes und Geriatrie Mitglied; seit 2017 - AG Diabetes und Migration; seit ca. 2015	Menschen mit chronischen Wunden, Mitautorin und Mitglied der Expertenarbeitsgruppe, 1. Aktualisierung 2015 beim Deutschen Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege (DNQP).; 2015 - Krankheitserleben bei Diabetischem Fußsyndrom und Ulkusrezidiv. Diabetologe 8; 2012-Selbstfürsorge fördern durch partizipative Entscheidungsfindung bei Menschen mit Diabetischem Fußsyndrom. Hallesche Beiträge zu		sassistentinnen DDG; seit 2009 - Konzipierung neuer Weiterbildungs- und Forbildungsangebote für Pflegende; seit 2015				sundheitsmanagement	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
							den Gesundheits- und Pflegewissenschaften. 11. Jahrgang Heft 3. ISSN 1610-7268.; 2013						
Schorr, Dr. Susanne (augeschieden, bis 31.07.2019, Stand 01/2018)	keine	keine	kein Themenbezug zur Leitlinie: - KBV Akademie; 2017; persönlich	keine	keine	kein Themenbezug zur Leitlinie: - DNEbM; seit 2015	Leitlinien; Arzneimitteltherapie	keine	keine	keine	keine	ÄZQ; Stv. Abteilungsleitung NVL bis 07/2019	
Schüler Sabine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Berlin-Brandenburgische Gesellschaft für Herz- und Kreislauferkrankungen e.V. (BBGK e.V.)	Themenbezug zur Leitlinie: - methodische und Berichtsqualität diagnostischer Genauigkeitsstudien im Rahmen der Promotion; seit 2011	Keine	Keine	Keine	Keine	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) Straße des 17. Juni 106-108 10623 Berlin; Wissenschaftliche Mitarbeiterin	01/2016 - 12/2016: Bezirksamt Neukölln; Gesundheitsamt; Assistenzärztin im Bereich Hygiene und Umweltmedizin 11/2012 - 04/2014: Medical Park Berlin Humboldt-mühle; Assistenzärztin in der Abteilung Orthopädie und

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
													Unfallchirurgie
Schulz , Prof. Dr. rer. nat. Martin	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Gerichte; 09.15-08.17; persönlich	keine	Themenbezug zur Leitlinie (Versorgung): - DDG, 16-17 kein Themenbezug zur Leitlinie: - Novartis; 10.17; persönlich - Schwabe; 10.17; persönlich - LAKs/LAVs; 09.15-08.17; persönlich - ÖAK; 17; persönlich - BVKA; 16; persönlich - MSD; 16; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie (Medikationsplan): - BMG; 15-17; institutionell	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - DDG, stellv. Vorsitzender Kommission EADV (BAK/DDG); seit > 10 Jahren kein Themenbezug zur Leitlinie: - Vorsitzender der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK); 2009- Mitglied DNEbM, ESC/DGK, DPhG, DGPT, ESCP, ASCPT, ACCPharm, ACCPharmacol, ISPE, ISOP, APhA; viele Jahre	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Evidenzbasierte Medizin und Pharmazie (= Schule?); seit > 10 Jahren - Therapie-treue; seit > 10 Jahren - AM-Versorgung; seit > 10 Jahren - AMTS, Pharmakoepidemiologie; seit > 10 Jahren	keine	keine	keine	keine	ABDA-Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V., BAK, DAV; Geschäftsführer Arzneimittel	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
Storck, Prof. Dr. med. Martin	Themenbezug zur Leitlinie (Wundauf-lage): - Fa. Flen Pharma; 2014-2016; persönlich kein Themenbezug zur Leitlinie: - Fa. Endo-logix; 2005-heute; persönlich	keine	keine	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Device For-schung; Fa. Bayer klini-sche Studie; 2016-heute; institutionell - Fa. Endo-logix; 2016-heute; insti-tutionell	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Gefäß-schi-rurgie, Wundbe-handlung-VIGS - Kon-gress jäh-rlich (gemein-nützig)	keine	operative und inter-ventionelle Therapie der pAVK, Wundbe-handlung bei chro-nisch kriti-scher Ischä-mie, bei diab. Fuss-syndrom so-wie Ulcera venosa und mixta	VIGS Sym-posium jäh-rlich in Ba-den-Baden (allgemeine Fortbildung)	keine	keine		
Suchow-erskyj, Al-mut (bis 11/2019, Stand 08/2017)	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Deutsche Diabetes Föderation e.V.; Schatzmeis-terin	Deutscher Diabetiker Bund Landesver-band Nieder-sachsen e.V.; Lan-desvorsit-zende
Tholen, Reina	keine	keine	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - ebm-Netz-werk; seit 2012 (?)	keine	keine	keine	keine	keine	Physio-Deutschland - Deutscher Verband für Physiothera-pie (ZVK); Wissen-schaftliche Mitarbeiterin	
Uder, Prof. Dr. med.	keine	keine	Themenbezug zur	Themenbezug zur	keine	keine	Radiologie,	Urogenitale Radiologie,	keine	keine	keine	Universitäts-	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
Michael			Leitlinie (KM): - Bayer-Schering; 1.1.-31.12.17; persönlich	Leitlinie (Gd-KM): - Bayer-Schering; 1.1.-31.12.17; institutionell			KM, urogenitale Radiologie	interventionelle Radiologie					Klinikum Erlangen; Institutionsdirektor
Uebel, Dr. med. Til	keine	keine Tätigkeiten bei Unternehmen der Pharmaindustrie - RKI- G-BA- BZGA- Mitglied der Diabeteskommission der KV BaWue - Delegierter bei "Diabetes.de"; die hier vorhandenen multiplen industriellen Verflechtungen von diabetes.de oder zumindest Teile seiner Akteure sind derzeit für mich nicht überprüfbar, interne Anfragen wurden nicht beantwortet	HÄVG, hausärztliche Vertragsgemeinschaft; inwiefern diese gesponsert sind, entzieht sich meiner Kenntnis, soweit ich weiß werden die Entstehungskosten für Fortbildungen von den Hausärzten getragen; - IHF, Institut für hausärztliche Fortbildung; inwiefern diese gesponsert sind, entzieht sich meiner Kenntnis; - Universität	keine	keine	Sprecher der AG Diabetes der DEGAM; seit 2008; Mitgliedschaft bei der DDG; seit 2004; DGPR; MEZIS	Versorgungsqualität von Menschen mit Diabetes	Hausarzt und Diabetologe	keine	keine	keine	selbstständig	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			<p>Heidelberg und Tübingen; inwiefern diese gesponsert sind, entzieht sich meiner Kenntnis; - diverse Ärztekammern; inwiefern diese gesponsert sind, entzieht sich meiner Kenntnis; - DoxS, ein Ärztenetz in Kassel, http://www.doxs.de; inwiefern diese gesponsert sind, entzieht sich meiner Kenntnis; - HD-med, http://www.hdmed.de, ein unabhängiger Anbieter von Fortbildungsveranstaltungen; Dieser Anbieter wirbt</p>										

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			damit, dass er keine Verbindungen zur Pharmaindustrie hat und Kooperationspartner vieler Ärztekammer und wissenschaftlicher Fachgesellschaften sei. Einflüsse gibt es dort keine. Interna kenne ich nicht.										
Vader, Isabell, MPH (ausgeschieden 01/2021, Stand 01/2021)	keine	keine	keine	keine	keine	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Mitglied Marburger Bund; seit 12/2012	keine	keine	keine	keine	keine	ÄZQ; wissenschaftliche Mitarbeiterin	- 05/2015-10/2015: Technische Universität Berlin, Fachgebiet Management im Gesundheitswesen (drittmittelfinanziert durch BMBF); - 09/2013-09/2014: Evangelisches Krankenhaus Königin Elisa-

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
													beth Herz- berge Berlin
Westheide, Jörg	keine	keine	keine	keine	keine	Kein Themenbezug zur Leitlinie: Deutsche Diabetes-Hilfe - Menschen mit Diabetes (DDH-M); 07/14 - Bundesvorstand; 04/19	keine	keine	keine	keine	keine	Notar Dr. Th. Braun	Bundeswehr - Berufssoldat bis 05/2016; Logistik
Ziegler, Prof. Dr. med. Dan	Themenbezug zur Leitlinie (Arzneimittel): - Wörwag; 01.15-07.18; Alpha-Liponsäure; Honorar; persönlich - Mitsubishi Tanabe; 01.15-07.18; MT- 8554; Honorar; persönlich - Meda; 01.15-12.16; Alpha-Liponsäure; Honorar; persönlich - Takeda; 01.15-07.18; Actovegin;	Themenbezug zur Leitlinie: - TrigoCare; 01.15-07.18; Neuropad-Pflaster; Honorar; persönlich - Teva; 01.15.06.16; TV-45070; Honorar; persönlich - Astellas; 01.15-12.16; Quenza-Pflaster; Honorar; persönlich - Allergan; 11.17-07.18; Relamorelin; Honorar; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie: - Takeda; 01.17-12.17; Actovegin; Honorar; persönlich - Pfizer; 01.17-07.18; Pregabalin; Honorar; persönlich - Lilly; 1.16-12.16; Duloxetine; Honorar; persönlich - Astellas; 01.15-12.16; Quenza-Pflaster; Honorar; persönlich - Berlin-Chemie; 01.16-	Themenbezug zur Leitlinie: - Wörwag; 01.17-07.18; Benfotamin; Drittmittel; - Mitsubishi Tanabe; 01.18-07.18; MT-8554; Drittmittel; institutionell - Novartis; 01.18-07.18; EMA 401; Honorar; persönlich	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - DDG; AG Diabetes & Nervensystem (Sprecher); 01.15-07.18 - WHO Expert Group on Classification of Diabetic Complication; 07.18 - Diabetic Neuropathy: A Position Statement by American Diabetes Association (Koautor); 01.16-07.18 - American	Diabetische Neuropathie	Diabetologie, Endokrinologie	keine	keine	keine	Deutsches Diabetes-Zentrum Universitätsklinikum Düsseldorf; stellv. Direktor Oberarzt	keine

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
	Honorar; persönlich - Pfizer; 01.15-07.18; Pregabalin; Honorar; persönlich		07.18; Alpha Liponsäuren; Honorar; persönlich			Association of Clinical Endocrinologists an American College of Endocrinology Position Statement for Autonomic an Symatic Dysfunction; 12.17 - Leitlinie; Neuropathischer Schmerz, Dt. Ges. für Neurologie (DGN) (Koautor); 01.17-07.18							
Zeyfang, PD Dr. med. Dr. Univ. Rom Andrej	Themenbezug zur Leitlinie (Diabetes und Demenz): - Sanofi-Aventis; 1/12 bis heute; Honorar; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie (Diabetes Neuentwicklungen): - Lilly; 1/2016 bis heute; Honorar, Reisekosten; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie (Schulung SGS): - Berlin-Chemie; 1/2014 bis heute; Honorare; persönlich, institutionell	Themenbezug zur Leitlinie (Diabetes und Gebrechlichkeit): - EU-Studien; 2014 bis heute; institutionell	keine	Themenbezug zur Leitlinie (Mitinitiator der LL Diabetes im Alter): - Vorstandmitglied der AG Geriatrie und Pflege der DDG Leiter der AG Diabetes der DGG; 2002 bis heute	Themenbezug zur Leitlinie (Mitautor entsprechender Kapitel der LL DiAI): - Schulung im Alter, Diabetes T1 im Alter, Diabetes und Demenz; 2000 bis heute	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Diabetesbehandlung im Alter; 2014 bis 10/2017	keine	keine	Mitarbeit an der „Position Statement Diabetes in Old Age“ 2012 Verschiedene Vorträge zu Medikamenten im Alter u.a. für die FORTA-Liste	Medius KLINIK OSTFILDERN-RUIT Hedelfinger Strasse 166 73760 Ostfildern; Chefarzt Innere Medizin, Altersmedizin, Diabetologie und Palliativmedizin	Sana Klinik Bethesda Stuttgart Hohenheimer Starsse 21 70184 Stuttgart; Chefarzt Innere Medizin, Altersmedizin und Diabetologie

ergänzt durch Leitlinienreport, Version 3.0

Anhang 1.3 Stimmenthaltungen bei der Konsensuskonferenz

Vor der Konsensuskonferenz waren die Interessenkonflikte der Teilnehmer*innen durch AWMF und ÄZQ (Frau Dr. Nothacker und Frau Schaefer) bewertet worden. Enthaltungen waren bei moderaten IK unabhängig vom Themenbezug zur Leitlinie beschlossen worden. Jede Fachgesellschaft hatte eine Stimme. Waren mehrere Expert*innen für eine Fachgesellschaft benannt und hatte nur eine/r einen IK angegeben, so konnte eine andere Vertreterin/ein anderer Vertreter das Stimmrecht für die Fachgesellschaft wahrnehmen. Folgende Liste lag bei der Konsensuskonferenz als Tischvorlage aus.

Nr.	Experten	Fachgesellschaft
1.	Aberle , Prof. Dr. med. Jens	DDG
2.	Bahrmann, PD Dr. med. Anke	DGG
3.	Fritsche, Prof. Dr. med. Andreas	DDG
4.	Graf, Prof. Dr. med. Dr. Sportwiss. Christine	DGSP
5.	Haller, Dr. rer. medic. Nicola	VDBD
6.	Huber, Prof. Dr. med. Tobias B.	DGfN
7.	Keller, PD Dr. med. Jutta	DGVS
8.	Klein, Prof. Dr. Harald	DGIM
9.	Kulzer, Prof. Dr. phil. Bernhard	DDG
10.	Landgraf, Prof. Dr. med. Rüdiger	DDG
11.	Langhorst, Prof. Dr. med. Jost	GPT
12.	Lawall, Dr. med. Holger	DGA
13.	Lehmann, Prof. Dr. med. Helmar C.	DGN
14.	Lehrke, PD Dr. med. Michael	DGK
15.	Lemmen, PD Dr. med. Klaus Dieter	DOG
16.	Marx, Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus	DGK
17.	Meier, Angelika	VDBD
18.	Merker, Dr. Ludwig	DDG
19.	Mertens, Prof. Dr. med. Peter Rene	DGfN
20.	Morbach, Dr. Stephan	DDG
21.	Rubin, Prof. Dr. med. Diana	DGEM
22.	Schulz, Prof. Dr. rer. nat. Martin	AMK
23.	Ziegler, Prof. Dr. med. Dan	DDG
24.	Zeyfang, PD Dr. med. Dr. Univ. Rom Andrej	DGG

© ÄZQ 2019

NVL Typ-2-Diabetes
Interessenkonflikte



Abstimmung beim Algorithmus medikamentöse Therapie

Grundlage:

Bewertung der IK-Formulare durch Frau Dr. Nothacker und Frau Schaefer am 26.11.2019; Einstufung als „moderat“ mit Folge Enthaltung bei themenbezogenen Abstimmungen

Es gilt: 1 Stimme pro Fachgesellschaft

Nr.	Experten	Fachgesellschaft
1.	Abholz, Prof. Dr. med. Heinz Harald	DEGAM
2.	Barkhausen, Prof. Dr.med. Jörg	DRG
3.	Bertram, Prof. Dr. med. Bernd	DOG
4.	Brückel, Elke	DDF
5.	Bülders, Sabina	DEGAM
6.	Burckhardt, Marion, MscN	DGfW
7.	Daigeler, Prof. Dr. med. Adrien	DGPRAEC
8.	Debus, Prof. Dr. med. E. Sebastian	DGCh
9.	Diener, Dr. med. Holger	DGCh
10.	Dissemond, Prof. Dr. med. Joachim	DDG
11.	Egidi, Dr. med. Günther	DEGAM
12.	Enax-Krumova, Jun.-Prof. Dr. med. Elena	Deutsche Schmerzgesellschaft
13.	Fründ, Andreas	ZVK
14.	Ghods, Dr. med. Mojtaba	DGPRAEC
15.	Grundke, Prof. Dr. phil. Susanne	DGP
16.	Hartmann, Jutta	VMF
17.	Hübner, Dr. med. Peter	DGRW
18.	Karrer, Prof. Dr. med. Sigrid	DDG
19.	Kirschner-Hermanns, Prof. Dr. med. Ruth	DGU
20.	Klinge, Dr. med. Andreas	AkdÄ
21.	Klose, Dr. phil. Petra, M.A.	GPT
22.	Krüger, Apotheker Manfred	AMK
23.	Kruse, Univ-Prof. Dr. med. Johannes	DKPM/DGPM
24.	Maier-Hasselmann, Dr. med. Andreas	DGfW
25.	Mehrländer, Dr. med. Kai Florian	DEGAM
26.	Müller, PD Dr. rer. nat. Nicolle	VDBD

© ÄZQ 2019

NVL Typ-2-Diabetes
Interessenkonflikte



Nr.	Experten	Fachgesellschaft
27.	Müller, Prof. Dr. med. Ulrich A.	AkdÄ
28.	Petrak, Prof. Dr. rer. soc. Frank	DKPM/DGPM
29.	Pfersich, Tatjana, B.Sc.	VDP
30.	Popert, Dr. med. Uwe	DEGAM
31.	Rueb, Monika	VMF
32.	Rümenapf, Prof. Dr. med. Gerhard	DGG
33.	Rüter, Dr. med. Gernot	DEGAM
34.	Sahin, Ümit	DDH-M
35.	Schmidt, Martina	ZFD
36.	Schöbel, Dr. med. Christoph	DGSM
37.	Schöning, Doris	VDBD
38.	Storck, Prof. Dr. med. Martin	DGG
39.	Suchowerskyj, Almut	DDF
40.	Tholen, Reina	ZVK
41.	Uder, Prof. Dr. med. Michael	DRG
42.	Uebel, Dr. med. Til	DEGAM
43.	Westheide, Jörg	DDH-M

© ÄZQ 2019

Waren Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten vorgesehen, wurden verblindete Doppelabstimmungen durchgeführt: Zunächst stimmten alle Expert*innen ab, ohne sich zu enthalten. In einem zweiten Schritt war geplant, dass die Expert*innen mit IK sich enthalten. **Da in allen Fällen bereits die erste Abstimmung eine Zustimmung von 100% erbrachte, wurde von der zweiten Abstimmung abgesehen, da hier eine Änderung des Ergebnisses durch Enthaltung nicht möglich war.**

Anhang 1.4 Stimmhaltungen elektronische Abstimmung nach Konsensuskonferenz

Bei der elektronischen Abstimmung nach der Konsensuskonferenz (KK) wurde über Enthaltungen gemäß der auf der Konsensuskonferenz ausgelegten Tabellen entschieden (siehe oben). Für den Themenbereich Partizipative Entscheidungsfindung wurde nicht von einem Interessenkonflikt ausgegangen. Bei der Auswertung der Abstimmungen zur Insulintherapie wurden die Enthaltungen entsprechend berücksichtigt.

Stimmhaltungen bei der elektronischen Abstimmung

Abstimmung über (Nummerierung siehe Konsultationsfassung)	Anzahl Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten (gemäß der auf der KK ausgelegten Tabellen)
Empfehlung 2-4	8
Empfehlung 2-5	8
Abbildung 7 (Algorithmus Insulintherapie)	8
Empfehlung 2-6	8
Tabelle 11 (Formen der Insulintherapie)	8
Tabelle 12 (Insuline)	8

Anhang 2 Endpunktgraduierung

In den Recherchen zur medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes waren zunächst auch Studien betrachtet worden, die ausschließlich intermediäre Endpunkte betrachtet hatten. Nach Diskussion der ersten Rechercheergebnisse, wurden die Screeningkriterien aktualisiert. Relevant für die Evidenzsynthese waren im Verlauf der Diskussion nur noch die Studien, die Endpunkte mit besonders hoher klinischen Relevanz betrachteten.

Folgende Endpunkte wurden als kritisch eingeschätzt:

- Gesamtmortalität;
- kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz-Inzidenz und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen u.a.);
- renale Ereignisse (terminale Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit, renaler Tod, u. a.);

Anhang 3 Recherchestrategien

Anhang 3.1 Partizipative Entscheidungsfindung und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen

Anhang 3.1.1 Partizipative Entscheidungsfindung bei Typ-2-Diabetes (strukturierte Recherche)

PICO Fragestellung

Wie beeinflusst PEF/SDM Endpunkte bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes bzw. deren Behandelnde?

Population: Patient*innen mit Typ-2-Diabetes und/oder deren Behandelnde

Intervention: PEF, SDM

Vergleich: keine Einschränkungen

Endpunkte: keine Einschränkungen

Studientyp: Systematische Übersichtsarbeiten

Zeitraum: ohne Einschränkung bis (zuletzt) 02.04.2020

KSR (<https://ksrevidence.com/>) (02.04.2020)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
7	#1 AND #6	21
6	#4 OR #5	400
5	sdm in All text	128
4	#2 AND #3	316
3	decision in All text	3887
2	shared in All text	812
1	diabetes in All text	7759

Anzahl der Treffer: 21

Datenbanken der Cochrane Library (03.04.20)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#8	#7 AND #1 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	0
#7	#4 OR #5 OR #6	1538
#6	#2 AND #3	1450
#5	MeSH descriptor: [Decision Making, Shared] explode all trees	11
#4	(Sdm):ti,ab,kw	363
#3	(Decision):ti,ab,kw	22930
#2	(Shared):ti,ab,kw	4223
#1	(Diabetes):ti,ab,kw	76675

Anzahl der Treffer: 0

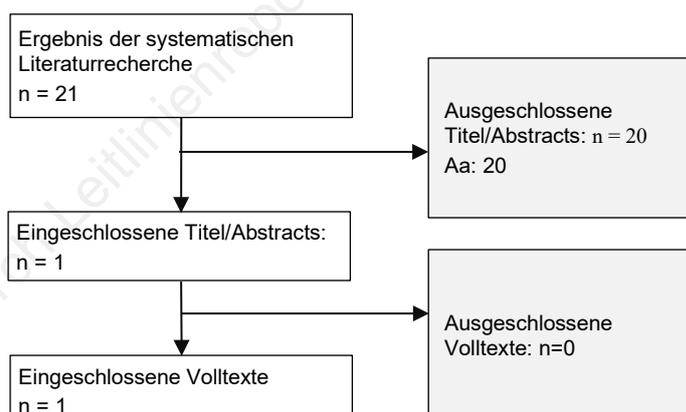
Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	KSR	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	21	0	21

Ein- und Ausschlusskriterien Title- / Abstract-Screening

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
Veröffentlichungszeitraum	<ul style="list-style-type: none"> Jegliches Datum der Veröffentlichung bis zum Datum der Recherche 	<ul style="list-style-type: none"> Zeitraum der Veröffentlichung in Zukunft liegend (Protokolle zu Reviews)
Population	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes Behandelnde von Patienten mit Typ-2-Diabetes 	<ul style="list-style-type: none"> Patienten mit Typ-1-Diabetes Gemeinsame Betrachtung von Patienten mit Typ-1 und Typ-2-Diabetes ohne adäquate Subgruppenanalyse Gestationsdiabetes Patienten mit anderen Erkrankungen
Intervention/ Fragestellung	<ul style="list-style-type: none"> Vorgehen nach dem Konzept der Partizipativen Entscheidungsfindung/Shared decision making Endpunktbeeinflussung durch die PEF beim Patienten oder den Behandelnden 	<ul style="list-style-type: none"> es wird nicht der Einfluss der partizipativen Entscheidungsfindung untersucht, sondern wie das Konzept der PEF gestärkt werden kann (z. B. durch Decision aids).
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> jegliche Endpunkte in Bezug auf den Patienten oder Behandelnde, die durch das Vorgehen nach dem Konzept der PEF beeinflusst werden. 	
Sprache	<ul style="list-style-type: none"> deutsch, englisch 	<ul style="list-style-type: none"> jegliche andere Sprachen

Flowchart



Legende:

Aa Thema nicht passend.

Anhang 3.1.2 Gezielte Suche: PEF / Entscheidungshilfen

Die in der Recherche identifizierte Literatur, die zwar nicht der Fragestellung entsprach, aber an anderer Stelle interessant war, wurde betrachtet und in die weiteren Überlegungen einbezogen. Ein Review zum Thema Entscheidungshilfen [65] wurde aus der NVL Chronische Herzinsuffizienz übernommen [66].

Anhang 3.1.3 Gezielte Suche: Epidemiologische Daten, Kontextfaktoren

Es erfolgte eine gezielte Recherche nach epidemiologischen Daten beim Robert-Koch Institut (www.rki.de) und auf der Seite der NAKO-Gesundheitsstudie (www.nako.de). Zur Identifikation und Klassifikation von Kontextfaktoren wurde auf den Seiten der WHO (www.who.de) und des DIMDI/BfArM (www.dimdi.de) recherchiert.

Anhang 3.1.4 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Es erfolgte eine selektive Recherche nach Modellen, die das Konzept der PEF veranschaulichen. Von den Experten eingebrachte Literatur wurde in der Gruppe diskutiert und bei allgemeiner Zustimmung in die Betrachtung mit aufgenommen.

Im Rahmen der öffentlichen Konsultation eingebrachte Literatur

Im Rahmen der öffentlichen Konsultation wurde eine Arbeit aus dem deutschen Versorgungskontext eingebracht, die nach Ende des Suchzeitraums des in der strukturierten Recherche identifizierten systematischen Reviews [67] erschienen war. Dieser wurde bei allgemeiner Zustimmung in die Leitliniengruppe mit aufgenommen [68].

Anhang 3.2 Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

Anhang 3.2.1 Strukturierte Recherche: Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

PICO Fragestellung

Fragestellung: Alle Übersichtsarbeiten (bereits publizierte sowie Protokolle) zum Thema Typ-2-Diabetes.

Population: Patienten mit Typ-2-Diabetes

Intervention: keine Einschränkung

Vergleich: keine Einschränkungen

Endpunkte: keine Einschränkungen

Studientyp: Cochrane Reviews (Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen) und Protokolle

Zeitraum: ohne Einschränkung bis 07.02.2018

Sprache: deutsch, englisch

Datenbanken der Cochrane Library (07. Februar 2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	diabetes:ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	383

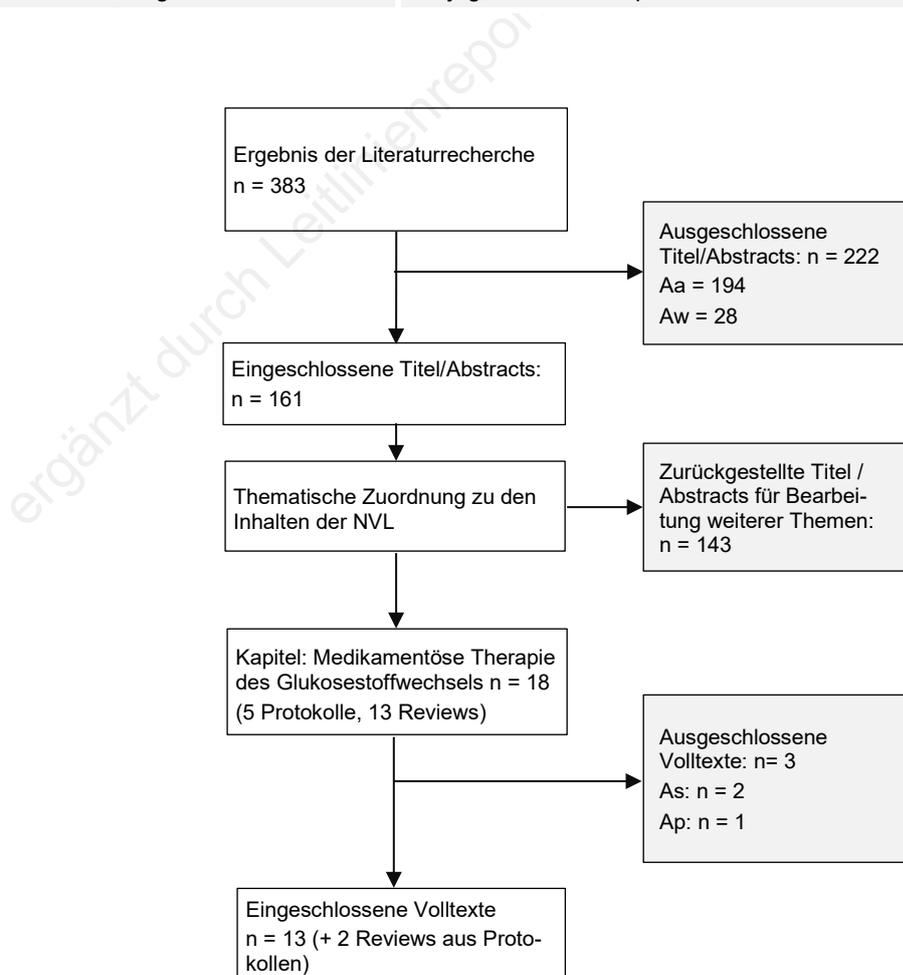
Cochrane Reviews	
• Review	338
• Protocol	45
Other Reviews	Nicht gesucht
Trials	Nicht gesucht
Methods Studies	Nicht gesucht
Technology Assessment	Nicht gesucht
Economic Evaluations	Nicht gesucht
Cochrane Groups	Nicht gesucht

Anzahl der Treffer: 383

Ein- und Ausschlusskriterien Title- / Abstract-Screening für kapitelübergreifende Recherche

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
Veröffentlichungszeitraum	<ul style="list-style-type: none"> Jegliches Datum der Veröffentlichung bis zum Datum der Recherche 	<ul style="list-style-type: none"> Zeitraum der Veröffentlichung in Zukunft liegend (Protokolle zu Reviews mit Relevanz für das aktuelle Kapitel wurden zurückgestellt. Im Verlauf wurde geprüft, ob die entsprechenden Reviews während der Bearbeitung veröffentlicht wurden)
Population	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes 	<ul style="list-style-type: none"> Patienten mit Typ-1-Diabetes Gemeinsame Betrachtung von Patienten mit Typ-1 und Typ-2-Diabetes ohne adäquate Subgruppenanalyse Diabetes bei speziellen Erkrankungen (Cystische Fibrose, nach Nierentransplantation etc.) Gestationsdiabetes
Intervention/ Fragestellung	<ul style="list-style-type: none"> jegliche in der 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes adressierte Fragestellung / Intervention / Thematik neue Themenbereiche (mit Relevanz im Versorgungsalltag) 	<ul style="list-style-type: none"> Themen / Fragestellung ohne Relevanz für die NVL Typ-2-Diabetes, 2. Auflage Studien, die nur Kosteneffektivität betrachten
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> jegliche Endpunkte 	
Sprache	<ul style="list-style-type: none"> deutsch, englisch 	<ul style="list-style-type: none"> jegliche andere Sprachen

Flowchart



Legende:

Ti/Ab-Screening:

Aa: Thema nicht passend (z. B. Patientenpopulation nicht passend, Intervention nicht relevant)

Aw: zurückgezogen

Volltextscreening:

As: Thema oder Wirkstoff wird im Rahmen der Kapitelüberarbeitung nicht betrachtet.

Ap: anderer Publikationstyp, Protokoll (Anmerkung: zu zwei für das Kapitel thematisch relevanten Protokollen wurde im Laufe der Überarbeitung der entsprechende Review veröffentlicht und mit betrachtet).

Ein- und Ausschlusskriterien Volltext-Screening Kapitel medikamentöse Therapie, 2. Auflage

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
Veröffentlichungszeitraum	<ul style="list-style-type: none"> Jegliches Datum der Veröffentlichung bis zum Datum der Recherche 	<ul style="list-style-type: none"> Zeitraum der Veröffentlichung in Zukunft liegend (vor Veröffentlichung wurde geprüft, ob zu den identifizierten Protokollen während der Bearbeitung Reviews veröffentlicht wurden (zuletzt 17.06.2020)).
Population	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes 	<ul style="list-style-type: none"> Patienten mit Typ-1-Diabetes Gemeinsame Betrachtung von Patienten mit Typ-1 und Typ-2-Diabetes ohne adäquate Subgruppenanalyse Diabetes bei speziellen Patientenpopulationen (z. B. nach Nierentransplantation) Schwangerschaftsbezogene Fragestellungen bei Patientinnen mit Diabetes
Intervention/ Fragestellung	<ul style="list-style-type: none"> Medikamentöse Therapie des Blutzuckerstoffwechsels 	<ul style="list-style-type: none"> Therapieoptionen ohne Relevanz im deutschen Versorgungsalltag (Glitazone, Alpha-Glukosidase-Inhibitoren, Schweineinsuline) Studien, die nur Kosteneffektivität betrachten
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> die von Experten für klinisch relevant/kritisch graduierten Endpunkte (siehe Anhang 2 Endpunktgraduierung) 	
Studientypen	<ul style="list-style-type: none"> Systematische Reviews HTA-Berichte 	
Sprache	<ul style="list-style-type: none"> deutsch, englisch 	<ul style="list-style-type: none"> jegliche andere Sprachen

Anhang 3.2.2 Strukturierte Recherche- Medikamentöse Therapie AHRQ

PICO-Frage

Fragestellung: Alle Übersichtsarbeiten (EPC Evidence Based Reports, Full Research Reports, Technology Assessments) zum Thema Diabetes mellitus Typ 2.

Population: Patienten Diabetes mellitus Typ 2

Intervention: keine Einschränkung

Vergleich: keine Einschränkungen

Endpunkte: keine Einschränkungen

Studientyp: EPC Evidence Based Reports, Full Research Reports, Technology Assessments

Zeitraum: ohne Einschränkung bis 18.07.2019

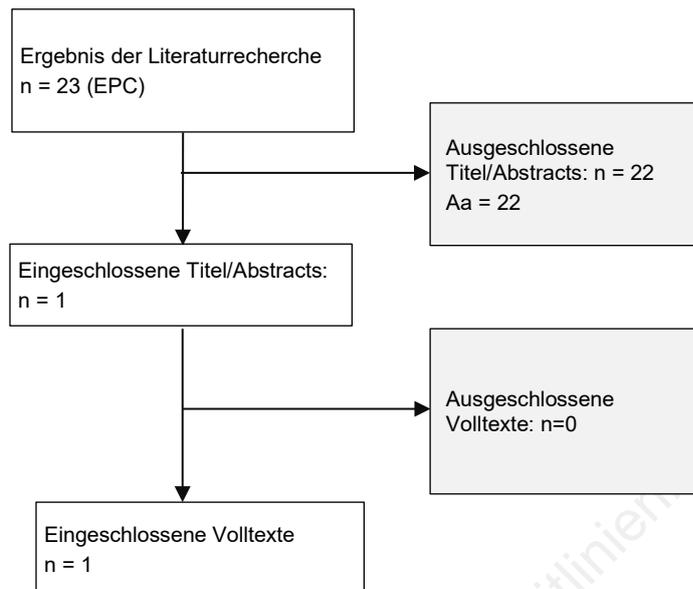
Sprache: deutsch, englisch

Datenbanken der AHRQ (18. Juli 2019)

EPC Evidence-Based Reports

www.ahrq.gov

Pfad EPC Evidence-Based Reports	Anzahl
Research → Research Findings & Reports → EPC Evidence-Based Reports → Search All EPC Reports → Endocrine Disorders	23



Legende:

Aa: Thema nicht passend (z. B. Patientenpopulation nicht passend, Typ-1-Diabetes, Gestationsdiabetes, Patientenpopulation nicht passend, Intervention nicht relevant)

Full Research Reports

www.ahrq.gov

Pfad Full Research Reports	Anzahl
Research → Research Findings & Reports → Full Research Reports	12

Ausschlüsse: 12 (Thema nicht passend)

Anzahl der Treffer: 0

Technology Assessment Program

www.ahrq.gov

Pfad Technology Assessment Programm	Anzahl
Research → Research Findings & Reports → Technology Assessment Program → Technology Assessments Completed (seit 2015)	10

Ausschlüsse: 10 (Thema nicht passend)

Anzahl der Treffer: 0

Anhang 3.2.3 Strukturierte Recherche- Medikamentöse Therapie: Update-Recherche Insulin Cochrane-Datenbank

PICO-Frage

Fragestellung: Alle Übersichtsarbeiten (bereits publizierte sowie Protokolle) zum Thema Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes.

Population: Patienten mit Typ-2-Diabetes

Intervention: Insulintherapie (s.c.) in Kombination mit oder ohne andere antidiabetische Medikamente

Vergleich: jegliche andere antidiabetische Therapie oder Placebo

Endpunkt: intermediate and long-term Endpunkte (analog zu ÄHRQ)

Studientyp: Cochrane Reviews (Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen)

Zeitraum: ohne Einschränkung bis 16.03.2020

Sprache: deutsch, englisch

Recherchestrategien

Datenbanken der Cochrane Library (16. März 2020)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#3	#1 AND #2 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	90
#2	(Insulin):ti,ab,kw	57718
#1	(diabetes):ti,ab,kw	76916

Cochrane Reviews	
• Reviews	86
• Protocols	4

Anzahl der Treffer: 90 (86 Reviews, 4 Protocols)

TiAb-Screening

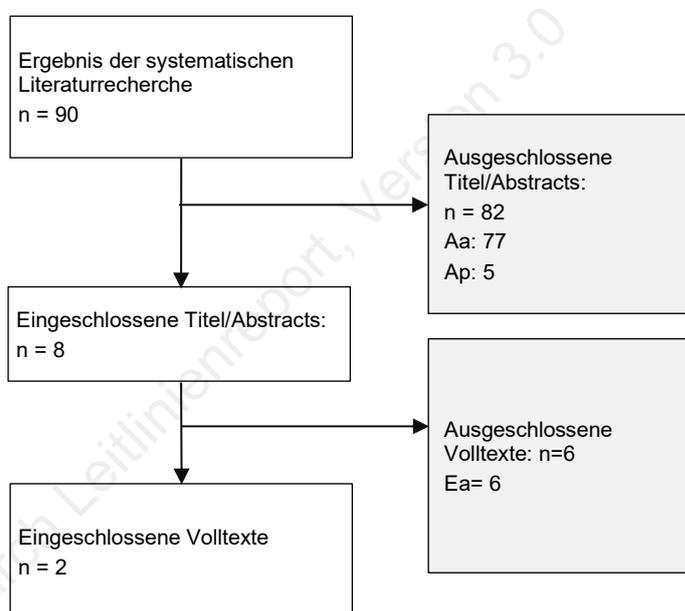
Kriterium	Einschluss	Ausschluss
Population	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	Patienten mit Typ-1-DM, Frauen mit Gestationsdiabetes, Kinder
Intervention / Fragestellung	- Insulin-Monotherapie oder Kombination aus Insulin und anderen Antidiabetika im Vergleich zu anderen Therapieoptionen - Vergleich verschiedener Therapie-Schemata oder verschiedener Insuline	Situationen und Krankheitsbilder, die zu speziell für die NVL sind (Therapie nach Nierentransplantation, Therapie bei akuten Ereignissen) - Intervention / Vergleich nicht relevant für die NVL
Outcome	die von Experten für klinisch relevant/kritisch graduierten Endpunkte, insbesondere: - Gesamt mortalität, - kardiovaskuläre und renale Endpunkte Ergänzend wurden bei der Bewertung der Gewichtsverlauf und das Hypoglykämie-Risiko betrachtet	
Studientyp	Systematischer Review von RCTs	

Protokolle wurden mit betrachtet, um auszuschließen, dass in den kommenden Monaten vor der Konsultationsphase noch ein interessanter Review veröffentlicht wird. In den vier identifizierten Protokollen wurden aber Patienten mit Typ-1-Diabetes betrachtet.

Volltext-Screening

Kategorie	Kriterien
E	Patienten mit Typ-2-Diabetes Insulin-Monotherapie und Kombination aus Insulin und anderen Antidiabetika
A1	Fragestellung, Thema nicht passend (Schweineinsulin)
A2	Withdrawn (im Tiab-Screening nicht ersichtlich)

Flowchart



Legende:

Aa: Fragestellung, Thema nicht passend (Gestationsdiabetes, Prädiabetes, Typ-1-Diabetes)

Ap: Protokolle, withdrawn

Ea: bereits in der systematischen Recherche 2018 identifiziert

Anhang 3.2.4 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Von den Experten eingebrachte Literatur wurde in der Gruppe diskutiert und bei allgemeiner Zustimmung in die Betrachtung mit aufgenommen.

Anhang 3.2.5 Systematische Recherche SGLT2-Inhibitoren

PICO-Frage

Population: Patienten mit Typ-2-Diabetes

Intervention: SGLT2-Hemmer

Vergleich: jegliche (auch Placebo)

Endpunkt: patientenrelevante Endpunkte (auch kardiovaskuläre)

Studientyp: RCT, keine Konferenzabstracts

Zeitraum: ohne Einschränkung bis 16.03.2018

Sprache: deutsch, englisch

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (16.03.2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#11	Search (#9 AND #10)	829
#10	Search (#1 OR #8)	3243
#9	Search ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR "clinical trials as topic" [MeSH Terms:noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]))	1145473
#8	Search (#6 AND #7)	2774
#7	Search ((#2 OR (#3 AND #4))	3469
#6	Search inhibit*	2423928
#5	Search (#3 AND #4)	2740
#4	Search ((2) OR two)	11476299
#3	Search ((sodium glucose OR sodium-glucose) AND (co-transport* OR cotransport* OR co transport*))	3226
#2	Search (sglt2 OR sgl-2 OR sgl 2)	2081
#1	Search (tofogliflozin OR ipragliflozin OR dapagliflozin OR canagliflozin OR empagliflozin OR sotagliflozin OR remogliflozin OR sergliflozin OR ertugliflozin)	1806

Anzahl der Treffer: 829

Datenbanken der Cochrane Library (20.03.2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#11	#10 not "conference Abstract":pt in Trials	582
#10	#1 or #9	1029
#9	#7 and #8	677
#8	#2 or #6	700
#7	inhibit*	100657
#6	#3 and #4 and #5	584
#5	2 or two	772408
#4	sodium glucose or sodium-glucose	2801
#3	co-transport* or cotransport* or "co transport**"	698
#2	sglt2 or sgl-2 or sgl 2	417
#1	ertugliflozin or sergliflozin or remogliflozin or sotagliflozin or empagliflozin or canagliflozin or dapagliflozin or ipragliflozin or tofogliflozin	923

Cochrane Reviews	
• Review	Nicht gesucht
• Protocol	Nicht gesucht
Other Reviews	Nicht gesucht
Trials	582
Methods Studies	Nicht gesucht
Technology Assessment	Nicht gesucht
Economic Evaluations	Nicht gesucht
Cochrane Groups	Nicht gesucht

Anzahl der Treffer: 582

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
RCTs	829	582	1411

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 483

A2 (nicht englisch/deutsch): 25

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 903

Screening

Im März 2018 wurde die systematische Recherche durchgeführt. Das Screening der Rechercheergebnisse erfolgte zweizeitig. Die Arbeitsgruppe entschloss sich nach dem Titel-Abstract-Screening, zunächst nur die Wirkstoffe Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin im Volltextscreening zu sichten. Relevant waren zu diesem Zeitpunkt auch Studien, in denen ausschließlich intermediäre Endpunkte betrachtet wurden. Nicht verblindete RCTs wurden zurückgestellt, jedoch nicht ausgeschlossen.

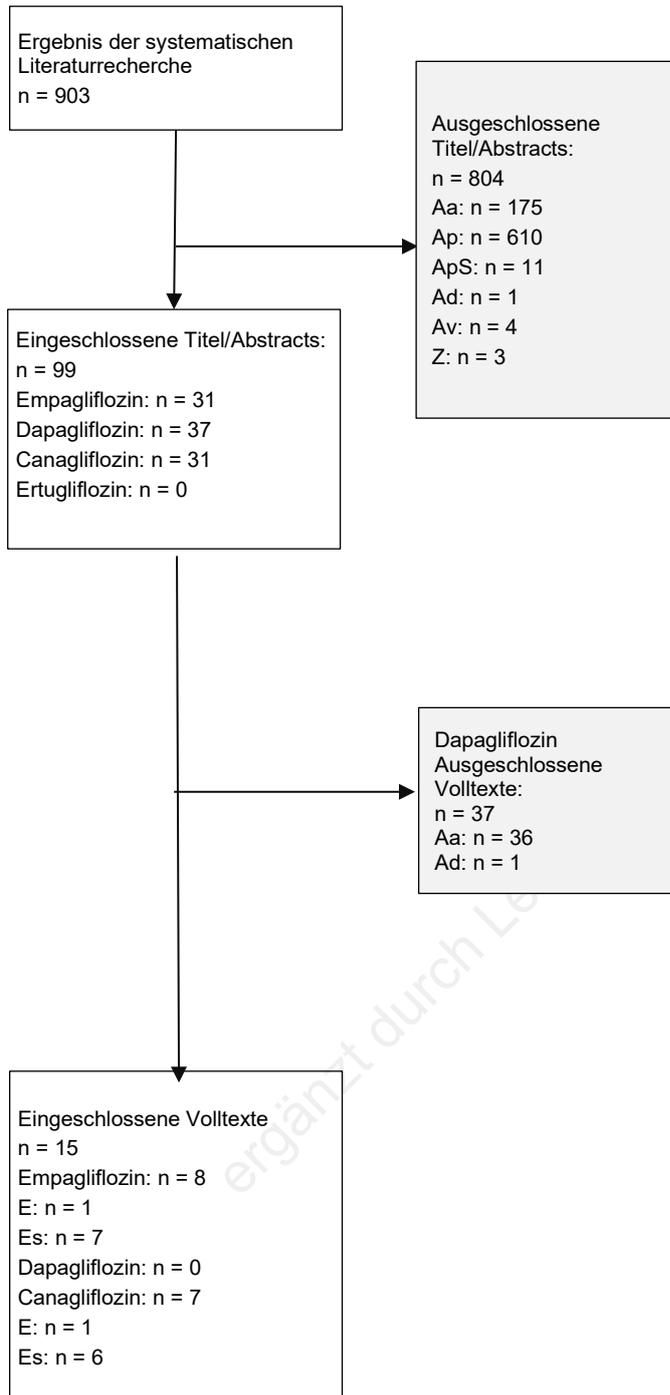
Nach der Diskussion der ersten Rechercheergebnisse passte die Arbeitsgruppe das Vorgehen an und erweiterte die Liste der Wirkstoffe um Ertugliflozin. Die Screeningkriterien wurden aktualisiert: Relevant für die Evidenzsynthese waren im Verlauf der Diskussion nur noch die Studien, die kardiovaskuläre Kompositendpunkte untersuchten - im Folgenden Endpunktstudien genannt. Einige wurden erst nach dem Rechercheende veröffentlicht und sukzessive von der Arbeitsgruppe in die Evidenzsynthese einbezogen. Studien, die ausschließlich intermediäre Endpunkte auswerten, wurden ausgeschlossen. Subgruppenanalysen der Endpunktstudien wurden eingeschlossen und dann im Detail bewertet und extrahiert, wenn sie von der Arbeitsgruppe als relevant erachtet wurden.

Im Dezember 2019 wurde die Recherche systematisch aktualisiert und geprüft, ob zu den aufgezählten Wirkstoffen weitere Endpunktstudien veröffentlicht wurden. Auch hier wurden die aktualisierten Screeningkriterien angewandt.

Kategorie	Kriterien März 2018	Aktualisierte Kriterien
Anwendung	Tiab-Screening Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin	<ul style="list-style-type: none"> • VT-Screening Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin • Tiab-Screening Ertugliflozin • Tiab und VT-Screening der Aktualisierungsrecherche Dezember 2019

Kategorie	Kriterien März 2018	Aktualisierte Kriterien
E	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Typ-2-Diabetes • SGLT2-Monotherapie • Kombinationstherapie aus SGLT2-Hemmern und anderen oralen Antidiabetika oder Insulin • Endpunkte (analog zu AHRQ): <ul style="list-style-type: none"> o intermediate (HbA1c, Gewicht, systolischer Blutdruck, Herzfrequenz) o long-term (Mortalität, makrovaskulär (CV- oder cerebrovaskuläre Erkrankungen), mikro- vaskulär (Retino, Nephro-, Neuropathie)) o Sicherheit • RCTs • Open-label extension study, wenn RCT vo- rangegangen ist 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Typ-2-Diabetes • SGLT2-Monotherapie • Kombinationstherapie aus SGLT2-Hemmern und anderen oralen Antidiabetika oder Insulin • Endpunkte (analog zu AHRQ): <ul style="list-style-type: none"> o long-term: Mortalität, makrovaskulär (CV- oder cerebrovaskuläre Erkrankungen), mikro- vaskulär (Retino, Nephro-, Neuropathie) o Sicherheit • RCTs
Es	<ul style="list-style-type: none"> • Post-hoc-Subgruppen-Analysen, die CV-End- punkte oder Lebensqualität/ Zufriedenheit be- trachten 	<ul style="list-style-type: none"> • Post-hoc-Subgruppen-Analysen der End- punktstudien, die CV-Endpunkte oder Le- bensqualität/ Zufriedenheit/ Sicherheitsas- pekte betrachten
Z	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-verblindete RCTs 	entfällt
Aa	<ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung, Thema nicht passend • Endpunkte nicht passend • Nur Kosten betrachtet • Kombination mit Pio- oder Rosiglitazon 	<ul style="list-style-type: none"> • Intermediäre Endpunkte • Fragestellung, Thema nicht passend • Endpunkte nicht passend • Nur Kosten betrachtet • Kombination mit Pio- oder Rosiglitazon
Ap	<ul style="list-style-type: none"> • Fallzahl < 100 • Dauer < 12 Wochen • Cross-over vor 12 Wochen begonnen • Metaanalysen • Protokolle/ Vorabpublikationen mit Baseline- Daten/ Interimanalysen • Post-hoc-Analysen (<i>Thema im Kommentar nach Wirkstoff filterbar</i>) • Gepoolte Analysen (<i>Thema im Kommentar nach Wirkstoff filterbar</i>) • Substudien • Phase-II-; Dosisfindungsstudien oder Studien zu Pharmakodynamik bzw. -Kinetik 	<ul style="list-style-type: none"> • Fallzahl < 100 • Dauer < 12 Wochen • Cross-over vor 12 Wochen begonnen • Metaanalysen • Protokolle/ Vorabpublikationen mit Baseline- Daten/ Interimanalysen • Post-hoc-Analysen (<i>Thema im Kommentar nach Wirkstoff filterbar</i>) • Gepoolte Analysen (<i>Thema im Kommentar nach Wirkstoff filterbar</i>) • Substudien • Phase-II-; Dosisfindungsstudien oder Studien zu Pharmakodynamik bzw. -Kinetik • Nicht verblindete RCTs • Long-term-extension studies
Av	<ul style="list-style-type: none"> • Studie bereits in AHRQ-Review einbezogen 	
Aps	<ul style="list-style-type: none"> • Gepoolte Analysen, die im Abstract einen Warnhinweis geben <p>--> erstmal ausgeschlossen, nach VT-Screening erneut prüfen, ob sich daraus Risikosignale erge- ben, die aus EMA-Dokumenten und VT-Screen- ing nicht bekannt waren</p>	entfällt

Flowchart



Anhang 3.2.6 Systematische Recherche GLP-1-RA

PICO-Frage 2018

Population: Patienten mit Typ-2-Diabetes

Intervention: GLP-1-Analoga als Mono- oder Kombinationstherapie

Vergleich: jegliche (auch Placebo)

Endpunkt: patientenrelevante Endpunkte

Studientyp: RCT ab 01/2011 (Nach Ende des Suchzeitraumes von CR 22092)

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (11. April 2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	Search (#7 NOT #6) Filters: Publication date from 2011/01/01	1124
#8	Search (#7 NOT #6)	1488
#7	Search #5 AND #4	1726
#6	Search #5 AND systematic[sb]	391
#5	Search (#1 OR #2 OR #3)	7167
#4	Search randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR "clinical trials as topic" [MeSH Terms:noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]	1149838
#3	Search (Glucagon-Like peptide-1 OR GLP-1) AND (analog* OR agonist*)	5990
#2	Search ("Glucagon-Like Peptide 1/agonists"[Mesh] OR "Glucagon-Like Peptide 1/analogs and derivatives"[Mesh])	1407
#1	Search lixisenatide[tiab] OR semaglutide[tiab] OR liraglutide[tiab] OR dulaglutide[tiab] OR albiglutide[tiab] OR exenatide[tiab]	3279

Anzahl der Treffer: 1124 RCTs

Datenbanken der Cochrane Library (12. April 2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#4	(#1 or #2 or #3) not "conference Abstract":pt Publication Year from 2011	1017
#3	(Glucagon-Like peptide-1 or GLP-1) and (Agonist* or analog*)	1292
#2	lixisenatide:ti,ab,kw or semaglutide:ti,ab,kw or liraglutide:ti,ab,kw or dulaglutide:ti,ab,kw or albiglutide:ti,ab,kw or exenatide:ti,ab,kw	1649
#1	MeSH descriptor: [Glucagon-Like Peptide 1] explode all trees and with qualifier(s): [Agonists - AG, Analogs & derivatives - AA]	192

Anzahl der Treffer: 1017 RCTs

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
RCTs	1124	1017	2141

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 828

A2 (nicht englisch/deutsch): 39

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 1274

Screening

Im April 2018 wurde die systematische Recherche durchgeführt. Das Screening der Rechercheergebnisse erfolgte zweizeitig. Die Arbeitsgruppe entschloss sich nach dem Titel-Abstract-Screening, zunächst nur die Wirkstoffe Liraglutid, Exenatid und Semaglutid im Volltextscreening zu sichten. Relevant waren zu diesem Zeitpunkt auch Studien, in denen ausschließlich intermediäre Endpunkte betrachtet wurden. Nicht verblindete RCTs wurden zurückgestellt, jedoch nicht ausgeschlossen.

Nach der Diskussion der ersten Rechercheergebnisse passte die Arbeitsgruppe das Vorgehen an und erweiterte die Liste der Wirkstoffe um Albiglutid, Dulaglutid und Lixisenatid. Die Screeningkriterien wurden aktualisiert: Relevant für die Evidenzsynthese waren im Verlauf der Diskussion nur noch die Studien, die kardiovaskuläre Kompositendpunkte untersuchten - im Folgenden Endpunktstudien genannt. Einige wurden erst nach dem Rechercheende

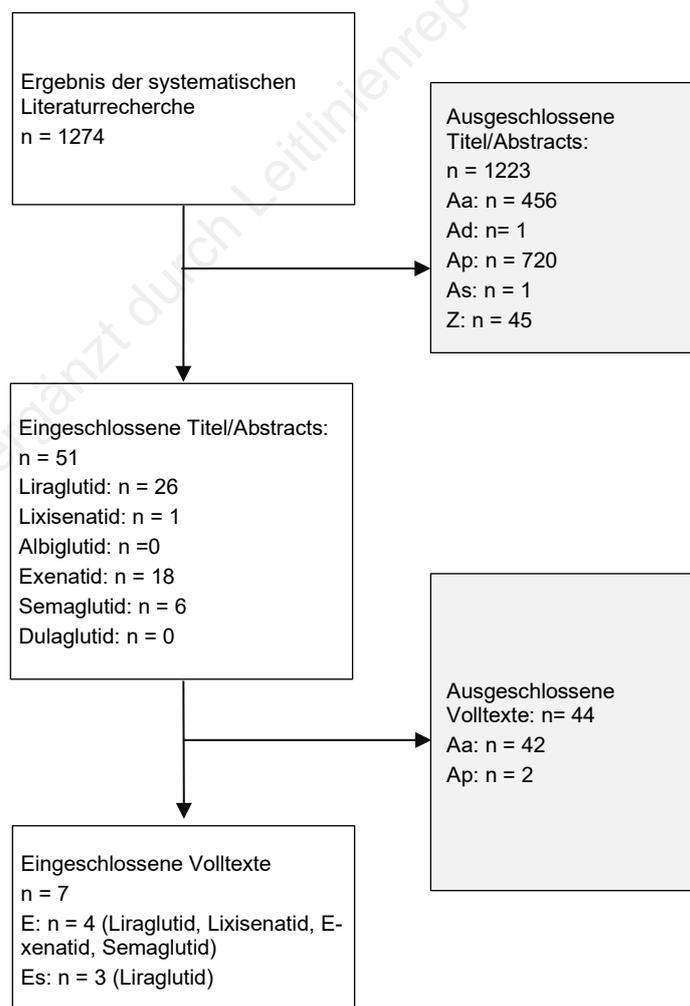
veröffentlicht und sukzessive von der Arbeitsgruppe in die Evidenzsynthese einbezogen. Studien, die ausschließlich intermediäre Endpunkte auswerten, wurden ausgeschlossen. Subgruppenanalysen der Endpunktstudien wurden eingeschlossen und dann im Detail bewertet und extrahiert, wenn sie von der Arbeitsgruppe als relevant erachtet wurden.

Im Dezember 2019 wurde die Recherche systematisch aktualisiert und geprüft, ob zu den aufgezählten Wirkstoffen weitere Endpunktstudien veröffentlicht wurden. Auch hier wurden die aktualisierten Screeningkriterien angewandt.

Kategorie	Kriterien April 2018	Aktualisierte Kriterien
Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> TiAb-Screening: Liraglutid, Exenatid, Semaglutid 	<ul style="list-style-type: none"> VT-Screening: Liraglutid, Exenatid, Semaglutid TiAb- und VT-Screening: Albiglutid, Dulaglutid und Lixisenatid TiAb und VT-Screening der Aktualisierungsrecherche Dezember 2019
E	<ul style="list-style-type: none"> Patienten mit Typ-2-Diabetes GLP-1-Monotherapie Kombinationstherapie aus GLP-1-Agonisten und anderen oralen Antidiabetika oder Insulin Endpunkte (analog zu AHRQ): <ul style="list-style-type: none"> intermediate (HbA1c, Gewicht, systolischer Blutdruck, Herzfrequenz) long-term (Mortalität, makrovaskulär (CV- oder cerebrovaskuläre Erkrankungen), mikrovaskulär (Retino, Nephro-, Neuropathie)) Sicherheit RCTs Open-label extension study, wenn RCT vorangegangen ist 	<ul style="list-style-type: none"> Patienten mit Typ-2-Diabetes Kombinationstherapie aus GLP-1-Agonisten und anderen oralen Antidiabetika oder Insulin Kardiovaskuläre Kompositendpunkte <ul style="list-style-type: none"> long-term: Mortalität, makrovaskulär (kardiovaskuläre- oder cerebrovaskuläre Erkrankungen), mikrovaskulär (Retino-, Nephro-, Neuropathie) weitere Sicherheitsaspekte aus Endpunktstudien RCTs
Es	<ul style="list-style-type: none"> Post-hoc-Subgruppen-Analysen, die CV-Endpunkte oder Lebensqualität/ Zufriedenheit betrachten 	<ul style="list-style-type: none"> Post-hoc-Subgruppen-Analysen der Endpunktstudien, die CV-Endpunkte oder Lebensqualität/ Zufriedenheit oder Sicherheitsaspekte betrachten
Z	<ul style="list-style-type: none"> Nicht-verblindete RCTs 	entfällt
Aa	<ul style="list-style-type: none"> Fragestellung, Thema nicht passend Endpunkte nicht passend Nur Kosten betrachtet Kombination mit Pio- oder Rosiglitazon 	<ul style="list-style-type: none"> Intermediäre Endpunkte Fragestellung, Thema nicht passend Endpunkte nicht passend Nur Kosten betrachtet Kombination mit Pio- oder Rosiglitazon

Kategorie	Kriterien April 2018	Aktualisierte Kriterien
Ap	<ul style="list-style-type: none"> Fallzahl < 100 Dauer < 12 Wochen Cross-over vor 12 Wochen begonnen Metaanalysen Protokolle/ Vorabpublikationen mit Baseline-Daten/ Interimsanalysen Post-hoc-Analysen (<i>Thema im Kommentar nach Wirkstoff filterbar</i>) Gepoolte Analysen (auch wenn Sicherheit oder CV-Risiko betrachtet, <i>Thema im Kommentar nach Wirkstoff filterbar</i>) Phase-II-; Dosisfindungsstudien oder Studien zu Pharmakodynamik bzw. -Kinetik 	<ul style="list-style-type: none"> Fallzahl < 100 Dauer < 12 Wochen Cross-over vor 12 Wochen begonnen Metaanalysen Protokolle/ Vorabpublikationen mit Baseline-Daten/ Interimsanalysen Post-hoc-Analysen (<i>Thema im Kommentar nach Wirkstoff filterbar</i>) Gepoolte Analysen (auch wenn Sicherheit oder CV-Risiko betrachtet, <i>Thema im Kommentar nach Wirkstoff filterbar</i>) Phase-II-; Dosisfindungsstudien oder Studien zu Pharmakodynamik bzw. -Kinetik Nicht verblindete RCTs Long-term-extension studies
Av	<ul style="list-style-type: none"> Studie bereits in AHRQ-Review einbezogen 	

Flowchart Screening



Anhang 3.2.7 Update-Recherche zu Endpunktstudien (Dezember 2019)

PICO-Frage 12/2019

Population: Patienten mit Typ-2-Diabetes

Intervention: GLP-1-Analoga (Liraglutid, Lixisenatid, Exenatid, Semaglutid, Dulaglutid, Albiglutid) oder SGLT2-Hemmer (Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin, Ertugliflozin) als Mono- oder Kombinationstherapie

Vergleich: jeglicher Vergleich, auch Placebo

Endpunkt: patientenrelevante Endpunkte (Primäre Endpunkte: klinisch relevante Langzeit-Endpunkte (Mortalität, makrovaskulär (kardiovaskuläre, oder zerebrovaskuläre Erkrankungen) oder mikrovaskulär (Retino-, Nephro- und Neuropathie))

Studientyp: RCT ab 03/2018 (erste Recherche bis 11.04.2018)

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (16. Dezember 2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#5	Search (#1 AND #2 AND #3) Filters: Publication date from 2018/03/01	588
#4	Search (#1 AND #2 AND #3)	2072
#3	Search ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))	1163833
#2	Search ((diabetes[tiab] OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh])	528379
#1	Search (Dapagliflozin[tiab] OR canagliflozin[tiab] OR empagliflozin[tiab] OR ertugliflozin[tiab] OR lixisenatide[tiab] OR semaglutide[tiab] OR liraglutide[tiab] OR dulaglutide[tiab] OR albiglutide[tiab] OR exenatide[tiab])	6472

Anzahl der Treffer: 588 RCTs

Datenbanken der Cochrane Library (16. Dezember 2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#15	#14 Publication Year from 2018	349
#14	#13 not "conference abstract":pt in Trials	1179
#13	#8 AND #12	1801
#12	#9 OR #10 OR #11	1263092
#11	((randomized OR placebo OR randomly OR trial)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1146633
#10	MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] this term only	33218
#9	("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial"):pt	569347
#8	#6 AND #7	1973
#7	#1 AND #2	4579
#6	#3 OR #4 OR #5	531357
#5	((MACE)):ti,ab,kw	2615
#4	(("major adverse cardiovascular events")):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1244
#3	((death OR mortality OR myocardial OR cardiovascular OR heart OR coronary OR infarction OR hospitalization OR angina OR stroke OR cerebral OR renal OR kidney OR nephropathy OR albuminuria OR transplantation OR dialysis OR failure OR microvascular OR macrovascular)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	531282
#2	(diabetes):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	86889
#1	((ertugliflozin OR empagliflozin OR canagliflozin OR dapagliflozin OR liraglutide OR semaglutide OR lixisenatide OR dulaglutide OR albiglutide OR exenatide)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5247

Anzahl der Treffer: 349 RCTs

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
RCTs	588	349	937

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 219

A2 (nicht englisch/deutsch): 9

A3 (Conference Abstract/Poster/Notes): 4

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 705

Überlegungen zur Recherchestrategie:

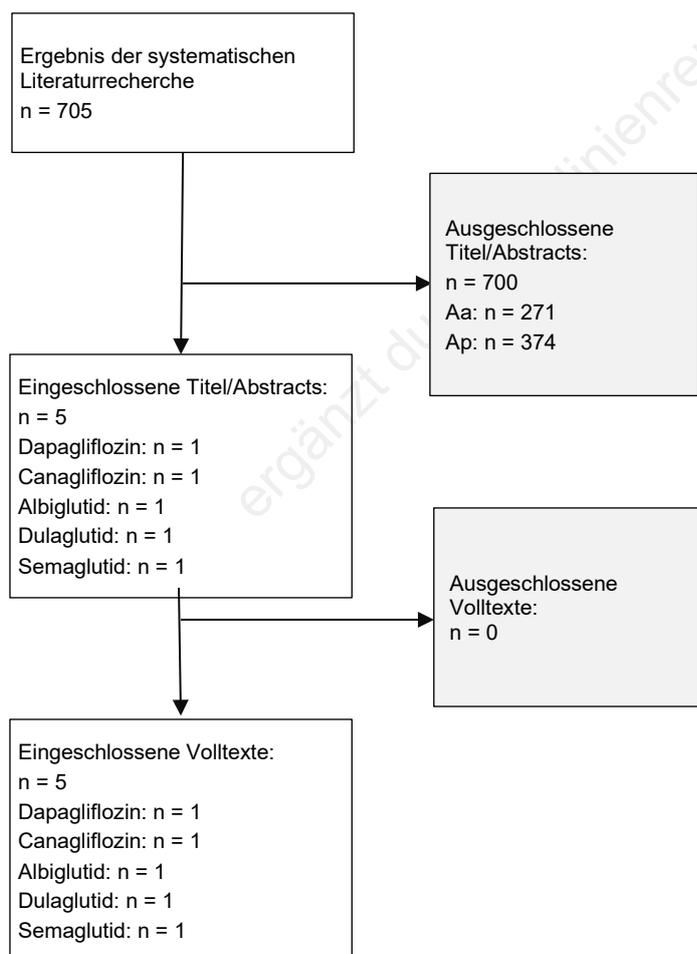
- Da nach RCTs und nicht nach systematischen Übersichtsarbeiten gesucht wurde, ist davon auszugehen, dass der Wirkstoffname im Titel oder Abstract (bei Cochrane auch noch key words) genannt wird.
- Anwendung des RCT-Filters von Cochrane für die PubMed-Recherche (with sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)).
- Der RCT-Filter von Cochrane (with sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)) wurde in Teilen auch für die Cochrane Recherche angewandt.
- Bei der Suchfrage zu den betrachteten Endpunkten wird davon ausgegangen, dass in einer Studie mit patientenrelevanten Endpunkten, diese auch im Titel oder Abstract benannt werden. Falls nicht, oder sollten nicht alle relevanten Endpunkte in der Recherchestrategie beachtet worden sein, sollten diese Studien über die PubMed-Suche identifiziert werden.

Tiab-Screening

Kategorie	Kriterien
Anwendung	Tiab-Screening Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin, Ertugliflozin, Liraglutid, Semaglutid, Lixisenatid, Dulaglutid, Albiglutid, Exenatid
E	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Typ-2-Diabetes (obligates Einschlusskriterium der Studie) • SGLT2-Monotherapie oder GLP-1-RA-Monotherapie • Kombinationstherapie aus SGLT2-Hemmern oder GLP-1-RA und anderen oralen Antidiabetika oder Insulin • Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> o long-term: Mortalität, makrovaskulär (CV- oder cerebrovaskuläre Erkrankungen), mikrovaskulär (Retino-, Nephro-, Neuropathie) (bei Nephropathie nur für den Patienten klinisch relevante Endpunkte (z. B. end-stage renal disease, renal death, dialysis), nicht alleinige Änderung von Laborparametern o weitere Sicherheitsaspekte aus Endpunktstudien • RCTs
Es	<ul style="list-style-type: none"> • Post-hoc-Subgruppen-Analysen der Endpunktstudien, die CV-Endpunkte oder Lebensqualität/ Zufriedenheit/ Sicherheitsaspekte betrachten • Weitere Analysen zu den eingeschlossenen Endpunktstudien
Aa	<ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung, Thema nicht passend (z. B. anderer Wirkstoff) • Endpunkte nicht passend • intermediäre Endpunkte • Nur Kosten betrachtet • Kombination mit Pio- oder Rosiglitazon

Kategorie	Kriterien
Ap	<ul style="list-style-type: none"> Fallzahl < 100 Dauer < 12 Wochen Cross-over vor 12 Wochen begonnen Metaanalysen Protokolle/ Vorabpublikationen mit Baseline-Daten/ Interimsanalysen Post-hoc-Analysen (<i>Thema im Kommentar nach Wirkstoff filterbar</i>) Gepoolte Analysen (<i>Thema im Kommentar nach Wirkstoff filterbar</i>) Substudien Phase-II-; Dosisfindungsstudien oder Studien zu Pharmakodynamik bzw. -Kinetik Nicht verblindete RCTs Long-term-extension studies Protokoll
Av	<ul style="list-style-type: none"> Studie bereits in AHRQ-Review einbezogen (entfällt aufgrund des Suchzeitraums)
Aps	<ul style="list-style-type: none"> Gepoolte Analysen, die im Abstract einen Warnhinweis geben --> erstmal ausgeschlossen, nach VT-Screening erneut prüfen, ob sich daraus Risikosignale ergeben, die aus EMA-Dokumenten und VT-Screening nicht bekannt waren

Flowchart



Anhang 3.2.8 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Von Autor*innen der Leitliniengruppe wurde jeweils eine Metaanalyse zu SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-RA in die Diskussion eingebracht.

Anhang 3.2.9 HbA1c-Zielkorridor und spezifische Therapiezielfindung für Stoffwechsel und Bluthochdruck

Zum HbA1c-Zielkorridor erfolgte eine selektive Recherche auf den Seiten des IGWiG. Zudem wurden Inhalte der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [2] und Daten des Robert Koch-Instituts (Diabetes-Survey 2019) in die Betrachtung mit einbezogen.

Die spezifische Therapiezielfindung für Stoffwechsel (Lipide) und Bluthochdruck wurde anhand der von der Leitliniengruppe eingebrachten Literatur diskutiert.

Anhang 3.2.10 Sicherheitsaspekte / IQWiG Nutzenbewertungen

Zu Sicherheitsaspekten wurde gezielt auf den Seiten der EMA (SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-RA) und der AkdÄ nach Informationen gesucht.

AkdÄ

Rote-Hand-Briefe (Archiv): www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/index.html

- Archiv der Jahre 2009 bis 2020 durchsucht, (Datum der gezielten Suche: zuletzt 03.06.2020)

Titel mit relevantem Bezug zur NVL Typ-2-Diabetes (Rote-Hand-Briefe)

Titel

21.01.2019: Risiko einer Fournier Gangrän (Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums) bei der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren ("Sodium-Glucose-Co-Transporter 2 Inhibitors")

(06.09.2016: Novo Nordisk ruft 3 Chargen des GlucaGen® HypoKit in Deutschland zurück, da sich in wenigen Fällen die Nadel von der Fertigspritze gelöst hat)

(25.10.2013: Novo Nordisk ruft drei Chargen von NovoMix® 30 FlexPen® Fertigpens wegen zu geringer oder zu hoher Insulinkonzentration zurück)

(26.09.2011: Information über einen vorübergehenden Lieferengpass von Apidra® Patronen (Insulinglulisin, [rekombinant hergestellt]) zur Injektion. Folgende Handelsformen in Deutschland sind betroffen: Apidra® Patrone, Apidra® Patrone für OptiClik®, Apidra® SoloStar®, Apidra® OptiSet® .)

28.07.2011: Leicht erhöhtes Risiko von Blasenkarzinomen unter der Einnahme von Pioglitazon-haltigen Arzneimitteln (actos®, Competact® und Tandemact®)

10.06.2011: Betrifft: Erhöhte Inzidenz von Blasenkarzinomen unter der Einnahme von pioglitazonhaltigen Arzneimitteln (actos®, Competact® und Tandemact®)

23.09.2010: Aussetzung der Vermarktung von Arzneimitteln, die Rosiglitazon enthalten (Avandia®, Avandamet® und Avaglim®) in der europäischen Union

Bekanntgaben (Archiv): www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/index.html

- Archiv der Jahre 2007 bis 2020 durchsucht (Datum der gezielten Suche: zuletzt 03.06.2020).

Titel mit relevantem Bezug zur NVL Typ-2-Diabetes (Bekanntgaben)

Titel

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2018): Atypische diabetische Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT2-Hemmern (Gliflozine). In: *Dtsch Arztebl* 115 (38), A-1671–2

Bundärztekammer (BÄK). Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Zunahme von Spontanberichten über Metformin-assoziierte Laktatazidosen. *Dtsch Arztebl* 2013; 110(10):A-464

Titel

Bundärztekammer (BÄK). Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Pankreaskarzinome im Zusammenhang mit Exenatid (Byetta®). Dtsch Arztebl 2011; 108(19):A-1080.

Bundesärztekammer (BÄK). Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Hepatitis im Zusammenhang mit Sitagliptin bei vorbestehender nichtalkoholischer Fettlebererkrankung. Dtsch Arztebl 2010; 107(23):A-1176.

Bundesärztekammer (BÄK). Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: UAW-News – International: Frakturrisiko unter Thiazolidindionen (Glitazonen). Dtsch Arztebl 2008; 105(25):A-1412.

Erratum "Aus der UAW-Datenbank" Pankreatitis unter Exenatid, Deutsches Ärzteblatt, Jahrgang 105, Heft 8 vom 22.02.2008, Seite A409

Bundärztekammer (BÄK). Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Pankreatitis unter Exenatid. Dtsch Arztebl 2008; 105(8):A-409.

Weitere Risikoinformationen (Archiv): www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/index.html

- Archiv der Jahre 2016-2020, Datum der gezielten Suche: zuletzt 03.06.2020.

Titel mit relevantem Bezug zur NVL Typ-2-DM (weitere Risikoinformationen)**Titel**

Information der EMA zur Verunreinigung von Metformin-haltigen Arzneimitteln mit NDMA (EMA vom 06.12.2019)

Omnitest 5 Blutzuckerteststreifen – gefälschte Importprodukte: Risiko für Hyperglykämien (Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) vom Juni 2019)

Rückruf: Insuman® Rapid 40 I.E./ml, 10 ml und 5 x 10 ml, Injektionslösung, alle Chargen (Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) vom Juni 2019)

Informationsbrief zu Omnitest 5 Blutzuckerteststreifen – gefälschte Importprodukte: Risiko für Hyperglykämien (EurimPharm Arzneimittel GmbH vom 29.05.2019)

FAQs zu: Vertriebeinstellung Insuman® 40 I.E./ml Durchstechflaschen (Sanofi vom 26.03.2019)

Insuman® - Vertriebeinstellung Insuman® 40 I.E./ml Durchstechflaschen, Umstellung auf Insuman® 100 I.E./ml Durchstechflaschen (Sanofi vom 26.03.2019)

Information zu Fiasp® (Insulin aspart): Risiko von Verwechslungen mit Tresiba® (Insulin degludec) (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 06.07.2018)

Außervertriebnahme von Albiglutid® (Eperzan) (GlaxoSmithKline GmbH vom April 2018)

Information des BfArM zu Fiasp® (Insulin aspart) (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 23.03.2018)

Weltweite Marktrücknahme von Eperzan® (Albiglutid) (GlaxoSmithKline GmbH u. Co. KG vom 26.07.2017)

Informationsbrief zu den Canagliflozin-haltigen Arzneimitteln Invokana® (Canagliflozin) und Vokanamet® (Canagliflozin, Metformin): Risiko von Amputationen der unteren Gliedmaßen (Janssen-Cilag GmbH vom 02.05.2016)

Informationsbrief zu SGLT2-Inhibitoren: Risiko einer diabetischen Ketoazidose – aktualisierte Hinweise (Hersteller von SGLT2-Inhibitoren vom 14.03.2016)

Informationsbrief zu INSUMAN® BASAL und INSUMAN® COMB 25 (rekombinantes Humaninsulin) (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH vom 30.11.2015)

Titel

Informationsbrief zu SGLT2-Inhibitoren: Risiko einer diabetischen Ketoazidose (Die Hersteller von SGLT2-Inhibitoren vom 09.07.2015)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Informationsbrief zu schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen und akuter Pankreatitis in Zusammenhang mit Saxagliptin (Onglyza®). 2012 [cited: 2020-06-24].

Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA)

Bei der EMA wurde nach Produktinformationen zu den betrachteten SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA gesucht. Zudem wurden die Assessment-Reports nach Sicherheitsaspekten hin untersucht, die in der Diskussion der Gruppe bis dato nicht thematisiert wurden (www.ema.europa.eu/en).

Zu den in der Leitliniengruppe diskutierten Sicherheitsaspekten wurde bei der EMA auch für Metformin und DPP-4-Hemmer gesucht.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Beim IQWiG wurde nach Nutzenbewertung der betrachteten SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA gesucht und diese wurden auf Sicherheitsaspekte hin gescreent (www.iqwig.de).

ergänzt durch Leitlinienreport, Version 3.0

Anhang 4 Evidenztabelle

Anhang 4.1 Evidenztabelle: Partizipative Entscheidungsfindung und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen

Anhang 4.1.1 Partizipative Entscheidungsfindung und Typ-2-Diabetes (strukturierte Recherche, aggregierte Evidenz)

Quelle	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II / Kommentar
<p>Saheb Kashaf M et al (2017). Shared decision-making and outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Patient Educ Couns 2017; 100(12):2159–71. DOI: 10.1016/j.pec.2017.06.030.</p> <p>Interne ID: #30073</p>	<p>Fragestellung: association between treatment shared decision-making (SDM) and outcomes in diabetes.</p> <p>Suchzeitraum: no restriction bis Juni und Juli 2016; in addition: Diabetes Care/Diabetes educator: Januar/Februar 1990 bis August 2016.</p> <p>Population: adults (18 years) with clinical diagnosis of type-2-diabetes</p> <p>Ein- und Ausschlusskriterien: Einschluss: Studies assessing SDM in Type 2 Diabetes and quantitative outcomes were included. Ausschluss: non-comparative design studies (case series, explanatory research), non-longitudinal studies (cross-sectional surveys)</p> <p>Interventionen/ Explanatory variable: Did the study measure or manipulate patient participation in diabetes decision-making?</p> <p>Outcome: process of care, clinical outcomes; All outcome measures addressed in 3 or more studies were addressed in text and, where reporting was sufficiently homogenous, subjected to a meta-analysis), siehe Ergebnisse</p>	<p>Baseline-Charakteristika: 2296 participants (1759 (76,6%) in studies with experimental design, 537 (23,4%) in studies with observational design), reporting on patient characteristics was variable.</p> <p>Ergebnisse (wie narrativ im Artikel berichtet)</p> <p>Clinical Outcome: impact on glycemic control: 7 experimental studies: 1 noted positive association, 6 null association (Metaanalyse nur mit 6 Studien, eine ausgeschlossen: categorial outcome reporting: Mean difference -0,22 (95%-CI -0,57; 0,13), I² > 50%). 2 observational studies: 1 found positive association, 1 found no association.</p> <p>Psychosocial outcomes: Impact on Quality of life (QOL): 1 observational, 4 experimental studies (3 using validated measures). Observational study: positive association for mental and null relation for physical functioning. 3 experimental studies: 2 found no relationship between SDM and QOL, while one found an association.</p> <p>Impact on patient knowledge: 10 experimental studies: 6 noted a positive association, 4 reported no association. Only one study reported using a validated measure of patient knowledge.</p> <p>Impact on decision quality: 8 experimental studies using the decisional conflict scale (DCS) tool, Among the 8 included studies, 3 found an association between SDM and improved decision quality while 5 others found no effect of SDM. Metaanalysis 7 studies (one excluded): overall effect: „strong evidence“ for an association between SDM and better DCS outcomes (Mean difference -5,74 (95% KI -10,63; -0,85), I² > 50%).</p> <p>Impact on risk perception: assessed in 6 experimental studies, all with unvalidated measures of the construct (2 studies: positive association between SDM and diabetes risk perception. 3 studies: mixed findings where at least one but not all subscales of the risk perception measure showed a positive association. 1 study showed a null association).</p> <p>Impact on patient satisfaction: 5 experimental studies: 1: positive effect, 4: no effect. One observational study: positive effect.</p>	<p>AMSTAR-II-Score: critically low</p> <p>- angegebenes Supplementary material mit zusätzlichen Informationen, die zu einer besseren Bewertung geführt hätten, nicht auffindbar; keine Rückmeldung auf Anfrage beim Autor (09.01.2020).</p> <p>- Suchstrategie: „The full search strategy is presented in the Supplementary material.“</p> <p>- Protokoll: Es wird erwähnt, dass es „prespecified eligibility criteria“ und ein „review protocol“ gab. Da keine genauen Angaben gemacht wurden (review question(s), a search strategy, inclusion/exclusion criteria, a risk of bias assessment), kann dieses Kriterium nicht mit „yes“ oder partial yes“ beantwortet werden.</p> <p>- Die Beschreibung der Recherche und Bewertung der Einzelstudien im Text lässt vermuten, dass dies ausführlich durchgeführt wurde.</p> <p>Weitere Kommentare:</p>

Quelle	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II / Kommentar
	<p>Studiendesign: observational and experimental design studies.</p> <p>eingeschlossene Studien n= 16: 13 RCTs: - Greenfield et al. 1988, - Rost et al. 1991 - Weymiller et al 2007 - Nannenga et al. 2009 - Mullan et al. 2009 - Mann et al. 2010 - Mathers et al. 2012 - Branda et al. 2013 - Denig et al. 2014 - Karagiannis et al. 2014 - Buhse et al. 2015 - Bailey et al. 2016 - Perestelo-Perez et al. 2016 1 quasi-experimental study: - Corser et al. 2007 Prospective cohort studies: - Lee et al. 2010 - Parchmann et al. 2010</p>	<p>- Wide range of dimensions of satisfaction; (3 used validated, 2 used unvalidated measures of construct).</p> <p>Impact on trust of physician: 1 observational study: positive association, 2 experimental studies: failed to find an association. (all used validated measures).</p> <p>Behavioral Outcomes: Impact on medication adherence: 5 experimental studies: 4 studies: null associations, 1 study: relationship between SDM and improved adherence. - 3 studies: self-reported measures, 1 used pharmacy records, 1 used both types of measures.</p> <p>Qualität der Evidenz (Quality Score: Scored on a scale from 0-27 using an adapted version of the Downs and Black checklist): - Mann et al. 2010, Parchmann et al. 2010: 12 - Branda et al. 2013: 13 - Lee et al. 2010: 14 - Greenfield et al. 1988, Perestelo-Perez et al. 2016: 15 - Corser et al. 2007: 16 - Karagiannis et al. 2014: 17 - Buhse et al. 2015: 18 - Rost et al. 1991, Denig et al. 2014: 19 - Mathers et al. 2012, Bailey et al. 2016: 21 - Weymiller et al 2007, Nannenga et al. 2009, Mullan et al. 2009: 23 „The quality tiers used for categorization of studies as “Low”, “Intermediate” and “High” quality are presented in the Supplementary materials. The dual-reviewed quality assessments for all included studies are listed in Table 1.“ [Anmerkung: Downs and Black checklist: 1. Study quality (10 items): the overall quality of the study; 2. External validity (3 items): the ability to generalize findings of the study; 3. Study bias (7 items): to assess bias in the intervention and outcome measure(s); 4. Confounding and selection bias (6 items): to determine bias from sampling or group assignment; and 5. Power of the study (1 items): to determine if findings are due to chance.] - We examined time cohort effects by stratifying study outcomes into those reported before or after the year 2010: little evidence of an effect. “Conclusion: The review examined the association between SDM and process of care and clinical outcomes in Type 2 diabetes. We found substantial evidence of an association between SDM and - improved decision quality, patient knowledge and patient risk perception.</p>	<p>- Setting, Entscheidungssituation, Intervention unterschiedlich und nicht immer detailliert beschrieben. - Messmethoden (z. B. patient knowledge measures) nicht immer ausführlich beschrieben und häufig nicht validiert. - Heterogenitäten zwischen den Studien. - Autoren des Reviews geben die Ergebnisse in Form einer Einschätzung (improved outcome/ no difference/ worse outcome) an. Originaldaten/Ergebnisse der Studien werden nicht berichtet (For outcome measures only addressed in tabular form, the results noted the direction of the observed effects in conjunction with the appraised methodological quality.).</p>

Quelle	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II / Kommentar
		<p>We found little evidence of an association between SDM and</p> <ul style="list-style-type: none"> - glycemic control, patient satisfaction, quality of life, medication adherence or trust in physician.” 	

Anhang 4.1.2 Gezielte Suche: PEF / Entscheidungshilfen

Quelle	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II / Kommentar
<p>Dobler CC et al. (2019): Impact of decision aids used during clinical encounters on clinician outcomes and consultation length. A systematic review. In: BMJ quality & safety 28 (6), S. 499–510. DOI: 10.1136/bmjqs-2018-008022.</p> <p>Interne ID: #29838</p>	<p>Fragestellung: to determine the impact of decision aids supporting shared decision making (SDM) during the clinical encounter on clinician outcomes.</p> <p>Suchzeitraum: from inception to June 2017 (authors reviewed all studies included in the Cochrane review Stacey et al 2017, “Decision aids for people facing health treatment or screening decisions” and updated the search).</p> <p>Population/Setting: adults making decision about screening or treatment options, participating clinicians: any healthcare professional (nurse, physician, physician assistant, dietician and so on), inpatient or outpatient</p> <p>Intervention: decision aids (DA) used during clinical encounters (any communication or support tool that facilitated a SDM process including patient and clinicians deliberating available healthcare options).</p> <p>Control: unaided control group (no decision aids), usual care or alternative intervention without the use of a decision aid.</p> <p>Outomes: clinician outcomes:</p>	<p>Baseline-Charakteristika: trials evaluated healthcare decisions for cardiovascular prevention and treatment (n=8), treatment of diabetes mellitus (n=3), treatment of osteoporosis (n=2), treatment of depression (n=2), antibiotics to treat acute respiratory infections (n=3), cancer prevention and treatment (n=4) and prenatal diagnosis (n=1).</p> <p>Effektivität: Clinicians’ satisfaction with decision aid (DA) and decision making process: 8 studies continuous outcome in 6 studies: one showed greater satisfaction five showed no difference. 1 study dichotomous outcome: higher proportion of clinicians being satisfied or extremely satisfied: relative risk (RR) 1,64 (95% CI 1,25; 2,16) 1 study: 5 categories: (intervention vs control group: completely satisfied: 34.7% vs 17.7%, very satisfied: 50.0% vs 59.8%, somewhat satisfied: 9.2% vs 17.7%, poorly satisfied: 5.1% vs 4.9% , not at all satisfied: 1.0 vs 0%; p=0.87) Knowledge transfer: 1 study: majority of clinicians judged the knowledge transfer using the DA as very easy (48%) or easy (39%). Decisional conflict/comfort: Assessed as a comparative continuous outcome in 3 studies: 2 studies less conflicted with DA, 1 study with no difference between groups. 1 study: dichotomous outcome (Decisional conflict scale) 2,5 or less: no significant difference between groups.</p>	<p>AMSTAR-II-Score: critically low</p> <p>AMSTAR-Bewertung als critically low unter anderem dadurch, dass die ausgeschlossenen Studien nicht aufgelistet wurden und die Gefahr des Publication bias nicht berücksichtigt wurde. Das Review-Protokoll wird in der Hauptpublikation nicht ausreichend beschrieben.</p> <p>- Aufwendige Recherche (6702 Treffer) in 9 Datenbanken, ausführliche Bewertung und Beschreibung der Studien.</p> <p>Bemerkungen - “Due to heterogeneity among included studies,</p>

Quelle	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II / Kommentar
	<p>1) clinicians satisfaction with a) clinical encounter in general, b) decision making process or any component of it, c) the decision aid (eg, plan to use the decision aid again) 2) efficiency in terms of the length of the clinical consultation 3) personal and professional well-being, including mood and burnout indicators and satisfaction with the practice of clinical care.</p> <p>Ausschlusskriterien: Decision aids only used before or after clinical encounter were excluded; Studies that only compared different types of decision aids were excluded.</p> <p>eingeschlossene Studien: 22 RCTs and 3 qualitative or mixed-methods studies nested in an RCT, together representing 23 unique trials (3 nested qualitative studies and 9 RCTs not included in the Cochrane review).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Coylewright et al 2016 and - Coylewright et al 2017 (nested study) - Hess et al 2016 - Hess et al 2012 - Perestelo-Perez et al 2016 - Nannenga et al 2009 - Thomson et al 2007 - Warner et al 2015 - Mathers et al 2012 - Karagiannis et al 2016 - Mullan et al 2009 - Denig et al 2014 - LeBlanc et al 2015 (Osteoporosis) - Montori et al 2011 - LeBlanc et al 2015 (Depression) - Loh et al 2007 - Legare et al 2011 - Legare et al 2012 - Little et al 2015 (parent study of Anthierens et al 2014) - Walczak et al 2017 - Leighl et al 2011 - Ozanne et al 2007 - Whelan et al 2003 - Bekker et al 2004 <p>RoB der eingeschlossenen Studien: The major source of risk of bias in trials was the lack of blinding of participants.</p>	<p>Helpfulness of the shared information: Results from all 3 studies assessing helpfulness of the information in the intervention group indicated that clinicians found the information in the DA more helpful than in the control: mean difference 0.64, 95% CI 0.18 to 1.09.</p> <p>Intention to use decision aid/SDM making in the future/for other decisions: Comparative continuous outcome in 3 studies: 1 showed significant difference, 2 did not. 1 Study: dichotomous outcome: higher proportion of clinicians in the intervention group intending to use a decision aid/SDM for other decisions: 67% vs. 41%, RR 1,6 (95% CI 1,01; 2,6) 1 study: categorial outcomes: intention to use decision aid/SDM in future; 62,9% (intervention) vs. 43,8% (control) 4 studies; assessing intention in the interventiongroup only: 63%, 90%, 94% and 100% of clinicians intended to use a decision aid/SDM in the future.</p> <p>Would recommend decision aid/SDM to other clinicians: 3 studies: clinicians in the intervention group were more likely to recommend use of a decision aid/SDM</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 study: mean difference: 1,09 (95% CI 0,57; 1,61) - 1 study: 74% (intervention) vs. 30% (control) would recommend decision aids - 1 study: choice between “yes”, “no” and “not shure”: “Yes” 62,7% (intervention) vs. 41,9% (control) <p>Intention to follow clinical practice guidelines: 2 studies: no difference Disruption to flow of consultation: 1 study: 77% of clinicians in the DA-group thought that the use of a decision aid was not disruptive and even potentially beneficial, 15% found it neither disruptive nor beneficial and 8% found it potentially disruptive.</p> <p>Length of the clinical consultation: 13 studies in outpatient setting measured length of consultation: 9 found no significant difference, 3 studies reported longer consultation time in the intervention group, 1 study reported shorter consultation time. 1 large multicentre study of the chest pain decision aid located in emergency departments: short conversations in the intervention versus control group (mean of 4,4. min vs 3,1 min).</p> <p>Personal and professional wellbeing: Nicht untersucht.</p>	<p>we used a narrative evidence synthesis approach”</p> <ul style="list-style-type: none"> - “Clinicians were not blinded” - “The overall strength of the evidence was low, with the major risk of bias related to lack of blinding of participants and/or outcome assessors” <p>Anmerkung: - Der Review wurde in der strukturierten Recherche (siehe oben) identifiziert.</p>

Quelle	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II / Kommentar
<p>Stacey D et al. (2017): Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. In: Cochrane Database Syst Rev 4 (4), CD001431. DOI:10.1002/14651858. CD001431.pub5.</p> <p>Interne ID: #27873</p>	<p>Fragestellung: Welche Effekte haben Entscheidungshilfen</p> <p>Suchzeitraum: Update (Stacey 2014), Updated search (2012 to April 2015) in CENTRAL; MEDLINE; Embase; PsycINFO; and grey literature; includes CINAHL to September 2008.</p> <p>Population: people facing health treatment or screening decisions</p> <p>Interventionen: Entscheidungshilfen vs. Usual Care (usual care, general information, clinical practice guideline, placebo intervention or no intervention)</p> <p>Endpunkte: International Patient Decision Aids Standards (IPDAS)-Kriterien: Knowledge, Risikowahrnehmung, Beteiligung an Entscheidungsfindung, Übereinstimmung von Werten und Entscheidung (values-choice congruence) u. a.</p> <p>Studies: published, RCT design</p> <p>Ausschlusskriterien: detailed decision aids</p> <p>eingeschlossene Studien: Body of Evidence: 105 Studien, 31.043 Teilnehmer</p> <p>Bewertung der strength of evidence mit GRADE</p>	<p>Baseline-Charakteristika: 10 countries: Australia (10 studies), Canada (15 studies), China (1 study), Finland (2 studies), Germany (6 studies), Netherlands (2 studies), Spain (1 study), Sweden (1 study), the UK (16 studies), the USA (50 studies), and Australia plus Canada (1 study). The 105 included studies evaluated decision aids that focused on 50 different decisions. Most common decisions were prostate cancer screening (14 studies), colon cancer screening (10 studies), medication for diabetes (4 studies), breast cancer genetic testing (4 studies), prenatal screening (4 studies), medication for atrial fibrillation (4 studies), and surgery (mastectomy for breast cancer, 4 studies; hysterectomy, 3 studies; prostate cancer treatment, 4 studies). See page 16/346</p> <p>Ergebnisse (als intervention versus control)</p> <p>Attributes of the choice made:</p> <p>Participants' Knowledge (Score) Mean difference (MD) 13,27% (95% CI 11,32; 15,23); 52 studies; N = 13,316; high-quality evidence,</p> <p>Accuracy of risk perceptions: 565 von 1000 vs. 269 von 1000, Risk ratio (RR) 2,10 (95% CI 1,66; 2,66), 17 studies; N = 5096; moderate-quality evidence, the GRADE rating was downgraded given the lack of precision.</p> <p>Congruency between informed values and care choices: 289 von 1000 vs. 595 von 1000, RR 2,06 (95% CI 1,46; 2,91), 10 studies; N = 4626; low-quality evidence (The GRADE rating was downgraded given the lack of consistency, precision and directness).</p> <p>Attributes related to the decision-making process: decision aids decreased:</p> <ul style="list-style-type: none"> - decisional conflict related to feeling uninformed MD -9,28/100 (95% CI -12,20; -6,36), 27 studies; N = 5707; high-quality evidence, - indecision about personal values: MD -8,81/100 (95% CI -11,99, -5,63), 23 studies; N = 5068; high-quality evidence, - proportion of people who were passive in decision making RR 0,68 (95% CI 0,55, 0,83), 16 studies; N = 3180; moderate-quality evidence. <p>The median effect of decision aids on length of consultation was 2,6 minutes longer (24 versus 21; 7,5% increase).</p> <p>Authors conclusion: ... people exposed to decision aids feel more knowledgeable, better informed, and clearer about their values, and they probably have a more active role in decision making and more accurate risk perceptions. There is growing evidence that decision aids may improve values-congruent choices.</p>	<p>AMSTAR-II-Score: moderate</p> <p>„In subgroup analysis, we compared results for decision aids used in preparation for the consultation versus during the consultation, finding similar improvements in pooled analysis for knowledge and accurate risk perception. For other outcomes, we could not conduct formal subgroup analyses because there were too few studies in each subgroup.“</p> <p>„Studies did not report adverse events associated with the use of decision aids.“</p> <p>Der Review wurde als Literatur aus der NVL chronische Herzinsuffizienz 2019 übernommen.</p>

Anhang 4.1.3 Gezielte Suche: Epidemiologische Daten, Kontextfaktoren

Zitat

World Health Organization (WHO), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI WHO-Kooperationszentrum für das System Internationaler Klassifikationen. Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF). Geneva: WHO; 2005.

Robert Koch-Institut. Soziale Ungleichheit und Diabetes mellitus – Zeitliche Entwicklung bei Erwachsenen in Deutschland. J Health Monit 2019; 4(2):12–30. DOI: 10.25646/5980.

Heidemann C, Du Y, Schubert I, et al. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6):668–77. DOI: 10.1007/s00103-012-1662-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703485>.

Paprott R, Mensink GB, Schulze MB, et al. Temporal changes in predicted risk of type 2 diabetes in Germany: Findings from the German Health Interview and Examination Surveys 1997-1999 and 2008-2011. BMJ open 2017; 7(7):e013058. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013058. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28694339>.

Robert Koch-Institut (RKI). Diabetes in Deutschland – Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019. 2019 [cited: 2020-01-23]. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Diabetes_Surveillance/Diabetesbericht.pdf;jsessionid=15F4815C30234AC863009A5587FF63B5.2_cid390?__blob=publicationFile.

Dragano N, Reuter M, Greiser KH, et al. Soziodemografische und erwerbsbezogene Merkmale in der NAKO Gesundheitsstudie. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2020; 63(3):267–78. DOI: 10.1007/s00103-020-03098-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32034444>.

Anhang 4.1.4 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Zitat

Elwyn G, Vermunt NP. Goal-Based Shared Decision-Making: Developing an Integrated Model. Journal of Patient Experience 2019; 4:[epub ahead of print]. DOI: 10.1177/2374373519878604.

Elwyn, Glyn; Durand, Marie Anne; Song, Julia; Aarts, Johanna; Barr, Paul J.; Berger, Zackary et al. (2017): A three-talk model for shared decision making. Multistage consultation process. In: BMJ (Clinical research ed.) 359, j4891. DOI: 10.1136/bmj.j4891.

Bieber, Christiane; Gschwendtner, Kathrin; Müller, Nicole; Eich, Wolfgang (2016): Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) - Patient und Arzt als Team. In: Psychother Psychosom Med Psychol 66 (5), S. 195–207. DOI: 10.1055/s-0042-105277.

Härter M. Partizipative Entscheidungsfindung (Shared Decision Making) - ein von Patienten, Ärzten und der Gesundheitspolitik geforderter Ansatz setzt sich durch. Z Arztl. Fortbild. Qualitätssich. 2004; 98(2):89–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15106486>.

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Version 2.0. 2015 [cited: 2017-10-17]. <http://www.ebm-netzwerk.de/pdf/publikationen/gpgi2.pdf>.

Petrak F, Meier JJ, Albus C, et al. Motivation und Diabetes – Zeit für einen Paradigmenwechsel?: – Ein Positionspapier –. Diabetologie und Stoffwechsel 2019; 14(03):193–203. DOI: 10.1055/a-0868-7758.

Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41(12):2669–701. DOI: 10.2337/dci18-0033. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30291106>.

Bierbaum, Thomas (2019): Gemeinsam gut entscheiden. Interview mit Prof. Martin Härter. Online verfügbar unter <https://www.gesunder-koerper.info/arzt-patient/gemeinsam-gut-entscheiden/>, zuletzt geprüft am 21.07.2020.

Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	Kommentar
<p>Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2004; 27(5):1218–24. DOI: 10.2337/dia-care.27.5.1218. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111553.</p>	<p>Fragestellung: This systematic review was undertaken 1) to assess the extent of poor adherence and persistence with OHAs and insulin and 2) to link adherence rates with glycemetic control.</p> <p>Suchzeitraum: literature search (1966–2003) to identify reports with quantitative data on adherence with oral hypoglycemic agents (OHAs) and insulin and correlations between adherence rates and glycemetic control.</p> <p>Outomes: adherence rates (and HbA1c)</p> <p>Einschlusskriterien: - Papers were included if 1) a dosing regimen was evaluated and medication adherence or persistence rates were reported and 2) study design and methods for calculation of adherence were described. The papers must have included details of the methods used to determine adherence with a hypoglycemic agent (e.g., self-report, physician/nurse estimate, tablet count, prescription refill, electronic monitoring) and some numeric results.</p> <p>Ausschlusskriterien: - reports, that did not include adherence rates</p> <p>Studiendesign: retrospective surveys, prospective clinical trials, or prospective studies of adherence interventions. Methods may be database analyses of populations or electronic monitoring of individual patients.</p> <p>eingeschlossene Studien: - 15 retrospective studies of OHA prescription refill rates, - 5 prospective electronic monitoring OHA studies, - 3 retrospective insulin studies</p>	<p>Retrospective studies: adherence to OHA therapy ranged from 36 to 93% in patients remaining on treatment for 6–24 months.</p> <p>Prospective electronic monitoring studies documented that patients took 67–85% of OHA doses as prescribed.</p> <p>Electronic monitoring identified poor compliers for interventions that improved adherence (61–79%; <i>P</i>_{0.05}). Young patients filled prescriptions for one-third of prescribed insulin doses.</p> <p>Insulin adherence among patients with type 2 diabetes was 62–64%.</p>	<p>- es wurde nach Diabetes allgemein gesucht, nicht nach Typ-2-Diabetes.</p> <p>- Review wird nach Petrak et al 2019 zitiert.</p> <p>-> nicht bewertet, da keine Interventionsstudien</p>

In der Konsultationsphase selektiv eingebrachte Literatur:

Zitat

Buhse, Susanne; Kuniss, Nadine; Liethmann, Kathrin; Müller, Ulrich Alfons; Lehmann, Thomas; Mühlhauser, Ingrid (2018): Informed shared decision-making programme for patients with type 2 diabetes in primary care. Cluster randomised controlled trial. In: *BMJ open* 8 (12), e024004. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024004. [68]

Anhang 4.2 Evidenztabellen: Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels

Anhang 4.2.1 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsel (strukturierte Recherche, aggregierte Evidenz)

Cochrane-Datenbank

Referenz	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte mit Datenqualität	Kommentar
Black C. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007(2):CD004654. 27828	2007	11	<p>Suchzeitraum: 10/2006</p> <p>Population: patients with type 2 diabetes mellitus</p> <p>Intervention/Vergleich: meglitinide analogues to placebo, head-to-head, metformin or combination with insulin</p> <p>Studiendauer: 10 to 24 weeks (one study 52 weeks)</p> <p>Studientype: RCT, parallel or cross-over trials</p> <p>eingeschlossenen Studien: 15 (n=3781), 8 repaglinide, 5 nateglinide, 2 meglitinides to one another</p> <p>Subgruppen/ Sensitivitätsanalysen: they planned subgroup analyses for the main outcomes with significant effects (different types of melitinides, dose, baseline HBA1c, age, gender, race, weight, BMI) as well as sensitivity analyses to explore the influence of publishing only the abstract, study quality, very long and large studies, language of the publication, source of funding, country</p>	<p>glycaemic control (measured by HbA1c):</p> <ul style="list-style-type: none"> - in 11 studies (meglitinides vs. placebo) meglitinides resulted in a reduction in HbA1c (0.1% to 2.1% repaglinide, 0.2% to 0.6% nateglinide) - repaglinide had a similar degree of effect as metformin (n=248, 3 trials) - nateglinide had a similar or slightly less marked effect than metformin (n=355, 1 trial) <p>adverse effects:</p> <ul style="list-style-type: none"> - weight gain was generally greater in those treated with meglitinides compared with metformin (up to 3 kg in 3 month) - diarrhoea occurred less frequently and hypoglycaemia more frequently - serious adverse events and adverse events leading to withdrawal were inconsistently and generally incompletely reported <p>authors conclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - meglitinides may offer an alternative oral hypoglycaemic agent of similar potency to metformin - no evidence available to indicate what effect meglitinides will have on important long-term outcomes (mortality) 	<ul style="list-style-type: none"> - no study reported the effect of meglitinides on mortality or morbidity or diabetes related complications (primary outcomes studied); - only some studies reported quality of life assessment, but only for some participants <p>Qualität</p> <ul style="list-style-type: none"> - allocation concealment: poor reporting, - main problem: reporting results in a format, to be utilised for meta-analysis. - particular problem in placebo studies, (HbA1c results in raphical form) - For these studies estimates have been included in the main outcomes tables only.
Richter B. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database	2006	8	<p>Suchzeitraum: 08/2013</p> <p>Population: ≥ 18 years, type 2 diabetes mellitus</p> <p>Interventionen und Vergleiche: min. duration: 24 we -pioglitazone vs placebo; -pioglitazone vs any other oral antidiabetic</p>	<p>Mortalität: composite endpoint (time from randomisation to all cause mortality, non-fatal myocardial infarction (including silent myocardial infarction), stroke, acute coronary syndrome, endovascular or surgical intervention on the coronary or leg arteries, or amputation above the ankle): no statistically significant differences between the pioglitazone (19,7%; 514/2605) and placebo group (21,7%; 358/2633): HR 0.90 (95% CI 0.80; 1.02, 1 RCT, n = 5238).</p>	<p>Qualität</p> <ul style="list-style-type: none"> - All parallel design. - 6 or 7 of the 22 included studies: a non-inferiority or equivalence design - others: investigated superiority

Referenz	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte mit Datenqualität	Kommentar
Syst Rev 2006(4):CD 006060. 27804			medication - pioglitazone in combination with any other oral antidiabetic medication or insulin vs any other combination of oral antidiabetic medication or insulin Studientyp: RCTs eingeschlossene Studien: 16/22: pioglitazone monotherapy vs. another monotherapy (4 Placebo), 6/22: combination of pioglitazone with another glucose-lowering intervention versus a comparable combination. Subgruppenanalysen: - nicht durchgeführt (Geschlecht, Alter, Komorbiditäten und -medikation) Sensitivitätsanalysen: - Verzerrungsrisiko, unpublizierte Studien, Studiendauer und -zeit	Morbidität: individual components of the primary composite endpoint did not disclose statistically significant differences between intervention and control groups (1 RCT, Dormandy) - Significantly more patients developed oedema and heart failure, including heart failure needing hospital admission, following administration of pioglitazone (6% vs. 4% on placebo). Unerwünschte Effekte: - % of overall and serious adverse events: comparable between intervention and control groups - 6 studies: more pronounced (sometimes dose-related) decrease of haemoglobin after pioglitazone intake in comparison to other active compounds or placebo. Haemoglobin reductions ranged between 0.5 and 0.75 g/dl. - body weight: 15 studies, increase up to 3.9 kg after pioglitazone, 7 studies - body mass index: rise up to 1.5 kg/m ² . - hypoglycaemic episodes: 11 studies, Compared to active monotherapy pioglitazone treatment resulted in somewhat lower rates. combination pioglitazone with insulin more hypoglycaemic incidents happened. - "oedema": 18 studies, (n= 11.565); events: 842 in pioglitazone and 430 in control group. random-effects meta-analysis revealed a relative risk of 2.86 (95% CI) 2.14; 3.18). HbA1c: - metformin, glibenclamide, gliclazide or glimepiride resulted in similar reductions of HbA1c compared to pioglitazone	or inferiority of pioglitazone compared to comparator compounds. - All RCTs of parallel design (6 particularized allocation concealment) - 15 double-blind, 4 open-label, 3 no information on blinding
Richter B. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007(3):CD 006063. 27801	2007	10	Objectives: - effects of rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes. Suchzeitraum: 04/2007 Studientyp: randomised controlled trials; duration of at least 24 weeks. Population: adult people with type 2 diabetes mellitus Intervention/Vergleich: - rosiglitazone vs placebo; - rosiglitazone vs another oral antidiabetic medication - rosiglitazone in combination with an OAD or insulin vs a combination of an OAD or insulin (agents and treatment schemes had to be identical)	Main results - 18 trials, n = 3888 - patient-oriented outcomes (mortality, morbidity, adverse effects, costs and health-related quality of life): aus Studien mit 24 Wochen Dauer kein Hinweis für positiven Effekt durch Rosiglitazon - HbA1c: did not demonstrate clinically relevant differences to other oral antidiabetic drugs. - Occurrence of oedema: (OR 2.27, 95% CI 1.83 to 2.81) - cardiovascular risk: increased in a single large RCT (ADOPT) - fracture rates: raised in women; extensive action of rosiglitazone in various body tissues. Authors' conclusions New studies should focus on patient-oriented outcomes to clarify the benefit-risk ratio of rosiglitazone therapy. Safety data and adverse events of all investigations (published and unpublished) should be made available to the public.	Ruhen der Zulassung rosiglitazonhaltiger Arzneimittel: https://www.bfarm.de/DE/Service/FAQ/_functions/Pharmakovigilanz/phvig-rosi/_node.html

Referenz	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte mit Datenqualität	Kommentar
van de Laar FA. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005(2):CD003639. Interne ID #19359	2005	10	Suchzeitraum: 04/2003 Population: type 2 diabetes mellitus Intervention/Vergleich: alpha-glucosidase inhibitors compared with other interventions Studiendauer: most 24 weeks, 2 studies > 1 year Studientyp: RCT eingeschlossenen Studien: 41 (n=8130), 30=acarbose, 7=miglitol, 1=voglibose, 3=diverser alpha-glucosidase inhibitors analysis of subgroups/sensitivity: subgroup analyses for haemoglobin level, age, gender, BMI, diets; sensitivity analyses to explore the influence of treatment duration, unpublished studies, quality, drop-out rate, diagnostic, language of publication, source of funding, country, effect size, statistical models	glycaemic control (measured by HbA1c): - Acarbose had a clear effect on glycaemic control compared with placebo (glycated haemoglobin -0.8% (95% confidence interval -0.9 to -0.7), fasting blood glucose -1.1 mmol/L (95% confidence interval -1.4 to -0.9), post-load blood glucose -2.3 mmol/L (95% confidence interval -2.7 to -1.9)) - a decreasing effect on post-load insulin levels (vs. sulphonylurea -24.8 pmol/L (95% confidence interval -43.3 to -6.3) and -133.2 pmol/L (95% CI -184.5 to -81.8)) Adverse effects: - acarbose caused more adverse effects - mostly of gastro-intestinal origin and dose dependent - no clinically relevant effects on lipids or body weight	- only few data on mortality, morbidity and quality of life (primary outcomes) Qualität - adequate randomisation and allocation concealment: 11 studies - risk of attrition bias: low in 14 studies; 1 adequate ITT; 1 adequate ITT analysis and low total/selective drop-out (< 15% total drop-out, <10% difference between groups) - low total/ selective drop-out: 12 - Blinding: adequate in 22 studies. - overall quality: - A (low RoB): 5 - B (moderate RoB): 5 - C (high RoB): 31
In der strukturierten Recherche identifizierte Zitate, die themenspezifisch bei der jeweiligen Wirkstoffgruppe aufgeführt werden:					
Horvath K. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007(2):CD005613.					Siehe Evidenztabelle Inulintherapie
Vos RC. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. Cochrane Database Syst Rev 2016; 9(9):CD006992.					Siehe Evidenztabelle Inulintherapie
Goudswaard AN. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2004(4):CD003418.					Siehe Evidenztabelle Inulintherapie
Richter B. 'Human' insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005(1):CD003816.					Siehe Evidenztabelle Inulintherapie
Siebenhofer A. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006(2):CD003287.					Siehe Evidenztabelle Inulintherapie
Swinen SG. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2011(7):CD006383.					Siehe Evidenztabelle Inulintherapie
Richter B. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2008(2):CD006739.					Siehe Evidenztabelle DPP-4-Inhibitoren

Referenz	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte mit Datenqualität	Kommentar
Madsen KS, Kähler P, Kähler LK, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2019; 4:CD012368. DOI: 10.1002/14651858.CD012368.pub2. [50]					Siehe Evidenztabelle Sulfonylharnstoffe
Gnesin F, Thuesen AC, Kähler LK, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2020, Issue 6. Art. No.: CD012906. DOI: 10.1002/14651858.CD012906.pub2. [49]					Siehe Evidentabellen Metformin
Salpeter SR. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2010(4):CD002967.					Siehe Evidentabellen Metformin
Shyangdan DS. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2011(10):CD006423.					Siehe Evidenztabelle GLP-1-RA

Update-Recherche Cochrane Datenbank: Insulin

Referenz	Kommentar
Lo C. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2018, Issue 9. Art. No.: CD011798. DOI: 10.1002/14651858.CD011798.pub2	Siehe Evidenztabelle Insulintherapie
Fullerton B. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2018, Issue 12. Art. No.: CD013228. DOI: 10.1002/14651858.CD013228	Siehe Evidenztabelle Insulintherapie

AHRQ (allgemein)

Eine Wirkstoffbezogene Darstellung ist bei den einzelnen Wirkstoffgruppen (DPP-4-Hemmer, Metformin, Sulfonylharnstoffe) zu finden.

Zitat	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte	Kommentar
Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update	2016	11	<p>Suchzeitraum: 04/2015 (update in Medline: 12/2015)</p> <p>Population: Patienten mit T2D, ≥ 18 Jahre</p> <p>Intervention/Vergleich: siehe Tabelle A (S. 27/1215)</p> <p>Studientyp:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frage 1: RCTs - Fragen 2 und 3: RCTs; nicht-randomisierte experimentelle Studien mit Vergleichsgruppe; qualitativ hochwertige Beobachtungsstudien <p>eingeschlossenen Studien: 219</p> <p>Schlüsselfragen:</p> <p><u>1. Effektivität hinsichtlich intermediärer Endpunkte (HbA1c, Gewicht, Herzfrequenz, syst. Blutdruck)</u></p> <p>a. der Monotherapien</p>	<p>HbA1c:</p> <ul style="list-style-type: none"> - monotherapy (metformin, thiazolidinediones, sulphonylureas) reduced HbA1c to a similar degree in the short term - metformin vs. SU: no significant between-group differences in HbA1c (2011 report, high strength of evidence, not updated) - Metformin more effective than the DPP-4 inhibitors (reducing HbA1c by about 0.4%) - Two-drug combination with metformin (plus thiazolidinediones, sulphonylureas, SGLT2 inhibitors, and DPP-4 inhibitors) more effective than metformin monotherapy (reducing HbA1c by about 1%)(moderate strength of evidence) - Metformin + GLP-1 receptor agonist reduced HbA1c more than metformin + DPP-4 inhibitor by 0.65% (insufficient or low strength of evidence). <p>Gewicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists both decreased weight 	<p><u>Schlüsselfragen 1a und b:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 81 % were < 1 year - 12 % of these trials no industry support, 14 % did not report on this - Study participants: generally overweight or obese, had a baseline HbA1c 7 - 9 %. - exclusion criteria were similar: significant renal, cardiovascular, and hepatic disease. - 58% of trials excluded older subjects (generally older than 75 to 80 years of age). - diverse male-female mix - Of the few studies that evaluated

Zitat	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte	Kommentar
			<p>b. der Metformin basierten Kombinationstherapie</p> <p><u>2. Effektivität hinsichtlich Langzeit-Endpunkten</u> (all-cause mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality, retinopathy, nephropathy, and neuropathy):</p> <p>a. der Monotherapien</p> <p>b. der Metformin basierten Kombinationstherapie</p> <p><u>3. diverse Sicherheitsaspekte</u></p> <p>a. der Monotherapien</p> <p>b. der Metformin basierten Kombinationstherapie</p> <p><u>4. Unterschiede der Subgruppen</u> (age, sex, ethnicity, BMI)</p>	<p>more than thiazolidinediones (between-group differences ranging from -2.3 kg to -3.5 kg).</p> <p>- metformin vs. thiazolidinedione and metformin vs. sulfonyleurea: favor metformin by about -2.5 kg (2011 report, high strength of evidence, not updated)</p> <p>- Metformin decreased weight more than DPP-4 inhibitors,</p> <p>- SU caused slightly less weight gain than thiazolidinediones.</p> <p>- SGLT2 inhibitors decreased weight more than metformin and more than DPP-4 inhibitors (between-group differences ranging from -1.3 kg to -2.7 kg; moderate strength of evidence).</p> <p>- metformin + GLP-1 receptor agonist and metformin + SGLT2 inhibitor (range in between-group differences of -1.8 to -3.6 kg) both favored over the combination of metformin + a DPP-4 inhibitor.</p> <p>- Metformin + SU: more favorable weight effects than metformin + a premixed or basal insulin (range in mean between-group differences of -0.5 kg to -1.7 kg), moderate strength of evidence.</p> <p>- metformin + the GLP-1 receptor agonists vs. metformin + basal or premixed insulin, and metformin + premixed insulin vs. metformin + basal insulin (jeweils low strength of evidence)</p> <p>systolischer Blutdruck und Herzfrequenz:</p> <p>- SGLT2 inhibitors reduced systolic blood pressure by 3 - 5 mmHg in all comparisons for which there were sufficient numbers of studies.</p> <p>- metformin + GLP-1 receptor agonist: greater reduction in systolic blood pressure (3 mmHg) compared with metformin alone</p> <p>- heart rate: 2 comparisons had no or small differences (<2 beats per minute) between groups</p> <p>All-Cause Mortality, Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Morbidity:</p> <p>- SU monotherapy associated with a 50% - 70% higher RR (absolute RD 0.1% - 2.9% in RCTs; NNT 20 - 1,000) of cardiovascular mortality vs. metformin monotherapy (moderate strength of evidence).</p> <p>- consistent findings from 2 high-quality RCTs (N = 4,664), with a range in mean/median followup of 2.8 - 4.0 years, and 3 high-quality observational studies (N = 115,105) that used propensity score methodology (2 studies) and multivariate regression (1 study) to account for confounding.</p> <p>- findings on all cause-mortality and cardiovascular morbidity, drawn from the same RCTs plus additional observational studies, also favored metformin over SU (strength of evidence: low for these outcomes because of less consistency in results across studies)</p> <p>- losses to followup were greater than 20 % in both RCTs. Losses to followup were the same (20%) across arms in the study by Hong and colleagues (2013) and therefore not anticipated to bias the comparison of</p>	<p>longer timeframes (>2 years), most were consistent with the shorter term results.</p> <p>- While an occasional longer study conflicted with the shorter study results, the high losses to follow-up (generally >20%) and frequent use of last observation carried forward analyses made it difficult to draw conclusions about longer term effects.</p> <p><u>Schlüsselfragen 2a und 2b:</u></p> <p>- 96 RCTs, 21 observational (mainly retrospective cohort) Most studies evaluated all-cause or cardiovascular mortality or cardiovascular morbidity.</p> <p>- 33 RCTs: at least 1 year in duration: 11 had 2 years or more of followup time, 10 of these had over 20% losses to followup.</p> <p>- No trial specified mortality or a macrovascular or microvascular outcome as its primary outcome.</p> <p>- Mean/median followup of the observational studies ranged from 6 months to 5 years, with 12 lasting at least 2 years.</p> <p>- 7 observational studies were designed to evaluate cardiovascular outcomes. Because of low event rates and sample size, the pooled studies for most comparisons on these outcomes were underpowered.</p> <p><u>Schlüsselfragen 3a und 3b:</u></p> <p>- 137 RCTs, 8 observational (mainly retrospective cohort)</p> <p>- Most RCTs lasted a year or less, with only about 5 % lasting more than 2 years. M</p> <p>- mean or median followup of the 8</p>

Zitat	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte	Kommentar
				<p>arms.</p> <ul style="list-style-type: none"> - In ADOPT: losses to followup were higher in the SU (44%) than the metformin (38%) arm, with median followup of 3.3 years for the SU arm vs. 4.0 years for the metformin arm. Therefore, study results were likely biased to the null, lending further support to the inference that metformin was favored over SU monotherapy <p>Retinopathy, Nephropathy, and Neuropathy: too few studies to reach firm conclusions; all evidence for these outcomes was of low strength or insufficient.</p> <p>Hypoglykämie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SU alone and in combination with metformin: higher risk of mild, moderate, or total hypoglycemia than any other monotherapies and metformin-based combinations for which we identified evidence - SU greater risk of hypoglycemia than GLP-1 receptor agonists (range in OR 3.1 to 5.3; range in RD 12% to 21%) and DPP-4 inhibitors (range in OR, 3.8 to 12.4; range in RD, 6% to 15%) (moderate strength of evidence, kein Pooling wegen Heterogenität). - combination of metformin + SU: greater risk of hypoglycemia vs. metformin monotherapy (range in OR, 2 to 17; range in RD, 0% to 35%) and vs. combination of metformin + a GLP-1 receptor agonist (studies lasting 104 to 234 weeks: range in OR, 3.4 to 7.1; range in RD, 15% to 30%). - metformin + a basal or premixed insulin vs. metformin + a GLP-1 receptor agonist: less hypoglycemia risk (range in OR, 0.18 to 0.35; range in RD, -3% to -13%), zugunsten Metformin + GLP-1- (moderate strength of evidence). - metformin + basal insulin: lower risk of hypoglycemia than metformin + premixed insulin (range in OR, 0.23 to 0.89; range in RD, -5% to -28%) (with moderate strength of evidence; Kein Pooling - high heterogeneity) - SU: increased risk of severe hypoglycemia vs. metformin or thiazolidinedione monotherapy (range in OR, 1.4 to 8; range in RD, 0.5% to 23%) (moderate strength of evidence) - SU + metformin: greater risk of severe hypoglycemia than metformin + DPP-4 inhibitors (range in OR, 6 to 14; range in RD, 0% to 3%) or metformin + SGLT2 inhibitors (OR, 7; range in RD, 1% to 3%) (moderate strength of evidence for both comparisons) <p>Gastrointestinal Side Effects</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metformin and GLP-1 receptor agonists: associated with more gastrointestinal side effects (typically nausea, vomiting, or diarrhea) than any other medications with sufficient studies for comparison, regardless of whether they were used as monotherapy or in combination. - insufficient studies for a meta-analysis, GLP-1 receptor agonists had 	<p>observational studies ranged from 3 months to 5 years.</p> <ul style="list-style-type: none"> - few longer studies were generally consistent with the shorter term results; the losses to followup were often high (>20% in the majority of the longer studies), making it difficult to draw firm long-term conclusions. - most safety comparisons represent shorter term results unless specifically stated in the text or a figure.

Zitat	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte	Kommentar
				<p>greater gastrointestinal side effects than SU, with moderate strength of evidence (range in OR, 1.4 to 2.4; range in RD, 3% to 9%).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metformin + a GLP-1 receptor agonist: more gastrointestinal side effects than metformin + DPP-4 inhibitors (range in OR, 1.0 to 7.7; range in RD, 0% to 23%) and metformin + thiazolidinediones (range in OR, 2.9 to 6.3; range in RD, 8% to 19%) (moderate strength of evidence) - Nausea and vomiting: more common with GLP-1 receptor agonists than with metformin - rates of diarrhea were similar between the groups. - rates of gastrointestinal side effects: similar for metformin monotherapy vs. metformin + a DPP-4 inhibitor or metformin + SGLT2 inhibitors - rates of gastrointestinal adverse events: similar for thiazolidinediones (range, 2% to 9%) and SU (range, 3% to 10%), range in RD of -1.2% to 1.7% (high strength of evidence) - metformin + a SU (range, 1% to 18%) similar to metformin + a thiazolidinedione (range, 1% to 13%), range in RD of -5.0% to 2.1% (moderate strength of evidence). <p>Congestive Heart Failure</p> <ul style="list-style-type: none"> - one long-term trial (4 years) and a few observational studies of medium quality with 6 to 8 years of followup that allow an assessment - risk of congestive heart failure was 1.2 to 1.6 times as great with thiazolidinediones as with SU (pooled OR, 1.6; 95% CI, 0.96 to 2.8; range in RD, 0% to 2%) or metformin (2 RCTs lasting less than a year with no events; 1 4-year RCT with an RD of 3%; and range in HR of 1.2 to 1.5 in 2 observational studies) (low strength of evidence). - Despite recent concerns about congestive heart failure with specific DPP-4 inhibitors, low or insufficient strength of evidence on the comparative safety of this drug class for this outcome in studies lasting less than 2 y: (5 RCTs reporting no events in the DPP-4 inhibitor arms; 1 RCT with 1 event in the metformin plus DPP-4 inhibitor arm and none in the comparator arm; and 1 RCT of metformin plus DPP-4 inhibitor vs. metformin + sulfonylurea reporting fewer events in the DPP-4 combination arm compared with the sulfonylurea combination arm [3 vs. 6 events]). <p>Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> - metformin + SU favored over the combination of metformin + a DPP-4 inhibitor for cancer risk (3 RCTs with 104 weeks of followup) (low strength of evidence) - unpublished study (104 weeks of followup) and an unpublished longer term (156 weeks) followup of one of the included published studies: consistent with this finding and might have increased the evidence to moderate strength (wurden jedoch nicht eingeschlossen) 	

Zitat	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte	Kommentar
				<p>- RCT (52 weeks of followup) found a higher risk of cancer in the DPP-4 inhibitor combination arm compared with the SU combination arm.</p> <p>Adverse Events Specific to SGLT2 Inhibitors</p> <ul style="list-style-type: none"> - metformin + an SGLT2 inhibitor: increased the odds of a genital mycotic infection approximately threefold vs. metformin monotherapy and sixfold vs. combination of metformin + SU (high strength of evidence). - SGLT2 inhibitors: increased the odds of genital mycotic infection fourfold vs. metformin monotherapy (moderate strength of evidence) - for other safety outcomes specific to SGLT2 inhibitors (evidence was of low strength or insufficient) <p>Other Outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> - evidence on the outcomes of liver injury, pancreatitis, lactic acidosis, severe allergic reactions, and macular edema and decreased vision was of low strength or insufficient. - could not make any conclusions about these outcomes. 	

Anhang 4.2.2 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: A data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6(5):361–9. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.	
PubMed-Link	Methods
<p>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29503172. ID #28909</p>	<ul style="list-style-type: none"> - data-driven cluster analysis (k-means and hierarchical clustering) in patients with newly diagnosed diabetes (n=8980) from the Swedish All New Diabetics in Scania cohort. - Clusters were based on six variables: <ul style="list-style-type: none"> - glutamate decarboxylase antibodies, - age at diagnosis, - BMI, - HbA1c, and - homoeostatic model assessment 2 estimates of β-cell function and - insulin resistance, - Clusters were related to prospective data from patient records on development of complications and prescription of medication. <p>Replication was done in three independent cohorts:</p> <ul style="list-style-type: none"> - the Scania Diabetes Registry (n=1466), - All New Diabetics in Uppsala (n=844), and - Diabetes Registry Vaasa (n=3485). <ul style="list-style-type: none"> - Cox regression and logistic regression were used to compare time to medication, time to reaching the treatment goal, and risk of diabetic complications and genetic associations.

Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: A data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(5):361–9. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.

Gruppen (with differing disease progression and risk of diabetic complications)			Klinische
Gruppe 1 (6,7 %)	schwerer autoimmuner Diabetes (severe autoimmune diabetes [SAID]).	- früher Krankheitsausbruch, - relativ niedriger BMI, - schlechte metabolische Kontrolle, - Insulinmangel und - Vorliegen von GADA.	- Mean HbA1c laut Figure 3 zu Beginn bei ca. 100mmol/mol (ca. 11,3%)
Gruppe 2 (17,5 %)	schwerer Insulinmangel-Diabetes (severe insulin-deficient diabetes [SIDD]).	- GADA-negativ, entsprechen aber ansonsten Gruppe 1, - niedriges Alter bei Krankheitsausbruch, - geringe Insulinsekretion und - schlechte metabolische Kontrolle. - relativ niedriger BMI,	- shortest time to second oral diabetes treatment and the longest time to reach the treatment goal (HbA1c<6,9% [52 mmol/mol]) - Mean HbA1c laut Figure 3 zu Beginn bei >80mmol/mol (ca. 9,47%).
Gruppe 3 (15,3 %)	schwerer insulinresistenter Diabetes (severe insulin-resistant diabetes [SIRD]).	- Insulinresistenz - hoher BMI	- highest risk of developing chronic kidney disease,
Gruppe 4 (21,6 %)	leichter, adipositasbedingter Diabetes (mild obesity-related diabetes [MOD]).	wie Gruppe 3 – durch Adipositas charakterisiert, doch Patienten sind nicht insulinresistent.	
Gruppe 5 (39,1 %)	leichter, altersbedingter Diabetes (mild age-related diabetes [MARD]).	Patienten sind älter als die Patienten in den anderen Gruppen, haben aber ähnlich wie Gruppe 4 nur leichte Stoffwechselstörungen.	

- Although unadjusted risk of coronary events and stroke was lowest in clusters 1, 2, and 4, no significant difference was seen between the clusters in age-adjusted and sex-adjusted risk in ANDIS and SDR.
 - The increased incidence of diabetic kidney disease in this study was in spite of reasonably low HbA1c, suggesting that glucose-lowering therapy is not the optimum way of preventing this complication.

Literatur

Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2014): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. Online verfügbar unter <http://doi.org/10.6101/AZQ/000213>, zuletzt geprüft am 12.01.2017.

Literatur

Davies, Melanie J.; D'Alessio, David A.; Fradkin, Judith; Kernan, Walter N.; Mathieu, Chantal; Mingrone, Geltrude et al. (2018): Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). In: *Diabetes Care* 41 (12), S. 2669–2701. DOI: 10.2337/dci18-0033

Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2019a): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 2. Online verfügbar unter <http://doi.org/10.6101/AZQ/000467>, zuletzt geprüft am 09.06.2020.

Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2019b): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Leitlinienreport, 3. Auflage. Version 2. Online verfügbar unter <http://doi.org/10.6101/AZQ/000468>, zuletzt geprüft am 09.06.2020. [69]

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 15. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5544/2019-01-17_DMP-A-RL_Anlage-1-DM-2_TrG.pdf, zuletzt geprüft am 03.06.2020. [70]

In der Leitliniengruppe diskutiert:

- Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI); Schulz M; Griesler, J. (2019): Auswertungen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Präsentation).
- Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme; Groos, S.; Kretschmann, J.; Macare, C. (2017): Qualitätssicherungsbericht 2017. Disease-Management-Programme in Nordrhein. Online verfügbar unter https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp17.pdf, zuletzt geprüft am 17.06.2020

Anhang 4.3 Evidenztabelle: SGLT2-Inhibitoren

Anhang 4.3.1 Vergleichende Darstellung der Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren

Studie	EMPA-REG OUTCOME [52]	CANVAS Program [53]	CREDESCENCE [55]	DECLARE-TIMI 58 [54]
Studiendauer	Median observation time 3,1years	Mean follow up 188,2 weeks Median follow-up 126,1 weeks (entspricht ca. 2,4 Jahren)	Median follow up 2,62 years (range 0,02 to 4,53)	Median followup 4,2 years (interquartile range, 3,9 to 4,4)
Anzahl Patienten	7020	10142	4401	17160
Baselinedaten				
Age (years)	Mean Age (years) (± SD) Pooled empagliflozin: 63,1 (± 8,6) Placebo: 63,2 (± 8,8)	Mean age 63,3 years	Mean age (years) (±SD): 63,0 ± 9,2	Mean age (years) (±SD): Dapagliflozin: 63,9 (±6,8) Placebo: 64,0 (±6,8)
BMI Baseline	Mean BMI (kg/m ²) (±SD) Pooled empagliflozin 30,6 (±5,3) Placebo: 30,7 (± 5,2)	Mean BMI (kg/m ²) (±SD): 32,0 (±5,9)	Mean BMI (kg/m ²) (±SD): 31,3 ±6,2	Mean BMI (kg/m ²) (±SD): Dapagliflozin: 32,1 (±6,0) Placebo: 32,0 (±6,1)

Studie	EMPA-REG OUTCOME [52]	CANVAS Program [53]	CREDESCENCE [55]	DECLARE-TIMI 58 [54]
CVD, Herzinsuffizienz	more than 99% of patients had established cardiovascular disease HI (cardiac failure) ca. 10,1% (pooled empagliflozin 9,9%, Placebo 10,5%)	history of cardiovascular disease: 65,6% History of heart failure: 14,4%	Cardiovascular disease history – no (%): 50,4% History of heart failure – no (%): 14,8%	established atherosclerotic cardiovascular disease – no (%): Dapagliflozin: 40,5% Placebo: 40,8% Gesamt: 40,6% History of heart failure – no. (%): Dapagliflozin: 9,9% Placebo: 10,2% Gesamt: 10,04%
Diabetes-Dauer [Jahre]	Time since diagnosis of type 2 diabetes – no. (%) > 10 Jahre Pooled empagliflozin: 57,0% Placebo: 57,4%	Mean duration of diabetes 13,5 years	Mean duration of diabetes (years) (±SD): 15,8 ±8,6	Median duration of type 2 diabetes (IQR (years)) Dapagliflozin: 11,0 (6,0; 16,0) Placebo: 10,0 (6,0; 16,0)
Baseline Metformin (%)	Placebo 74,3%, pooled Empagliflozin 73,8%	Placebo: 77,7% Canagliflozin: 76,7% Total: 77,2%	Background metformin treatment (Baseline): All patients: 57,8%	Baseline characteristics Metformin: Dapagliflozin: 81,8% Placebo: 82,2%
Abbruch der Studienmedikation	Prematurely discontinued from trial medication: pooled Empa: 1097/4687, 23,4%, Placebo: 683/2333, 29,3%	prematurely discontinued the assigned regimen: Cana: 1693/5790 (29,2%), Placebo: 1297/4344 (29,9%)% (n (%) based on patients dosed; there were 8 patients randomized who did not receive randomized treatment, 5 Cana, 3 Placebo)	Cana: 543/2200, 24,7% Placebo: 658/2197, 29,9%	Prematurely discontinued the trial: Dapa: 1811/8574, 21,1% Placebo: 2151/8569, 25,1%
Endpunkte/Ergebnisse				
Gesamtmortalität	5,7% vs. 8,3% HR 0,68 (0,57; 0,82) [a]	17,3 vs. 19,5 (pro 1000 Pat.-Jahre) HR 0,87 (0,74; 1,01)	7,6% vs. 9,1% HR 0,83 (0,68; 1,02) [a]	6,2% vs. 6,6% HR 0,93 (0,82; 1,04) [a]
MACE	10,5% vs. 12,1% HR 0,86 (0,74; 0,99)	26,9 vs. 31,5 (pro 1000 Pat.-Jahre), HR 0,86 (0,75; 0,97)	9,9% vs. 12,2% HR 0,80 (0,67; 0,95)	8,8% vs. 9,4% HR 0,93 (0,84; 1,03)
CV-Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen	5,7% vs. 8,5% [b] HR 0,66 (0,55; 0,79) [a]	16,3 vs. 20,8 (pro 1000 Pat.-Jahre) HR 0,78 (0,67; 0,91) [a]	8,1% vs. 11,5% HR 0,69 (0,57; 0,83)	4,9% vs. 5,8% HR 0,83 (0,73; 0,95)
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen	2,7% vs. 4,1% HR 0,65 (0,50; 0,85) [a]	5,5 vs. 8,7 (pro 1000 Pat.-Jahre) HR 0,67 (0,52; 0,87) [a]	4,0% vs. 6,4% HR 0,61 (0,47; 0,8)	2,5% vs. 3,3% HR 0,73 (0,61; 0,88) [a]

Studie	EMPA-REG OUTCOME [52]	CANVAS Program [53]	CREDESCENCE [55]	DECLARE-TIMI 58 [54]
Renale Kompositendpunkte*	12,7% vs. 18,8% HR 0,61 (0,53; 0,7) [a]	5,5 vs. 9,0 (pro 1000 Pat.-Jahre) HR 0,60 (0,47; 0,77) [a]	6,9% vs. 10,2% (Patienten) HR 0,66 (0,53; 0,81)	1,5% vs. 2,8% HR 0,53 (0,43; 0,66) [a]

[a] hypothesengenerierend, gemäß statistischen Analyseplan, eingegraut dargestellt

Unterschiedliche MACE (major adverse cardiovascular event):

- EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, CREDESCENCE: CV-Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall,
- DECLARE-TIMI 58: CV-Tod, Myokardinfarkt oder ischämischer Schlaganfall,

[b] Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulär bedingter Tod ohne Tod durch Schlaganfall.

*Unterschiedliche renale Kompositendpunkte (es wurden die Kompositendpunkte dargestellt, die sich am meisten unter den Studien ähnelten):

- EMPA-REG OUTCOME: neu aufgetretene Makroalbuminurie; Verdopplung des Serum-Kreatinins (und eGFR ≤ 45 ml/min), Einleitung eines Nierenersatzverfahrens oder renaler Tod (nach [71]); Eingeschlossen in diese Analyse waren nur Patienten, bei denen zu Beginn keine Makroalbuminurie vorlag und bei denen vorgegebene Werte vorhanden waren;
- CANVAS Program: ≥ 40% Reduktion der eGFR, Nierenersatzverfahren oder renaler Tod;
- CREDESCENCE: terminale Niereninsuffizienz (Dialyse, Nierentransplantation, eGFR < 15 ml/min/1,73m²), Verdopplung des Serum-Kreatinins, oder renaler Tod;
- DECLARE-TIMI 58: ≥ 40% Reduktion der eGFR zu < 60 ml/min, neu aufgetretene terminale Niereninsuffizienz oder renaler Tod.

CVD: kardiovaskuläre Erkrankungen, CKD: chronische Nierenerkrankung; CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HR: Hazard Ratio (95% KI) angegeben als Verum vs. Placebo; KI: Konfidenzintervall, HHF: Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung, Pat.: Patient*innen.

Niere

Einschlusskriterien Niere	eGFR ≥ 30 ml/min pro KOF	eGFR ≥ 30 ml/min pro KOF	eGFR 30 to < 90 ml/min/1,73m ² and albuminuria (UACR > 300 to 5000)	Creatinine clearance ≥ 60 ml/min
Ausschlusskriterien Niere	(siehe oben)	Renal disease that required treatment with immunosuppressive therapy or a history of dialysis or renal transplant.	suspected nondiabetic kidney disease, had been treated with immunosuppression for kidney disease, history of dialysis or kidney transplantation	- CrCl < 60 ml/min - Hematuria with no explanation as judged by the Investigator up to randomization.
Nierenparameter Baseline	Prozent der Patienten: eGFR (in ml/min/1,73m ²): eGFR ≥ 90: 21,9% eGFR 60 to < 90: 52,2% eGFR < 60: 25,9% UACR (mg/g): < 30: 59,4% 30 to 300: 28,7% > 300: 11,0%	eGFR (ml/min/1,73m²): Canagliflozin (n=5794): 76,7 ±20,3 Placebo (n=4346): 76,2 ±20,8 Total (n=10140): 76,5 ±20,5 Albuminurie (% der Patienten): Microalbuminuria: 22,6% Macroalbuminuria: 7,6% Median albumin-to-creatinine ratio (IQR): 12,3mg/g (6,65-42,1)	Mean eGFR: 56.2 ml/min/1,73m ² □(±18.2) median UACR: 927 mg/g (IQR 463–1833)	Mean eGFR: 85,2 ml/min/1,73m ² , eGFR 60 to 90 ml/min/1,73m ² : 45% ofpatients eGFR < 60 ml/min/1,73m ² : 7%
Nierenparameter zur Einschätzung des CV-Risikos herangezogen?	- nein	„Documented microalbuminuria or macroalbuminuria“ als einer von 5 Risikofaktoren, von denen neben dem Alter von ≥50	- Nicht anwendbar	- nein

Studie	EMPA-REG OUTCOME [52]	CANVAS Program [53]	CREDESCENCE [55]	DECLARE-TIMI 58 [54]
		Jahren mindestens zwei erfüllt sein müssen (andere vier Faktoren: Diabetesdauer, RR, Nikotinabusus, HDL)		
Subgruppenanalyse stratifiziert nach Nierenparameter	<p>MACE (prespecified): <u>eGFR (ml/min/1,73m²):</u> ≥90: nicht signifikant 60 to <90: signifikanter Effekt 212/2425 (8,7%) vs. 139/1238 (11,2%); HR 0.76 (95%KI 0.61; 0.94) <60: nicht signifikant P for interaction 0,20. (für den Endpunkt CV-Death (post hoc analysis) gleiches Muster, p for interaction 0,15) <u>UACR (mg/g):</u> <30: nicht signifikant 30 to 300: nicht signifikant >300: signifikanter Effekt P for interaction 0,40. (für den Endpunkt CV-Death (post hoc analysis): <30: nicht signifikant 30 to 300: signifikanter Effekt >300: signifikanter Effekt P for interaction 0,22.)</p> <p>P values are for tests of homogeneity of between-group differences among subgroups with no adjustment for multiple testing.</p> <p>-> Siehe auch Wanner et al, Patienten mit eGFR <60ml/min und/oder ACR >300mg/g (prevalent kidney disease) at baseline, n=2250.</p>	<p>MACE (prespecified): <u>eGFR (ml/min/1,73m²):</u> ≥90: nicht signifikant 60 to <90: nicht signifikant 30 to < 60: signifikanter Effekt, HR 0,70 (0,55; 0,90) P value 0,20</p> <p>(P values for homogeneity were obtained by fitting interaction terms.)</p> <p>Keine Subgruppenanalyse stratifiziert nach Albuminurie in der Hauptpublikation.</p>	<p>Primary composit outcome (ESKD, doubling of serum creatinine, or renal or CV death) (prespecified): <u>eGFR (ml/min/1,73m²):</u> 60 to <90: nicht signifikant 45 to <60: signifikanter Effekt, HR 0,52 (0,38; 0,72) 30 to < 45: signifikanter Effekt, HR 0,75 (0,50; 0,95) P value for interaction: 0,11</p> <p><u>Nach Baseline UACR (mg/g):</u> ≤1000: kein signifikanter Effekt, >1000: signifikanter Effekt, HR 0,67 (0,55; 0,81) P value for interaction: 0,49</p> <p>Composit outcome (ESKD, doubling of serum creatinine, or renal death) (prespecified) <u>eGFR (ml/min/1,73m²):</u> 60 to <90: nicht signifikant 45 to <60: signifikanter Effekt, HR 0,47 (0,31; 0,72) P value for interaction: 0,18</p> <p><u>Nach Baseline UACR (mg/g):</u> ≤1000: kein signifikanter Effekt, >1000: signifikanter Effekt, HR 0,61 (0,49; 0,76) P value for interaction: 0,16</p>	<p>MACE: <u>eGFR (ml/min/1,73m²):</u> ≥90: nicht signifikant 60 to <90: nicht signifikant <60: nicht signifikant P value for interaction 0,99</p> <p>Cardiovascular death or hospitalization for heart failure: ≥90: nicht signifikant 60 to <90: Dapa 199/3838 vs. Placebo 252/3894, HR 0,79 (0,66; 0,95), <60: nicht signifikant P value for interaction 0,37</p> <p>Keine Subgruppenanalyse mit stratifizierung nach Albuminurie in der Hauptpublikation.</p>
Anmerkung: Zu Subgruppenanalysen stratifiziert nach eGFR siehe auch Evidenztabelle zur Metaanalyse von Zelniker et al. 2019.				
Renaler Kompositendpunkt / Welche Komponenten des renalen	Komposit renal outcome: incident or worsening nephropathy: - progression to macroalbuminuria (UACR >300 mg/g);	Kompositendpunkt: - 40% reduction of eGFR, - renal replacement therapy - renal death..	Primary outcome: composite of: - ESKD (dialysis, transplantation, or sustained eGFR of < 15 ml/min),	Renal Composit: - ≥ 40% decrease in eGFR to < 60 ml/min/1.73 m ² , - new ESRD, or

Studie	EMPA-REG OUTCOME [52]	CANVAS Program [53]	CREDESCENCE [55]	DECLARE-TIMI 58 [54]
Kompositendpunktes wurden erreicht?	<ul style="list-style-type: none"> - doubling of serum creatinine level, accompanied by eGFR of ≤ 45 ml/min/1,73 m² (MDRD); - initiation of renal-replacement therapy; or - death from renal disease. <p>Empa 525/4124 (12,7%) vs. Placebo 388/2061 (18,8%), HR 0,61 (0,55; 0,69)</p> <p>Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progression to macroalbuminuria: Empa 459/4091 (11,2%) vs. Placebo 330/2033 (16,2%), HR 0,62 (0,54; 0,72) - Doubling of the serum creatinine level accompanied bei eGFR of ≤ 45ml/min: Empa 70/4645 (1,5%) vs. Placebo 60/2323 (2,6%), HR 0,56 (0,39; 0,79) - Initiation of renal replacement therapy: Empa 13/4687 (0,3%) vs. Placebo 14/2333 (0,6%), HR 0,45 (0,21; 0,97) - Death from renal disease: Empa 3 (0,1%) vs. Placebo 0 (0%). (aus Wanner et al [71]) 	<p>Cana 5,5 participants/1000 patient-yr vs. Placebo 9,0 participants/1000 patient-yr (HR 0,6 (0,47; 0,77))</p> <ul style="list-style-type: none"> - insgesamt 3 renale Todesfälle (alle in der Placebo-Gruppe) - Number of events: 249, davon 3 Todesfälle (Placebo); wie sich die restlichen 246 events auf eine GFR-Reduktion oder Nierenersatztherapie verteilen, ist nicht ersichtlich. 	<ul style="list-style-type: none"> - doubling of serum creatinine level, or - death from renal or - death from cardiovascular causes: <p>Cana 245/2202 vs. Placebo 340/2199, HR 0,70 (0,59; 0,82)</p> <p>Einzelkomponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ESKD: Canagliflozin 116/2202 vs. Placebo 165/2199, HR 0,68 (0,54; 0,86) - Doubling of serum creatinine level: Cana 118/2202 vs. Placebo 188/2199, HR 0,60 (0,48; 0,76) - Renal death: Cana 2/2202 vs. Placebo 5/2199, HR N.A. - Cardiovascular death: Cana 110/2202 vs. Placebo 140/2199, HR 0,78 (0,61; 1,00) <p>Komponenten des Endpunkts ESKD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estimated eGFR <15ml/min: Cana 78/2202 vs. Placebo 125/2199, HR 0,60 (0,45; 0,80) - Dialysis initialed or kidney transplantation: Cana 76/2202 vs. Placebo 100/2199, HR 0,74 (0,55; 1,00) 	<ul style="list-style-type: none"> - death from renal cause: Dapa 127/8582 (1,5%) vs. Placebo 238/8578 (2,8%), HR 0,53 (0,43; 0,66) <p>Wie die einzelnen Komponenten des Kompositendpunktes erreicht wurden, ist nicht ersichtlich.</p>
Weitere renale Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> - Incident albuminuria in patients with a normal albumin level at baseline: Empa 1430/2779 (51,5%) vs. Placebo 703/1374 (51,2%), HR 0,95 (0,87; 1,04) - Change in eGFR from baseline to last measurement during treatment and follow- 	<p>Progression of albuminurie: Canagliflozin (n=5795): 89,4 vs. Placebo (n=4347) 128,7 participants per 1000 patient-yr HR 0,73 (0,67; 0,79)</p>	<p>Verschiedene Kombinationen der Einzelkomponenten des Komposit, siehe Publikation.</p>	-

Studie	EMPA-REG OUTCOME [52]	CANVAS Program [53]	CREDESCENCE [55]	DECLARE-TIMI 58 [54]
	up: the adjusted mean difference from placebo in the change from baseline at follow-up 4.7 ml/min/1.73 m ² (aus Wanner et al, 2016[71])			
HbA1c				
HbA1c Einschlusskriterium	HbA1c: 7,0 - 9,0% (therapienaiv), ansonsten HbA1c: 7,0 - 10,0%	HbA1c ≥7,0% and ≤10,5%	HbA1c 6,5 to 12,0% (6,5 to 10,5% in Germany)	HbA1c 6,5% to < 12,0%
HbA1c Baseline	Mean HbA1c (±SD): Placebo: 8.08% ± 0.84 Pooled empagliflozin: 8.07% ± 0.85	Mean HbA1c: 8,2% (SD 0,9) (n=10142)	Mean HbA1c 8,3% ±1,3	Mean HbA1c: 8,3 ±1,2%
HbA1c im Studienverlauf	Glycemic Control (HbA1c-level) after 12 wks: Empa 10mg: Adjusted MD -0,54%-points (95% KI -0,58; -0,49) Empa 25mg: Adjusted MD -0,60%-points (95% KI -0,64; -0,55) Glycemic Control (HbA1c-level) after 206 wks Empa 10mg: Adjusted MD -0,24%-points (95% KI -0,40; -0,08) Empa 25mg: Adjusted MD -0,36%-points (95% KI -0,51; -0,20)	Mean Difference (gepooled) -0.58% (-0.61; -0.56)	Mean difference -0.25% (-0.31; -0.20)	least-squares MD (95% KI) 0.42% (95% CI 0.40; 0.45)
Subgruppenanalyse nach HbA1c	Primärer Endpunkt (prespecified): HbA1c < 8,5%: signifikanter Effekt (graphische Darstellung) HbA1c ≥ 8,5%: kein signifikanter Effekt, P Value for interaction 0,01 Death from cardiovascular cause (post hoc analysis): HbA1c < 8,5%: signifikanter Effekt (graphische Darstellung) HbA1c ≥ 8,5%:kein signifikanter Effekt, P Value for interaction 0,51. (P values are for tests of homogeneity of between-group differences among subgroups with no adjustment for multiple testing.)	Primary cardiovascular outcome (pre-specified): HbA1c < 8%:nicht signifikant HbA1c ≥ 8%: signifikanter Effekt, HR 0,80 (0,68; 0,94), p-value 0,29. (P values for homogeneity were obtained by fitting interaction terms.)	Primary composit endpoint (pre-specified): HbA1c < 8%: signifikanter Effekt, HR 0,77 (0,61; 0,99) HbA1c ≥ 8%: signifikanter Effekt, HR 0,63 (0,51; 0,79) Interaction p value 0,22	MACE (cv death, myocardial infarction or ischemic stroke): HbA1c < 8%: nicht signifikant HbA1c ≥ 8%: nicht signifikant P for interaction 0,28 CV-Death/Hospitalization for Heart Failure HbA1c < 8%: nicht signifikant HbA1c ≥ 8%: signifikant P for interaction 0,28

Studie	EMPA-REG OUTCOME [52]	CANVAS Program [53]	CREDESCENCE [55]	DECLARE-TIMI 58 [54]
Gewicht	Nur grafische Darstellung im Supplement (S. 57/ 66)	Mean Difference (gepoolt) -1.6kg (-1.70; -1.51)	Mean difference: -0.8kg (-0.92; -0.69)	least-squares MD (95% KI) 1.8 kg (95% CI 1.7; 2.0)
Subgruppenanalysen nach kardiovaskulärer Erkrankung				
Subgruppenanalyse stratifiziert nach vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung	<p>All the patients had established cardiovascular disease (as defined in Section C in the Supplementary Appendix)</p> <p>Stratifiziert nach History of heart failure (aus Zelniker et al 2019[72]) All-cause mortality: History of heart failure: nicht signifikant No history of heart failure: signifikanter Effekt, HR 0,66 (0,51; 0,81)</p> <p>Cardiovascular death: History of heart failure: nicht signifikant No history of heart failure: signifikanter Effekt, HR 0,60 (0,47; 0,77)</p> <p>Hospitalization for heart failure: History of heart failure: nicht signifikant No history of heart failure: signifikanter Effekt, HR 0,59 (0,43; 0,82)</p>	<p>Primary cardiovascular outcome (pre-specified): History of cardiovascular disease: Yes: signifikanter Effekt, HR 0,82 (0,72; 0,95) No: nicht signifikant P value 0,18,</p> <p>History of heart failure (not prespecified): - beides nicht signifikant - p value 0,51</p> <p>(P values for homogeneity were obtained by fitting interaction terms.)</p> <p>Für weitere Analysen siehe auch Zelniker et al. 2019[72]</p>	<p>Primary composite endpoint (pre-specified): History of cardiovascular disease: Yes: signifikanter Effekt, HR 0,70 (0,56; 0,88) No: signifikanter Effekt, HR 0,69 (0,54; 0,88) P for interaction 0,91</p> <p>History of heart failure: Yes: nicht signifikant No: signifikanter Effekt, HR 0,66 (0,55; 0,79) P for interaction 0,16.</p>	<p>MACE: Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD): nicht signifikant Multiple risk factors: nicht signifikant P value for interaction 0,25</p> <p>History of heart failure: Yes: nicht signifikant No: nicht signifikant P value for interaction 0,46</p> <p>Cardiovascular death or hospitalization for heart failure: Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD): signifikanter Effekt, HR 0,83 (0,71; 0,98) Multiple risk factors: nicht signifikant P value for interaction 0,99</p> <p>History of heart failure: Yes: signifikanter Effekt, HR 0,79 (0,63; 0,99) No: signifikanter Effekt, HR 0,84 (0,72; 0,99) P value for interaction 0,60</p> <p>Für weitere Analysen siehe auch Zelniker et al.2019[72]</p>
Methodik Subgroup analyses	<p>- prespecified Cox regression analysis of data for subgroups of patients with respect to the primary outcome.</p> <p>- Subgroup analyses of death from cardiovascular causes were conducted post hoc.</p>	<p>Factors exhibiting interactions at a significance level of $p \leq 0.05$ will be identified as suggesting treatment effect heterogeneity, recognizing the multiplicity in testing multiple subgroups such that one or more p-values ≤ 0.05 may be expected to be observed by chance alone. If a significant interaction is observed, the Gail-Simon test</p>	<p>Subgroup analyses were assessed by tests for the interaction between the trial group and the subgroup in stratified Cox proportionalhazards models without adjustment for multiple testing.</p>	<p>Protokoll (S. 207/628): The p-values for the subgroup analyses will not be adjusted for multiple comparisons as the tests are exploratory and will be interpreted descriptively.</p>

Studie	EMPA-REG OUTCOME [52]	CANVAS Program [53]	CREDESCENCE [55]	DECLARE-TIMI 58 [54]
	- P values are for tests of homogeneity of between-group differences among sub-groups with no adjustment for multiple testing.	will be used to further examine the nature of the interaction (qualitative or quantitative).		
Darstellung mikrovaskulärer Ereignisse (other than nephropathy) in den Hauptpublikationen	Keine Angaben zu Retinopathien, Neuropathien oder Amputationen in der Hauptpublikation.	Retinopathie: nicht berichtet, Amputationen: Canagliflozin 6,3 versus Placebo 3,4 events per 1000 patient years, HR 1,97 (95% KI 1,41; 2,75). Keine Angaben zu Retinopathien oder Neuropathien in der Hauptpublikation.	Retinopathie: Nicht berichtet. Amputationen: Canagliflozin 70/2200 versus Placebo 63/2197 Keine Angaben zu Retinopathien oder Neuropathien in der Hauptpublikation	Retinopathie: nicht berichtet. Amputationen: Dapagliflozin 123/8574 (1,4%) versus Placebo 113/8569 (1,3%), Keine Angaben zu Retinopathie oder Neuropathien in der Hauptpublikation.
Genitale, urogenitale Infektionen	<p><u>Event consistent with urinary tract infection:</u> Empagliflozin: Pooled: 18,0% Male 10,5% Female 36,4% Placebo: Pooled: 18,1% Male 9,4% Female 40,6%</p> <p><u>Complicated urinary tract infection</u> Empa pooled: 1,7% Placebo pooled 1,8%</p> <p><u>Event consistent with genital infection</u> Empagliflozin: Pooled: 6,4% Male 5,0% Female 10,0% Placebo: Pooled: 1,8% Male 1,5% Female 2,6% Die Angaben beziehen sich auf die gepoolten Daten (Dosierungen)</p>	<p><u>Infection of male genitalia</u> Canagliflozin 34,9 per 1000 pat.-yr Placebo 10,8 per 1000 pat.-yr</p> <p><u>Urinary tract infection</u> Canagliflozin 40 per 1000 pat.-yr Placebo 37 per 1000 pat.-yr</p> <p><u>Mycotic genital infection in women:</u> Canagliflozin 68,8 per 1000 pat.-yr Placebo 17,5 per 1000 pat.-yr</p> <p>In event rate per 1000 patient-yr</p>	<p><u>Genital mycotic infection:</u> Male: Canagliflozin: 8,4 Placebo: 0,9 HR 9,3 (2,83; 30,6)</p> <p>Female: Canagliflozin: 12,6 Placebo: 6,1 HR 2,1 (1,2; 4,45)</p> <p><u>Urinary tract infection:</u> Canagliflozin: 48,3 Placebo 45,1 HR 1,08 (0,90; 1,29)</p> <p>In event rate per 1000 patient-years</p>	<p><u>Genital infection:</u> Dapa: 0,9% Placebo: 0,1%</p> <p><u>Urinary tract infection:</u> Dapa: 1,5% Placebo: 1,6%</p> <p>No of participants in %</p>

eGFR in mL/min/1,73m², SD: Standard deviation, HR: Hazard ratio (95%KI) – nur bei signifikanten Effekten angegeben, UACR: Urine albumin-to-creatinine ratio, IQR: interquartile range, ESKD: End-stage kidney disease, ESRD: end-stage renal disease, Empa: Empagliflozin, Cana: Canagliflozin, Dapagliflozin: Dapa.

Anhang 4.3.2 Einschlusskriterien zur Definition des kardiovaskulären Risikos

Tabelle: Einschlusskriterien der kardiovaskulären Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren zur Definition des kardiovaskulären Risikos

Studie	Einschlusskriterien für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko <u>oder</u> kardiovaskulärer Erkrankung
EMPA-REG OUT-COME [52]	<p>High risk of cardiovascular events: was defined as the presence of ≥ 1 of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> - History of myocardial infarction >2 months prior to informed consent - Evidence of multi-vessel coronary artery disease i.e. in ≥ 2 major coronary arteries or the left main coronary artery, documented by any of the following: <ul style="list-style-type: none"> - Presence of significant stenosis: $\geq 50\%$ luminal narrowing during angiography (coronary or multi-slice computed tomography) - Previous revascularization (percutaneous transluminal coronary angioplasty \pmstent or coronary artery bypass graft >2 months prior to consent - The combination of revascularization in one major coronary artery and significant stenosis ($\geq 50\%$ luminal narrowing) in another major coronary artery - Evidence of single-vessel coronary artery disease, $\geq 50\%$ luminal narrowing during angiography (coronary or multi-slice computed tomography) not subsequently successfully revascularized, with at least 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> - A positive non-invasive stress test for ischemia - Hospital discharge for unstable angina ≤ 12 months prior to consent - Unstable angina >2 months prior to consent with evidence of single- or multi-vessel coronary artery disease - History of stroke (ischemic or hemorrhagic) >2 months prior to consent - Occlusive peripheral artery disease documented by any of the following: <ul style="list-style-type: none"> - Limb angioplasty, stenting, or bypass surgery - Limb or foot amputation due to circulatory insufficiency - Evidence of significant peripheral artery stenosis (>50% on angiography, or >50% or hemodynamically significant via non-invasive methods) in 1 limb - Ankle brachial index <0.9 in ≥ 1 ankle
CANVAS-Program [53]	<p>History or high risk of cardiovascular disease defined on the basis of either:</p> <p>(History of cardiovascular disease)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 30 years with documented symptomatic atherosclerotic cardiovascular disease: including <ul style="list-style-type: none"> - stroke; myocardial infarction (MI); hospital admission for unstable angina; coronary artery bypass graft (CABG); percutaneous coronary intervention (PCI; with or without stenting); peripheral revascularization (angioplasty or surgery); symptomatic with documented hemodynamically-significant carotid or peripheral vascular disease; or amputation secondary to vascular disease. <p>(High risk of cardiovascular disease)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 50 years with 2 or more of the following risk factors: <ul style="list-style-type: none"> - duration of type 2 diabetes ≥ 10 years, systolic blood pressure >140 mmHg (average of 3 readings) recorded at the screening visit, while the subject is on at least one

Studie	Einschlusskriterien für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko <u>oder</u> kardiovaskulärer Erkrankung
	<p>blood pressure–lowering treatment,</p> <ul style="list-style-type: none"> - current daily cigarette smoker, - documented microalbuminuria or macroalbuminuria, or <p>documented high-density lipoprotein (HDL) cholesterol of <1 mmol/l (<39 mg/dl).</p>
<p>CREDENCE [55]</p>	<p>Our trial population was also at high risk for cardiovascular outcomes, with cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure occurring in 13.8% of the population over a median of 2.62 years of follow-up.</p> <p>Baseline-Charakteristika: age: 63y, 33,9% female, current smoker 14,5%, hypertension 96,8%, duration of diabetes 15,8y, BMI 31,3kg/m2, Blood pressure systolic 140 mmHg, diastolic 78,3mmHg, eGFR 56,2ml/min/1,73m2; median urinary albumin-to-creatinine ratio 927, HbA1c 8,3%</p> <p>Einschlusskriterien (Auswahl):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Man or woman ≥30 years-old with a clinical diagnosis of type 2 diabetes mellitus (T2DM). - Estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥30 to <90 mL/min/1.73 m2 (as determined using the CKD-EPI equation). - Urinary albumin:creatinine ratio (UACR) >300 mg/g to ≤5000 mg/g (>33.9 mg/mmol to ≤565.6 mg/mmol). - All subjects must be on a stable maximum tolerated labeled daily dose of ACEi or ARB for at least 4 weeks prior to randomization.
<p>DECLARE-TIMI 58 [54]</p>	<p>High Risk for CV event defined as having either established CV disease and/or multiple risk factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Established CV Disease, defined as any of the following: <ul style="list-style-type: none"> - Ischemic heart disease (any of the following): <ul style="list-style-type: none"> - Documented Myocardial Infarction - Percutaneous Coronary Intervention - Coronary Artery Bypass Grafting - Objective Findings of Coronary Stenosis (≥ 50%) in at least 2 coronary artery territories (ie, left anterior descending, ramus intermedius, left circumflex, right coronary artery) involving the main vessel, a major branch, or a bypass graft - Cerebrovascular disease (any of the following): <ul style="list-style-type: none"> - Documented ischemic Stroke (Known transient ischemic attack, primary intracerebral haemorrhage or sub-arachnoid hemorrhage do not qualify.) - Carotid stenting or endarterectomy - Peripheral Arterial Disease (any of the following): <ul style="list-style-type: none"> - peripheral arterial intervention, stenting or surgical revascularization - lower extremity amputation as a result of peripheral arterial obstructive disease - Current symptoms of intermittent claudication AND ankle/brachial index (ABI) < 0.90 documented within last 12 months OR - No known cardiovascular disease AND at least two cardiovascular risk factors in addition to T2DM, defined as: <ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 55 years in men and ≥ 60 in women AND presence of at least 1 of the following additional risk factors

Studie	Einschlusskriterien für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko <u>oder</u> kardiovaskulärer Erkrankung
	<ul style="list-style-type: none"> - Dyslipidemia (at least one of the following) - Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) >130 mg/dl (3.36 mmol/L) within last 12 months - On lipid lowering therapy prescribed by a physician for hypercholesterolemia (ie LDL-C > 130 mg/dl (3.36 mmol/L)) for greater than 12 months. This should be verified by documentation of lab value LDL-C > 130 mg/dl (3.36 mmol/L). - Hypertension (at least one of the following) <ul style="list-style-type: none"> - BP >140/90 mm/Hg at enrollment visit. The patient must have both an elevated systolic BP (> 140 mmHg) and an elevated diastolic BP (> 90 mmHg) on both measurements - On anti-hypertensive therapy prescribed by a physician for blood pressure lowering - Current Tobacco use (5 cigarettes/day or more for at least 1 year at randomization)

ergänzt durch Leitlinienreport, Vers

Anhang 4.3.3 SGLT2-Inhibitoren (systematische Recherche, RCTs)

Nach einer initialen Recherche 2018 erfolgte eine Updaterecherche im Dezember 2019.

Evidenztabelle: EMPA-REG OUTCOME

Zinman B. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22):2117–28.		
PubMed-Link	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378978	
Design	randomized, double-blind, placebo-controlled Randomisierung stratifiziert nach: HbA1c-level (<8.5% or ≥8.5%), BMI (<30 or ≥30), eGFR (30-59 ml, 60-89ml, or ≥90 ml/min/1.73 m ²), geographic region	
	Dauer der Run-in-Phase	• 2 Wochen open-label
	Dauer der Hauptphase	• anticipated trial duration: approx. 420 wks • until ≥691 patients experienced an adjudicated primary outcome event
	Endpunktmessungen	wk 12, wk 52, 1x/Jahr, Ende der Studie
	Follow-up	30d nach Behandlungsende
Hypothese	noninferiority for the primary outcome with empagliflozin (pooled doses of 10 mg and 25 mg) vs. placebo with a margin of 1.3 for hazard ratio. four-step hierarchical-testing strategy for pooled empagliflozin group vs placebo group in the following order: noninferiority for the primary outcome, noninferiority for the key secondary outcome, superiority for the primary outcome, and superiority for the key secondary outcome.	
Behandlungsgruppen	Empagliflozin 10 mg 1x/d + Standardtherapie Empagliflozin 25 mg 1x/d + Standardtherapie Placebo 1x/d + Standardtherapie	
Adjustierung der Standardtherapie	In den ersten 12 Wochen	Intensivierung der Standardtherapie erlaubt, wenn Nüchtern glukose >13,3mmol/l
	Nach 12 Wochen	leitliniengerechte Adjustierung der Standardtherapie u. der Therapie der CV-Erkrankungen mgl.
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18y, BMI ≤ 45; estimated GFR ≥ 30 ml/min pro KOF • therapienaive Pat. (<12 Wo vor Randomisierung) mit HbA1c: 7,0% - 9,0% • Pat. mit stattgehabter Standardtherapie mit HbA1c: 7,0% - 10,0% • CV-Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> ○ history of myocardial infarction ○ multivessel coronary artery disease in ≥ 2 major coronary arteries, irrespective of revascularization status ○ single vessel coronary artery disease with presence of a significant stenosis and a positive non-invasive stress test or positive scintigraphic test showing stress-induced ischemia ○ Last episode of unstable angina >2 months prior informed consent ○ History of ischemic or haemorrhagic stroke ○ Presence of peripheral artery disease 	
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Uncontrolled hyperglycaemia (glucose level >240 mg/dl (>13,3 mmol/L)) • Impaired renal function (GFR<30 ml/min) • Bariatric surgery (past 2y) • Blood dyscrasias, history of cancer (past 5y) • anti-obesity drugs (3 mo prior), systemic steroids • ACS, stroke or TIA (2 mo prior) 	

Zinman B. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22):2117–28.

Analyse	The Full Analysis Set	all patients randomised, treated with at least one dose of study drug and with a baseline HbA1c value. The FAS is the basis for the <i>intention-to-treat (ITT) analysis</i> for efficacy analyses.
	Treated Set	all subjects who were treated with at least one dose of study drug.
	On-treatment set	patients who received the drug for at least 30 days (cumulative) and events will be considered that occurred within 30 days of the off-treatment period or until the end of the entire trial, whatever will be earlier. Patients who did not experience the primary endpoint will be censored at the end of the treatment period, if the patient completes treatment as planned, or at the end of the 30 day period.
	Per-protocol set	Patients treated with ≥ 1 dose of study drug who did not have important protocol violations

Ergebnisse

Baseline- charakteristika	Kriterium	Empa gepoolt (n= 4687)		Placebo (n= 2333)	
	Alter - y	63.1 \pm 8.6		63.2 \pm 8.8	
	Männlich - n (%)	3336 (71.2)		1680 (72.0)	
	CV risk factor - n (%)	4657 (99.4)		2307 (98.9)	
	Zeit seit diagnose < 10 y - n (%)	2672 (57.0)		1339 (57.4)	

Deskriptive Statistik	Behandlungsgruppe Number (%)	Empa 10 mg (n= 2345)	Empa 25 mg (n= 2342)	gepoolt (n= 4687)	Placebo (n= 2333)
	Primär: Death from CV causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	243 (10,4)	247 (10,5)	490 (10,5)	282 (12,1)
	Death from CV causes	90 (3,8)	82 (3,5)	172 (3,7)	137 (5,9)
	Nonfatal myocardial infarction	96 (4,1)	117 (5,0)	213 (4,5)	121 (5,2)
	Nonfatal stroke	77 (3,3)	73 (3,1)	150 (3,2)	60 (2,6)
	key secondary: Death from CV causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina	300 (12,8)	299 (12,8)	599 (12,8)	333 (14,3)
	Gesamtmortalität			269 (5,7)	194 (8,3)
	Hospitalization for heart failure or death from cardiovascular causes excluding fatal stroke			265 (5,7)	198 (8,5)
	Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen			126 (2,7)	95 (4,1)

Zinman B. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22):2117–28.

Effektschätzer	Vergleichsgruppe	Empa 10 mg	Empa 25 mg	gepoolt	
	Primär: Death from CV causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	HR 0,85 (95%KI 0,72; 1,01)	HR 0,86 (95%KI 0,73; 1,02)	HR 0,86 (95%KI 0,74; 0,99)	
	Death from CV causes	HR 0,65 (95%KI 0,50; 0,85)	HR 0,59 (95%KI 0,45; 0,77)	HR 0,62 (95%KI 0,49; 0,77)	
	Nonfatal myocardial infarction	HR 0,79 (95%KI 0,60; 1,03)	HR 0,95 (95%KI 0,74; 1,23)	HR 0,87 (95%KI 0,70; 1,09)	
	Nonfatal stroke	HR 1,27 (95%KI 0,91; 1,79)	HR 1,20 (95%KI 0,85; 1,69)	HR 1,24 (95%KI 0,92; 1,67)	
	Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen			HR 0,65 (95% KI 0,50; 0,85)	
	Gesamt mortalität			HR, 0,68 (95% KI 0,57; 0,82)	
	Key secondary: Death from CV causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina	HR 0,89 (95%KI 0,76; 1,04)	HR 0,88 (95%KI 0,76; 1,03)	HR 0,89 (95%KI 0,78; 1,01)	
	Glycemic Control (HbA1c-level) after 12 wks	Adjusted MD -0,54%-points (95% KI -0,58; -0,49)	Adjusted MD -0,60%-points (95% KI -0,64; -0,55)	k.A.	
	Glycemic Control (HbA1c-level) after 206 wks	Adjusted MD -0,24%-points (95% KI -0,40; -0,08)	Adjusted MD -0,36%-points (95% KI -0,51; -0,20)	k.A.	
	Gewicht	Nur grafische Darstellung im Supplemet (S. 57/ 66)			
	Primary outcome (per-protocol set)	Placebo 278/2316 (12,0%), Empagliflozin (gepoolt) 487/4654 (10,5%)		HR0,86 (0,75; 1,00)	
Sicherheit	Behandlungsgruppe Number (%)	Empa 10 mg (n= 2345)	Empa 25 mg (n= 2342)	gepoolt (n= 4687)	Placebo (n= 2333)
	Any adverse events	2112 (90,1)	2118 (90,4)	4230 (90,2)	2139 (91,7)
	Severe adverse events	536 (22,9)	564 (24,1)	1100 (23,5)	592 (25,4)
	Serious adverse events	876 (37,4)	913 (39,0)	1789 (38,2)	988 (42,3)
	Death	97 (4,1)	79 (3,4)	176 (3,8)	119 (5,1)
	Confirmed hypoglycemic AE (nicht sig.)	656 (28,0)	647 (27,6)	1303 (27,8)	650 (27,9)
	Confirmed hypoglycaemic AE requiring assistance	33 (1,4)	30 (1,3)	63 (1,3)	36 (1,5)
	Event consistent with urinary tract infection	426 (18,2)	416 (17,8)	842 (18,0)	423 (18,1)
	Event consistent with urinary tract infection (female patients)	246 (35,5)	246 (37,3)	492 (36,4)	265 (40,6)

Zinman B. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22):2117–28.

	Event consistent with genital infection	153 (6,5)	148 (6,3)	301 (6,4)	42 (1,8)
	Diabetische Ketoazidose	3 (0,1)	1 (<0,1)	4 (0,1)	1 (<0,1)
	Acute renal failure	121 (5,2)	125 (5,3)	246 (5,2)	155 (6,6)
	Acute kidney injury	26 (1,1)	19 (0,8)	45 (1,0)	37 (1,6)
Methodische Bewertung (Biasrisiko: high/ unclear/ low)	Selection bias: Randomisierung: low Allocation concealment: low Kommentar: by a computer generated random sequence				
	Performance bias: Verblindung von Teilnehmern und Personal: unclear Kommentar: formal wurde die Verblindung durchgeführt: - assigned medication number will be entered in the eCRF, the corresponding medication kit should be given to the patient; with this procedure relevant parties will be blinded to the treatment group assignment - patients, Investigators and individuals involved with the trial conduct or analysis for the clinical trial report will remain blinded with regard to the randomised treatment assignments until after database lock Unklar bleibt, ob durch die Adjustierung der Standardtherapie die Verblindung der Teilnehmer und des Studienpersonals während des Studienverlaufes aufrecht erhalten werden konnte				
	Detection bias: Verblindung der Ergebnisevaluation: low Kommentar: CV outcome events and deaths were prospectively adjudicated by two clinical-events committees Einschätzung der NVL-Autoren: durch die Adjustierung der Standardtherapie entsprechend der Nüchternplasmaglukose nach 12 Wochen besteht keine Gefahr für die Aufhebung der Verblindung;				
	Attrition bias: Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unclear Kommentar: Drop out beschrieben, Gründe nur für Pat. dokumentiert, die min. 1x Medikation erhalten haben. Bei diesen: Anzahl u. Gründe ausgeglichen. Bei 8 Patienten, die nicht das Medikament enthalten haben, unklar. ITT-Analyse: unclear Kommentar: modified intention-to-treat (patients received at least one dose of a study drug); Sensitivitätsanalyse für per-Protocol-Population durchgeführt.				
	Reporting bias: selektive Ergebnisdarstellung: unclear Kommentar: Informationen für die Beurteilung, ob geringes oder hohes Risiko nicht ausreichend				
	Andere Biasursachen: Baseline imbalance: low Kommentar: Gruppen ausgeglichen, siehe Appendix Tab S2 Interessenkonflikte/ Sponsoring: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals				

Zinman B. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22):2117–28.

Kommentar

diverse Protokolländerungen im Studienverlauf

- Ein- und Ausschlusskriterien geändert
- Endpunkte erweitert
- Im Protokoll: Stille MI aus primärem EP entfernt (S. 104/263); Grund: Clarification and consistency: 29.12.2011 (in CTP Modification Nr. 3)
- In NCT Stille MI aus primärem EP entfernt: 11.12.2014
- stille Myokardinfarkte bei NCT von Anbeginn als sekundärer EP erfasst: „To determine the incidence of silent MI“

>> Stille MI: Placebo vs. Empa gepoolt 15 (1.2%) vs. 38 (1.6%); HR 1.28 (95%KI 0.70; 2.33)

Abbruch der Studienmedikation aufgrund von AE unterschiedlich berichtet (Publikation Tab 2 vs. Tab S1)

Anmerkungen der Autoren der NVL:

- Nur etwa 10% der Patienten hatten bei Studienbeginn eine Herzinsuffizienz, die Endpunkte waren vor allem herzinsuffizienzassoziiert

- Die Kritik des Arznei-Telegramms an der Protokolländerung wird von den AG-Mitgliedern unterschiedlich bewertet:

>> Da der stille Myokardinfarkt eine schwammige Diagnose ist, die sich zeitlich oft nicht einordnen lässt, lässt er sich auch nicht adjuzieren. Die Änderung stellt lediglich eine Spezifizierung des Protokolls dar, aus der sich kein Verzerrungsrisiko ergibt.

>> Eine Protokolländerung birgt immer ein Risiko für Reporting bias. Ein Versehen ist besonders vor dem Hintergrund der sehr spezialisierten und erfahrenen Studiendurchführer unwahrscheinlich.

- keine Kritik an Ein-/ Ausschlusskriterien aus klinischer Sicht

- allenfalls geringes Verzerrungsrisiko durch Definition der CV Erkrankungen bzw. CV-Risikofaktoren

- allenfalls niedriges Verzerrungsrisiko durch Adjustierung der Standardtherapie nach 12 Wochen

- geringes Verzerrungsrisiko durch gepoolte Auswertung der angewandten Dosierungen

Subgruppenanalysen: EMPA-REG OUTCOME

RefID	Zitat	Jahr	Thema	Inhalte
28046	<p>Inzucchi SE. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. Diabetes Care 2018; 41(2):356–63.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/29203583</p>	2018	Mediatorenanalyse	<p>EMPA-REG Ziel/ Fragestellung: treatment group differences in covariates during trial contributed to CV death risk reduction with empagliflozin. Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mediatoranalyse - folgende formale Voraussetzungen erfüllt: - potential mediators analyzed, each as a time-dependent covariate - Cox regression models, with treatment group adjusted for baseline value of variable and its change from baseline or updated mean (i.e. considering all prior values) - HRs compared with a model without adjustment for covariates. - Multivariable analyses performed - <i>unklar, ob damit alternative Erklärungen ausgeschlossen wurden</i> <p>Ausgewählte Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Changes in hematocrit and hemoglobin mediated 51.8% and 48.9% of the effect on the basis of changes from baseline (similar results in analyses on the basis of updated means) - Smaller mediation effects (maximum 29.3%): for uric acid, fasting plasma glucose, and HbA1c. - multivariable models (incorporated effects of empagliflozin on hematocrit, fasting glucose, uric acid, and urine albumin:creatinine ratio): combined changes from baseline provided 85.2% mediation, whereas updated mean analyses provided 94.6% mediation <p>>> Einschätzung der Autoren der NVL , dass die Auswertung eher nicht relevant ist</p>
28056	<p>Fitchett D. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. Eur Heart J 2016; 37(19):1526–34.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26819227</p>	2016	Herzinsuffizienz	<p>EMPA-REG Ziel/ Fragestellung: investigate HF outcomes in all patients and in subgroups, including patients with or without baseline HF Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gepoolte und einzelne Auswertung der Empagliflozindosierungen - keine Anpassung des α-Niveau - Hospitalization for HF: requiring at least admission to in-patient unit or 12h in the ED due to clinical manifestations of new or worsening HF <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HF hospitalization or CV death: empagliflozin 265/4687 (5.7%) vs. placebo 198/2333 (8.5%) (HR: 0.66 (95% KI: 55;0.79); NNT to prevent one HF hospitalization or CV death: 35 over 3 years) - HF outcomes (hospitalization for or death HF): [2.8 (Empagliflozin) vs. 4.5% (Placebo); HR: 0.61 (0.47-0.79)] - all-cause hospitalization [36.8 (Empagliflozin) vs. 39.6%(Placebo); HR: 0.89 (0.82-0.96)] - SAE and AE leading to discontinuation: higher proportion of patients with vs. without HF at baseline in both treatment groups

RefID	Zitat	Jahr	Thema	Inhalte
28048	<p>Fitchett D. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. Eur Heart J 2018; 39(5):363–70.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/29020355</p>	2018	Herzinsuffizienz	<p>EMPA-REG Ziel/ Fragestellung: whether benefit of empagliflozin was observed across the spectrum of HF risk Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients without HF at baseline (89.9%): 5-year risk for incident HF using the 9-variable Health ABC HF Risk score - patients with HF-burden: patients with HF at baseline; ≥1 HF-hospitalization during trial; investigator reported incident HF - Empagliflozindosierungen gepoolt betrachtet <p>Ausgewählte Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients in the highest risk category were older, had more comorbidities and were exposed to more polypharmacy than those in the lower risk categories. highest risk group had a worse cardiometabolic profile - 67.2% of the population had low-to-average, 24.2% high, and 5.1% very high 5-year HF risk. - effect on CV death and HF hospitalization with empagliflozin was consistent [HR 0.71 (95% KI 0.52; 0.96), 0.52 (95% KI 0.36; 0.75), and 0.55 (95% KI 0.30; 1.00)] - Effects on CV death in the highest HF risk group (HF at baseline or with incident HF episode during follow-up) in whom 37.9% of the overall CV deaths occurred, was also beneficial [0.67 (95% KI 0.47; 0.97)], similar benefits seen in the lower risk patients. - auch Heart failure outcomes stratified by heart failure risk berichtet <p>Einschätzung der Autoren der NVL: geringes Verzerrungsrisiko durch die Definition der Risikogruppen</p>
28051	<p>Zinman B. Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. Stroke 2017; 48(5):1218–25.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28386035</p>	2017	Schlaganfall	<p>EMPA-REG Ziel/ Fragestellung: investigate cerebrovascular events. Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled empagliflozin dose groups - deskriptive Auswertungen, Time-to-Event-Analysen - multiples Testen ohne Anpassung des α-Niveau <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - had ≥1 adjudicated fatal or nonfatal stroke: 3.0% (69/2333) placebo vs. 3.5% (164/4687) empagliflozin - Ischemic stroke: 2.7% (placebo) vs. 3.2% (empagliflozin) - hemorrhagic stroke: 0.3% (placebo) vs. 0.2% (empagliflozin) - first event >90 d after last intake of study drug: 18 patients (empagliflozin) vs. 3 (placebo) - events during treatment or ≤ 90 d after last dose (Sensitivitätsanalyse) empagliflozin vs. placebo: HR for stroke 1.08 (95% KI 0.81;1.45). - no differences in risk of recurrent, fatal, or disabling strokes, or transient ischemic attack, with empagliflozin vs placebo. - composite outcome of cardiovascular death (competing risk) or nonfatal stroke: (HR, 0.79; 95% KI, 0.66; 0.94); zugunsten Empagliflozin
28049	<p>Wanner C. Empagliflozin and Clinical Outcomes</p>	2018	CV bei Patienten mit Nierenerkrankung	<p>EMPA-REG Ziel/ Fragestellung: effects on clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease</p>

RefID	Zitat	Jahr	Thema	Inhalte
	<p>in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. Circulation 2018; 137(2):119–29.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28904068</p>			<p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients with prevalent kidney disease at baseline: eGFR <60 mL/min/1,73 m² and/or urine albumin-creatinine ratio >300 mg/g - analyses by baseline eGFR (<45, 45–<60, 60–<90, ≥90 mL/min/1.73 m²) and baseline urine albumin-creatinine ratio (>300, 30–<=300, <30 mg/g) - keine Adjustierung des α-Niveaus für multiples Testen <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prevalent kidney disease at baseline (n = 2250): 67% had type 2 diabetes mellitus for >10 years, 58% were receiving insulin, and 84% were taking ACE-inhibitors or angiotensin receptor blockers. - patients with prevalent kidney disease at baseline: empagliflozin reduced the risk of CV death by 29% compared with placebo (HR, 0.71; 95% CI, 0.52-0.98), the risk of all-cause mortality by 24% (HR, 0.76; 95% CI, 0.59-0.99), the risk of hospitalization for HF by 39% (HR, 0.61; 95% CI, 0.42-0.87), the risk of all-cause hospitalization by 19% (HR, 0.81; 95% CI, 0.72-0.92). - Effects on these outcomes were consistent across categories of eGFR and urine albumin-creatinine ratio at baseline and across the 2 doses studied. - adverse event profile of empagliflozin in patients with eGFR <60 mL/min/1.73 m² was consistent with the overall trial population.
28055	<p>Wanner C. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4):323–34.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27299675</p>		Nieren- erkrankung	<p>EMPA-REG</p> <p>Ziel/Fragestellung: determine long-term renal effects of empagliflozin</p> <p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>prespecified secondary outcome; No formal power calculations; no correction for multiple hypothesis testing</i> - incident or worsening nephropathy (progression to macroalbuminuria, doubling of the serum creatinine level, initiation of renal-replacement therapy, or death from renal disease) - incident albuminuria <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incident or worsening nephropathy: empagliflozin: 525/4124 (12.7%); placebo: 388/2061 (18.8%); HR 0.61 (95%KI 0.53; 0.70) - Doubling of serum creatinine level: empagliflozin: 70/4645 (1.5%); placebo 60/2323 (2.6%); relative risk reduction of 44%. - Renal-replacement therapy initiated: empagliflozin: 13/4687 (0.3%); placebo: 14/2333 (0.6%), 55% lower relative risk in empagliflozin - rate of incident albuminuria: no significant between-group difference - adverse-event profile in patients with impaired kidney function at baseline: similar to that reported in the overall trial population.
28050	<p>Cherney DZ. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: An exploratory analysis from the</p>	2017	Albuminurie	<p>EMPA-REG</p> <p>Ziele/ Fragestellung: short- and long-term effects on albuminuria in patients with type 2 diabetes and established CV disease, according baseline albuminuria status.</p> <p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pooled empagliflozin group vs. placebo - albuminuria status at baseline (normoalbuminuria: UACR <30 mg/g; microalbuminuria: UACR ≥30 to ≤300 mg/g; and macroalbuminuria: UACR >300 mg/g). - mixed-model repeated measures including prespecified and post-hoc tests - changes in UACR at weeks 12 and 164 by UACR status and HbA1, at baseline and by UACR status and uric acid at baseline <p>Ergebnisse:</p>

RefID	Zitat	Jahr	Thema	Inhalte
	EMPA-REG OUT-COME randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5(8):610–21. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28666775			<ul style="list-style-type: none"> - baseline: UACR data for 6953 patients - 4171 (59%): normoalbuminuria (1382 placebo; 2789 empagliflozin) - 2013 (29%): microalbuminuria (675 placebo; 1338 empagliflozin) - 769 (11%): macroalbuminuria (260 placebo; 509 empagliflozin) - <i>at week 12</i> placebo-adjusted geometric mean ratio of UACR change from baseline with empagliflozin: normoalbuminuria: -7% (95% CI -12 to -2), microalbuminuria: -25% (-31 to -19); macroalbuminuria: -32% (-41 to -23) - <i>at 164 weeks</i>: reductions in UACR maintained with empagliflozin in all three groups compared with placebo - after cessation of treatment for a median of 34 or 35 days: UACR lower in the empagliflozin vs. placebo group in those with baseline microalbuminuria (placebo-corrected adjusted geometric mean ratio of relative change from baseline with empagliflozin) or macroalbuminuria, but in normoalbuminuria - empagliflozin: improvement from microalbuminuria to normoalbuminuria (HR 1.43, 95% CI 1.22 to 1.67) or from macroalbuminuria to microalbuminuria or normoalbuminuria (HR 1.82, 1.40 to 2.37) more likely - empagliflozin: deterioration from normoalbuminuria to microalbuminuria or macroalbuminuria (HR 0.84, 0.74 to 0.95) less likely - proportions of patients with any adverse events, serious adverse events, and adverse events leading to discontinuation increased with worsening UACR status at baseline, but were similar between treatment groups. - proportion of patients with genital infections: greater with empagliflozin than placebo in all subgroups by UACR status. <p>Unterschiedliche Einschätzung der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - der Endpunkt ist klinisch relevant vs. ist nicht klinisch relevant - die vorgenommenen Adjustierungen bilden ein Verzerrungspotential, sind aber aus Sicht der Autoren nicht vermeidbar

ergänzt durch Leitlinien

Evidenztabelle: CANVAS Program

Neal B. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377(7):644–57.							
PubMed-Link	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28605608						
Design	<p>double-blind, randomized, placebo-controlled Randomisierung stratifiziert nach Begleitmedikation</p> <table border="1"> <tr> <td>Dauer der Placebo-Run-in-Phase</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • 2-week, single-blind <ul style="list-style-type: none"> ◦ diet/exercise ◦ hypoglycemia recognition and management ◦ CV risk factor management optimization </td> </tr> <tr> <td>Dauer der Hauptphase</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • joint close-out: at least 688 CV events had been observed and the last participant who had undergone randomization had approximately 78 weeks of follow-up </td> </tr> <tr> <td>Endpunkt-messungen</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Face-to-face: 3 visits during the first year and at 6-month intervals thereafter • Primary and secondary outcome and serious adverse events: every follow-up • Urinary albumin-to-creatinine ratio: every 26 weeks in CANVAS-R and at week 12 and then annually in CANVAS. Serum creatinine with eGFR: at least every 26 weeks in both trials. </td> </tr> </table>	Dauer der Placebo-Run-in-Phase	<ul style="list-style-type: none"> • 2-week, single-blind <ul style="list-style-type: none"> ◦ diet/exercise ◦ hypoglycemia recognition and management ◦ CV risk factor management optimization 	Dauer der Hauptphase	<ul style="list-style-type: none"> • joint close-out: at least 688 CV events had been observed and the last participant who had undergone randomization had approximately 78 weeks of follow-up 	Endpunkt-messungen	<ul style="list-style-type: none"> • Face-to-face: 3 visits during the first year and at 6-month intervals thereafter • Primary and secondary outcome and serious adverse events: every follow-up • Urinary albumin-to-creatinine ratio: every 26 weeks in CANVAS-R and at week 12 and then annually in CANVAS. Serum creatinine with eGFR: at least every 26 weeks in both trials.
Dauer der Placebo-Run-in-Phase	<ul style="list-style-type: none"> • 2-week, single-blind <ul style="list-style-type: none"> ◦ diet/exercise ◦ hypoglycemia recognition and management ◦ CV risk factor management optimization 						
Dauer der Hauptphase	<ul style="list-style-type: none"> • joint close-out: at least 688 CV events had been observed and the last participant who had undergone randomization had approximately 78 weeks of follow-up 						
Endpunkt-messungen	<ul style="list-style-type: none"> • Face-to-face: 3 visits during the first year and at 6-month intervals thereafter • Primary and secondary outcome and serious adverse events: every follow-up • Urinary albumin-to-creatinine ratio: every 26 weeks in CANVAS-R and at week 12 and then annually in CANVAS. Serum creatinine with eGFR: at least every 26 weeks in both trials. 						
Hypothese	<p>noninferiority, with the use of a margin of 1.3 for the HR for the primary outcome with canagliflozin as compared with placebo CV safety: shown if upper boundary of 95% CI of HR with canagliflozin as compared with placebo < 1.3, Superiority: shown if upper boundary < 1.0. Hypothesis testing: sequentially, conditional on the primary safety hypothesis and each subsequent test for superiority being met in the full, integrated data set; in a truncated data set; or in the CANVAS-R data Hypothesis testing of the other outcomes in the sequence: not performed beyond first nonsignificant result.</p>						
Behandlungsgruppen	<p>CANVAS (1:1:1) 100mg Canagliflozin 1x/d + Standardtherapie 300mg Canagliflozin 1x/d + Standardtherapie Placebo 1x/d + Standardtherapie CANVAS-R (1:1) 100mg Canagliflozin 1x/d (optional increase to 300mg from week 13) + Standardtherapie Placebo 1x/d + Standardtherapie</p>						
Adjustierung der Standardtherapie	<table border="1"> <tr> <td>until Week 18</td> <td>stable (medications a. doses) of current AHA regimen only glycemc rescue therapy</td> </tr> <tr> <td>after Week 18</td> <td>adjust the subject's AHA regimen so as to achieve target glycemc control (by investigator)</td> </tr> </table>	until Week 18	stable (medications a. doses) of current AHA regimen only glycemc rescue therapy	after Week 18	adjust the subject's AHA regimen so as to achieve target glycemc control (by investigator)		
until Week 18	stable (medications a. doses) of current AHA regimen only glycemc rescue therapy						
after Week 18	adjust the subject's AHA regimen so as to achieve target glycemc control (by investigator)						

Neal B. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377(7):644–57.		
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • type 2 diabetes (HbA1c $\geq 7.0\%$ and $\leq 10.5\%$) • either ≥ 30 y with a history of symptomatic atherosclerotic CV disease: <ul style="list-style-type: none"> ◦ MI ◦ hospital admission for unstable angina; ◦ coronary artery bypass graft; ◦ percutaneous coronary intervention (with or without stenting); ◦ peripheral revascularization (angioplasty or surgery); ◦ symptomatic with documented hemodynamically-significant carotid or peripheral vascular disease; ◦ amputation secondary to vascular disease • Or ≥ 50 y with ≥ 2 of the following risk factors for CV disease: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Duration of diabetes ≥ 10 y, ◦ systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg (while receiving \geq antihypertensive agents) ◦ current smoking (daily), ◦ microalbuminuria or macroalbuminuria, ◦ HDL-cholesterol level < 1 mmol/liter (38.7 mg/deciliter). • Subjects must have taken $\geq 80\%$ of their single-blind placebo capsules during 2-week run-in to be eligible for randomization 	
Gemeinsame Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Fasting fingerstick glucose at home or at investigational site >270 mg/dL (>15 mmol/L) at Baseline/Day 1 • For patients on a sulfonylurea agent or on insulin: fasting fingerstick glucose at home or at investigational site <110 mg/dL (<6 mmol/L) at Baseline/Day 1 <ul style="list-style-type: none"> ◦ Note: subjects meeting either of these fingerstick glucose exclusion criteria may continue the single-blind placebo and return to the investigational site within 14 days and may be randomized if the repeat fasting fingerstick value no longer meets the exclusion criterion. • Myocardial infarction, unstable angina, revascularization procedure, or cerebrovascular accident within 3 months before screening, or a planned revascularization procedure, or history of New York Heart Association (NYHA) Class IV cardiac disease; refer to Attachment 3, New York Heart Association Classification of Cardiac Disease, for a description of the classes • etc. 	
unterschiedliche Ausschlusskriterien	CANVAS	CANVAS-R
	<ul style="list-style-type: none"> • On AHA and not on stable regimen for ≥ 8 weeks before screening visit and through the run-in period (defined as no change in the insulin regimen) 	<ul style="list-style-type: none"> • k.A.
	<ul style="list-style-type: none"> • Findings on 12-lead electrocardiogram (ECG) that would require urgent diagnostic evaluation or intervention • eGFR <30 ml/min/1.73 m² at screening – subjects taking metformin: at screening, serum creatinine ≥ 1.4 mg/dl (124 μmol/l) for men or ≥ 1.3 mg/dl (115 μmol/l) for women; no contraindication to the use of metformin (including eGFR) based on the label of the country of investigational site 	<ul style="list-style-type: none"> • known ECG findings within 3 months before screening that would require urgent diagnostic evaluation or intervention • eGFR <30 ml/min/1.73 m² at screening visit.
Baselinedaten	<p>mean age: 63.3y, 35.8% women, mean duration of diabetes 13.5y, HbA1c: $8,2\% \pm 0,9$, mean eGFR was 76.5 ml/minute/1.73 m², median urinary albumin-to-creatinine ratio 12.3</p> <p>22.6% microalbuminuria, 7.6% macroalbuminuria, 65.6% history of CV-disease.</p> <p>71.4% in CANVAS-R: dose of canagliflozin increased to 300 mg during trial</p> <p>Antidiabetische Begleitmedikation: Metformin 77,2%; Insulin 50,2%; SU 43%</p> <p>Kardioprotektive Begleitmedikation: RAAS-Inhibitoren 80%; Statine 74,9%; Antithrombotika 73,6%,</p>	
Analyse	ITT analysis set	all subjects who are randomly assigned to a treatment group (for primary objective)
	modified intent-to-treat (mITT)	randomized subjects who receive at least one dose of study drug and their data occurring between first dose and last dose plus 30 days (safety analysis: fracture, amputation, cancer, and diabetic ketoacidosis)

Neal B. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377(7):644–57.

per-protocol (PP) analysis set	mITT subjects who completed 18 weeks of treatment, and have no protocol deviations that may affect the interpretation of the primary efficacy endpoint (to be defined in the SAP before database lock and unblinding of the treatment groups) and have not received glycemically rescue therapy.
On treatment dataset	patients who had a safety outcome while they were receiving canagliflozin or placebo or within 30 days after discontinuation of the drug or placebo (safety analysis)

Ergebnisse

HR and 95% CI were estimated with the use of Cox regression models, with stratification according to trial and history of cardiovascular disease for all canagliflozin groups combined versus placebo.

	Gruppe		Canagliflozin pro 1000 Pat.-Jahre (n = 5795)	Placebo pro 1000 Pat.-Jahre (n = 4347)	HR (95% KI)
Primärer EP	Primär: Death from CV causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	gepoolt	26.93	31.48	0.86 (0.75; 0.97)
		CANVAS	26.89	30.36	0.88 (0.75; 1.03)
		CANVAS-R	27.05	32.95	0.82 (0.6; 1.01)
	Death from CV causes	gepoolt	11,6	12,8	0.87 (0.72; 1.06)
	nonfatal myocardial infarction	gepoolt	9.7	11.6	0.85 (0.69; 1.05)
	nonfatal stroke	gepoolt	7.1	8.4	0.90 (0.71; 1.15)
Sekundäre EP	Death from any cause	gepoolt	17.3	19.5	0.87 (0.74; 1.01)
	Progression of albuminuria	gepoolt	89.4	128.7	0.73 (0.67; 0.79)
	Death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure	gepoolt	16.3	20.8	0.78 (0.67; 0.91)
	Hospitalisation for heart failure	gepoolt	5.5	8.7	0.67 (0.52; 0.87)
	Renal Composit: 40% reduction in eGFR, renal-replacement therapy, or renal death	gepoolt	5.5	9.0	0.6 (0.47; 0.77)
Intermediäre Endpunkte	Gruppe		Canagliflozin	Placebo	MD (95% KI)
	HbA1c-level	gepoolt	-	-	-0.58% (-0.61; -0.56)
	Weight	gepoolt	-	-	-1.6kg (-1.70; -1.51)
Sicherheit	Behandlungsgruppe	Canagliflozin (gepoolt) event rate per 1000 patient-yr		Placebo event rate per 1000 patient-yr	

Neal B. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377(7):644–57.

	AE leading to discontinuation	35.5	32.8
	Serious AE	104.3	120.0
	Photosensitivity	1.0	0.3
	Amputation	6.3	3.4
	Fracture (all)	15.4	11.9
	Infection of male genitalia	34.9	10.8
	Diabetic ketoacidoses (adjudicated)	0,6	0,3
	Behandlungs- gruppe	CANVAS (allein) event rate per 1000 patient-yr	Placebo event rate per 1000 patient-yr
	Osmotic diuresis	34,5	13,3
	Hypoglykämien	50,0	46,4
	Urinary tract infection	40,0	37,0
	Volume depletion	26.0	18.5
	Mycotic genital infection in women	68.8	17.5
Methodische Bewertung (Biasrisiko: high/ unclear/ low)	Selection bias: Randomisierung: low Allocation concealment: low Kommentar: centrally; interactive Web-based response system with the use of a computer-generated randomization schedule with randomly permuted blocks that was prepared by the trial sponsor		
	Performance bias: Verblindung von Teilnehmern und Personal: unclear Kommentar: Verblindung formal erfüllt: - Participants and all trial staff were unaware of the individual treatment assignments until completion of the trial Vorkehrungen, um Verblindung beizubehalten: - FPG and HbA1c values after baseline and before Week 18 will be masked to the study sites unless: (1) the FPG meets specific glycemic criteria for the initiation of rescue therapy or glycemic rescue therapy has been initiated. - Urine glucose measurements will not be performed on first morning void urine specimens, or on urinalyses during the study, as an additional step to ensure the maintenance of the treatment blind. Es bleibt unklar, ob durch die Adjustierung der Standardtherapie eine Entblindung von Teilnehmern und Studienpersonal erfolgte		

Neal B. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377(7):644–57.

	<p>Detection bias: Verblindung der Ergebnisevaluation: low Kommentar: Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)</p> <p>Attrition bias: Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unclear Kommentar: Drop out in Flussdiagramm mit Gründen dokumentiert, in Interventionsgruppe häufiger zurückziehen des Einverständnisses Die geringe absolute Anzahl der Abbrecher bei CANVAS-R ist am ehesten durch die kürzere Studiendauer erklärbar. ITT-Analyse: high Kommentar: alle randomisierten Patienten in Analyse des Compositendpunktes einbezogen, keine Per-Protocol-Analyse als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.</p> <p>Reporting bias: selektive Ergebnisdarstellung: unclear Kommentar: Informationen für die Beurteilung, ob geringes oder hohes Risiko nicht ausreichend For purposes of reporting serious adverse events, the components of the CV composite endpoints (with the exception of CV death) will not be considered adverse events or serious adverse events >> unübersichtliche Protokoll Darstellung, Analysesets unterschiedlich definiert, nicht klar ersichtlich, welche Umsetzung final erfolgte</p> <p>Andere Biasursachen: Baseline imbalance: low Kommentar: ausgeglichen, auch die Baseline-Therapie ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring: Janssen Research and Development</p>
Kommentar	<p>Einschätzung der NVL-Autoren: Das Studiendesign ist durch die Entblindung von CANVAS und die Verwendung der CANVAS-Daten in der gepoolten Studie komplex. Das Design wurde mit der FDA abgestimmt. Meist wird korrekt berichtet. Teilweise sind die Auswertungen schwer nachzuvollziehen, da verschiedene Datensets für verschiedene Analysen herangezogen wurden (z.B. „truncated integrated data set“)</p>

ergänzt durch Leitlinien

Subgruppenanalysen: CANVAS

ID	Zitat	Jahr	Thema	Inhalte
28549	Fulcher G. Efficacy and Safety of Canagliflozin Used in Conjunction With Sulfonyleurea in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Controlled Trial. Diabetes Ther 2015; 6(3):289–302.	2015	Canagliflozin + SU vs. SU	<p>INTRODUCTION: The efficacy and safety of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, was evaluated in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) inadequately controlled on sulfonylurea monotherapy.</p> <p>METHODS: - CANVAS - canagliflozin + SU vs. SU - primary objective of this prespecified substudy: assess change from baseline to 18 weeks in HbA1c among patients on SU monotherapy.</p> <p>RESULTS: Of the 4330 patients enrolled in CANVAS, 127 met the entry criteria for the sulfonylurea monotherapy substudy (placebo, n = 45; canagliflozin 100 mg, n = 42; canagliflozin 300 mg, n = 40). At 18 weeks, placebo-subtracted changes (95% confidence interval) in HbA1c were -0.74% (-1.15, -0.33; P < 0.001) and -0.83% (-1.24, -0.42; P < 0.001) with canagliflozin 100 and 300 mg, respectively. Relative to placebo, canagliflozin 100 and 300 mg also decreased fasting plasma glucose (FPG; -2.1 mmol/L [-3.0, -1.2] and -2.7 mmol/L [-3.6, -1.7], respectively). Body weight was lower with canagliflozin 300 mg (-1.8% [-3.2, -0.4]; P = 0.014) but unchanged with canagliflozin 100 mg (-0.4% [-1.8, 1.0]; P = 0.557). Canagliflozin 300 mg increased hypoglycemia episodes compared to canagliflozin 100 mg and placebo (15%, 0%, and 4.4%, respectively). Adverse events (AEs) of male and female genital mycotic infections, pollakiuria, and thirst were more common with canagliflozin.</p> <p>CONCLUSIONS: Canagliflozin added to ongoing sulfonylurea monotherapy produced improvements in HbA1c, FPG, and body weight, with an increased incidence of AEs consistent with the mechanism of action of SGLT2 inhibition. FUNDING: Janssen Research & Development, LLC. CLINICAL TRIAL REGISTRATION: ClinicalTrials.gov NCT01032629.</p>
28532	Yale J-F. Canagliflozin in Conjunction With Sulfonyleurea Maintains Glycemic Control and Weight Loss Over 52 Weeks: A Randomized, Controlled Trial in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Ther 2017; 39(11):2230-2242.e2.	2017	Canagliflozin + SU vs. SU >> long-term effect	<p>PURPOSE: Our aim was to investigate the long-term efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, added to background sulfonylurea (SU) monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <p>METHODS: - CANVAS - retrospective analysis of SU substudy at 52 weeks to measure long-term efficacy and safety - canagliflozin + SU vs. SU - primary objective: to assess the change from baseline to 52 weeks in glycosylated hemoglobin (HbA1c).</p> <p>FINDINGS: A total of 215 patients were included in the 52-week extension study. Patients receiving both 100-mg and 300-mg doses of canagliflozin achieved a sustained reduction in HbA1c relative to patients receiving placebo (-0.61% [95% CI, -0.941% to -0.282%] and -0.66% [95% CI, -0.993% to -0.332%], respectively), regardless of baseline HbA1c, duration of diabetes, SU dose, estimated glomerular filtration rate, or body mass index. A sustained reduction in fasting plasma glucose was also found in both 100-mg and 300-mg groups, relative to the placebo group (-2.04 mmol/L [95% CI, -2.778 to -1.299 mmol/L] and -1.88 mmol/L [95% CI, -2.623 to -1.146 mmol/L], respectively). Weight was reduced significantly at 52 weeks in both 100-mg and 300-mg groups, relative to placebo (-1.9% [95% CI, -3.2% to -0.7%] and -2.0% [95% CI, -3.2% to -0.7%], respectively). Reduction in systolic blood pressure was also reported for both dose groups relative to the placebo</p>

ID	Zitat	Jahr	Thema	Inhalte
				<p>group, but there was no clear difference in HDL-C, LDL-C, or triglyceride levels. Canagliflozin was generally well tolerated. While documented hypoglycemia occurred in 14% of patients on placebo, the frequency of hypoglycemia with the addition of canagliflozin was similar. There was an increased frequency of genital mycotic infections in both men (5.1%) and women (10.4%) in both canagliflozin groups combined, relative to the placebo group (0%), and their frequency increased in the higher-dose group. There was a slightly higher rate of renal impairment in those treated with canagliflozin versus placebo (2.1% vs 0%).</p> <p>IMPLICATIONS: After 52 weeks, patients receiving canagliflozin added to background SU had sustained reductions in HbA1c and fasting plasma glucose, without increasing hypoglycemia and body weight; safety findings were generally consistent with the known safety profile of the drug. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01032629.</p>
28553	Neal B. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2015; 38(3):403–11.	2015	Canagliflozin + Insulin vs. Insulin	<p>OBJECTIVE: There are limited data about the effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors when used with insulin. We report the efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes using insulin.</p> <p>METHODS: - CANVAS - Canagliflozin + Insulin vs. Insulin - primary end point: change in HbA1c from baseline at 18 weeks among patients using insulin; 52-week effects were also examined.</p> <p>RESULTS: Individuals receiving insulin at baseline were randomized to receive placebo (n = 690), canagliflozin 100 mg (n = 692), or canagliflozin 300 mg (n = 690). These individuals were 66% male and had a median age of 63 years, mean HbA1c of 8.3% (67 mmol/mol), BMI of 33.1 kg/m², estimated glomerular filtration rate of 75 mL/min/1.73 m², fasting plasma glucose of 9.2 mmol/L, and a median daily insulin dose of 60 IU. Most individuals were using basal/bolus insulin. Reductions in HbA1c with canagliflozin 100 and 300 mg versus placebo were -0.62% (95% CI -0.69, -0.54; -6.8 mmol/mol [95% CI -7.5, -5.9]; P < 0.001) and -0.73% (95% CI -0.81, -0.65; -8.0 mmol/mol [95% CI -8.9, -7.1]; P < 0.001) at 18 weeks and -0.58% (95% CI -0.68, -0.48; -6.3 mmol/mol [95% CI -7.4, -5.2]) and -0.73% (95% CI -0.83, -0.63; -8.0 mmol/mol [95% CI -9.1, -6.9]) at 52 weeks. There were significant falls in fasting plasma glucose, body weight, and blood pressure at both time points and there was a greater incidence of hypoglycemia, genital mycotic infections, and hypovolemia with both canagliflozin doses.</p> <p>CONCLUSIONS: Canagliflozin added to insulin therapy improved glycemic control and decreased body weight. There was a greater frequency of several anticipated side effects, although few led to discontinuation of treatment.</p>
28530	Mahaffey KW. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). Circulation 2018; 137(4):323–	2018	Primär versus Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse	<p>Objective: The comparative effects among participants with and without a history of cardiovascular disease (secondary versus primary prevention) were prespecified for evaluation.</p> <p>Methods: CANVAS Program, The primary prevention cohort comprised individuals ≥50 years of age with ≥2 risk factors for cardiovascular events but with no prior cardiovascular event, and the secondary prevention cohort comprised individuals ≥30 years of age with a prior cardiovascular event. primary end point: composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. Secondary outcomes included heart failure hospitalization and a renal composite (40% reduction in estimated glomerular filtration rate, renal replacement therapy, or renal death).</p> <p>Results: Primary prevention participants (N=3486; 34%) were younger (63 versus 64 years of age), were more often female (45% versus 31%), and</p>

ID	Zitat	Jahr	Thema	Inhalte
	34.			<p>had a longer duration of diabetes mellitus (14 versus 13 years) compared with secondary prevention participants (N=6656; 66%).</p> <p>The primary end point event rate was higher in the secondary prevention group compared with the primary prevention group (36.9 versus 15.7/1000 patient-years, P<0.001). In the total cohort, the primary end point was reduced with canagliflozin compared with placebo (26.9 versus 31.5/1000 patient-years; hazard ratio [HR], 0.86; 95% confidence interval [CI], 0.75-0.97; P<0.001 for noninferiority, P=0.02 for superiority) with no statistical evidence of heterogeneity (interaction P value=0.18) between the primary (HR, 0.98; 95% CI, 0.74-1.30) and secondary prevention (HR, 0.82; 95% CI, 0.72-0.95) cohorts.</p> <p>Renal outcomes (HR, 0.59; 95% CI, 0.44-0.79 versus HR, 0.63; 95% CI, 0.39-1.02; interaction P value=0.73) and heart failure hospitalization (HR, 0.68; 95% CI, 0.51-0.90 versus HR, 0.64; 95% CI, 0.35-1.15; interaction P value=0.91) were similarly reduced in the secondary and primary prevention cohorts, respectively. Lower extremity amputations were similarly increased in the secondary and primary prevention cohorts (HR, 2.07; 95% CI, 1.43-3.00 versus HR, 1.52; 95% CI, 0.70-3.29; interaction P value=0.63).</p>
28528	Radholm K. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). Circulation 2018.	2018	Subgruppenanalyse stratifiziert nach Heart failure	<p>Objective: We report the effects on heart failure and cardiovascular death overall, in those with and without a baseline history of heart failure, and in other participant subgroups.</p> <p>Methods: CANVAS Program The primary end point for these analyses was adjudicated cardiovascular death or hospitalized heart failure.</p> <p>Results: Participants with a history of heart failure at baseline (14.4%) were more frequently women, white, and hypertensive and had a history of prior cardiovascular disease (all P<0.001). Greater proportions of these patients were using therapies such as blockers of the renin angiotensin aldosterone system, diuretics, and beta-blockers at baseline (all P<0.001).</p> <p>Overall, cardiovascular death or hospitalized heart failure was reduced in those treated with canagliflozin compared with placebo (16.3 versus 20.8 per 1000 patient-years; hazard ratio [HR], 0.78; 95% confidence interval [CI], 0.67-0.91), as was fatal or hospitalized heart failure (HR, 0.70; 95% CI, 0.55-0.89) and hospitalized heart failure alone (HR, 0.67; 95% CI, 0.52-0.87). The benefit on cardiovascular death or hospitalized heart failure may be greater in patients with a prior history of heart failure (HR, 0.61; 95% CI, 0.46-0.80) compared with those without heart failure at baseline (HR, 0.87; 95% CI, 0.72-1.06; P interaction =0.021). The effects of canagliflozin compared with placebo on other cardiovascular outcomes and key safety outcomes were similar in participants with and without heart failure at baseline (all interaction P values >0.130), except for a possibly reduced absolute rate of events attributable to osmotic diuresis among those with a prior history of heart failure (P=0.03).</p>
28546	Fulcher G. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2016; 18(1):82–91.	2016		<p>Objective: To assess the efficacy and safety of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, in patients with type 2 diabetes enrolled in the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study (CANVAS) who were on an incretin mimetic [dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor or glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist].</p> <p>METHODS: CANVAS is a double-blind, placebo-controlled study that randomized participants to canagliflozin 100 or 300 mg or placebo added to routine therapy. The present post hoc analysis assessed the efficacy and safety of canagliflozin 100 and 300 mg compared with placebo in subsets of patients from CANVAS who were taking background DPP-4 inhibitors or GLP-1 receptor agonists with or without other antihyperglycaemic agents at week 18.</p> <p>RESULTS: Of the 4330 patients in CANVAS, 316 were taking DPP-4 inhibitors and 95 were taking GLP-1 receptor agonists. At 18 weeks, canagliflozin 100 and 300 mg provided larger placebo-subtracted reductions in glycated haemoglobin (HbA1c) in patients taking DPP-4 inhibitors [-0.56% (95% confidence interval [CI]: -0.77, -0.35), and -0.75% (95% CI: -0.95, -0.54), respectively] and GLP-1 receptor agonists [-1.00% (95% CI: -1.35, -0.65), and -1.06% (95% CI: -1.43, -0.69), respectively]. Body weight and blood pressure (BP) reductions were</p>

ID	Zitat	Jahr	Thema	Inhalte
				<p>seen with canagliflozin versus placebo in both subsets. Higher incidences of genital mycotic infections and osmotic diuresis-related adverse events (AEs) were seen with canagliflozin compared with placebo. The incidence of hypoglycaemia was numerically higher with canagliflozin versus placebo; nearly all events occurred in patients on background insulin or insulin secretagogues.</p>

ergänzt durch Leitlinienreport, Version 3.0

Evidenztabelle: CREDESCENCE

Perkovic, V. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019:[Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

PubMed-Link	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30990260	
Design	double-blind, randomized, placebo-controlled Randomisierung stratifiziert nach eGFR (30 to <45 ml, 45 to <60 ml, or 60 to <90 ml per minute per 1,73 m ²)	
	Dauer der Placebo-Run-in-Phase	2-week, single-blind Counseling to perform SMBG determinations diet/exercise counseling instructions on hypoglycemia recognition and management, counseling on renal and CV risk factor medication. Administration of placebo
	Dauer	<ul style="list-style-type: none"> - The trial was designed to be event-driven, with enrollment of at least 4200 patients (844 events) - Interim analysis was planned, after 405 primary outcome events. - The trial was stopped early after a planned interim analysis on the recommendation of the data and safety monitoring committee. At that time, 4401 patients had undergone randomization, with a median follow-up of 2,62 years.
	Trial Visits	Weeks 3, 13, 26 and then alternated between telephone calls and in-clinic visits at 13-week intervals.
Hypothese	Canagliflozin reduces the risk of the composite endpoint of ESKD, doubling of serum creatinine, and renal or CV death, relative to placebo, in subjects with T2DM, Stage 2 or 3 CKD and macroalbuminuria who are receiving standard of care including a maximum tolerated labeled daily dose of an ACEi or ARB. (Überlegenheitsstudie)	
Endpunkte	<p>Primary outcome: composite of</p> <ul style="list-style-type: none"> o endstage kidney disease (ESKD: dialysis for at least 30d, kidney transplantation, or an eGFR of <15 ml/min sustained for at least 30d) o doubling of the serum creatinine level from baseline sustained for at least 30 days o or death from renal or cardiovascular disease. <p>Secondary outcomes for sequential hierarchical testing:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Composit: Cardiovascular death or hospitalization for heart failure, o Composit: Cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, o Hospitalization for heart failure, o Composit: ESKD, doubling of serum creatinine level or renal death, o Cardiovascular death, o Death from any cause, o Composit of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure or for unstable angina. 	
Behandlungsgruppen	100mg Cangliflozin 1x/d + Standardtherapie (inklusive ACEi oder ARB) Placebo 1x/d + Standardtherapie (inklusive ACEi oder ARB)	
Adjustierung der Standardtherapie	The use of other background therapy for glycemic management and control of cardiovascular risk factors was recommended in accordance with local guidelines. The background AHA regimen may be adjusted at any time during the study to achieve glycemic goals, using standard local guidelines, and as considered appropriate by the investigator for the individual subject.	

Perkovic, V. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019:[Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • type 2 diabetes (HbA1c 6,5 to 12,0%, in Germany 6,5 to 10,5%) • ≥ 30 years • eGFR 30 to <90ml/min and albuminuria (urinary albumin-to-creatinine ratio, >300 to 5000, with albumin measured in milligrams and creatinine in grams) • stable dose (maximum labeled dose or dose not associated with unaccepted side effects) of an ACE-inhibitor or angiotensin-receptor blocker for at least 4 weeks before randomization 		
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • History of diabetic ketoacidosis or T1DM. • History of hereditary glucose-galactose malabsorption or primary renal glucosuria. • Known medical history or clinical evidence suggesting non-diabetic renal disease • Renal disease that required treatment with immunosuppressive therapy or a history of chronic dialysis or renal transplant. • Uncontrolled hypertension • Myocardial infarction, unstable angina, revascularization procedure (eg, stent or bypass graft surgery), or cerebrovascular accident within 12 weeks before randomization, or a revascularization procedure is planned during the trial • Current or history of heart failure of New York Heart Association (NYHA) Class IV • Combination use of ACEi and ARB. • Use of mineralocorticoid receptor antagonists or a direct renin inhibitor, or SGLT-2i • And others 		
Baselinedaten	mean age: 63y, 33,9% women, mean HbA1c 8,3%, mean eGFR 56,2ml/min, median urinary albumin-to-creatinin ratio 927mg/g, mean duration of diabetes 15,8y, heart failure: 14,8%, CV-disease: 50,4%, history of hypertension 96,8%		
Analyse	ITT analysis set	includes all subjects who are randomly assigned to a treatment group (primary and secondary objectives)	
	Safety analysis set	includes all randomized subjects who receive at least one dose of double blind study medication. The safety analysis will be based on this analysis set. (Protokoll 94/335) Paper p. 4: We used the data set for all treated patients through 30 days after the last dose for the safety analyses (on-treatment analysis).	
	On-study analysis set	All treated patients through the end of the trial (for selected adverse events including cancer, amputation and fracture)	
	On-treatment analysis set	all treated patients through 30 days after the last dose (treatment emergent safety analyses).	
Ergebnisse			
Gruppe	Canagliflozin events/1000 Pat.-Jahre (n = 2202), (Prozent der Patienten)	Placebo events/1000 Pat.-Jahre (n = 2199), (Prozent der Patienten)	HR (95% KI)
Primär: ESKD, doubling of the serum creatinine level, or death from renal or cardiovascular causes.	43.2 245/2202 (11.1%)	61.2 340/2199 (15.5%)	0.70 (0.59; 0.82)
Secondary outcomes for sequential hierarchical testing:			
CV-Death and hospitalization for heart failure	31,5 179/2202 (8.1%)	45,4 253/2199 (11.5%)	0.69 (0.57; 0.83)
Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	38.7 217/2202 (9.9%)	48.7 269/2199 (12.2%)	0.80 (0.67; 0.95)
Hospitalization for heart failure	15.7 89/2202 (4.0%)	25.3 141/2199 (6.4%)	0.61 (0.47; 0.80)

Perkovic, V. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019:[Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

End-stage kidney disease, doubling of serum creatinine level, or renal death	27.0 153/2202 (6.9%)	40.4 224/2199 (10.2%)	0.66 (0.53; 0.81)	
Cardiovascular death	19.0 110/2202 (5.0%)	24.4 140/2199 (6.4%)	0.78 (0.61; 1.00)	
Death from any cause	29.0 168/2202 (7.6%)	35.0 201/2199 (9.1%)	0.83 (0.68; 1.02)	
Einzelkomponenten des primären Kompositendpunktes				
ESKD (gesamt)	116/2202 (5,3%)	165/2199	0,68 (0,54; 0,86)	
- eGFR <15ml/min/1,73m2	78/2202 (3,5%)	125/2199	0,60 (0,45; 0,80)	
- dialysis initiated or kidney transplantation	76/2202 (3,5%)	100/2199	0,74 (0,55; 1,00)	
Doubling of serum creatinine level	118/2202 (5,4%)	188/2199	0,60 (0,48; 0,76)	
Renal death	2/2202 (0,1%)	5/2199	N.A.	
Intermediäre Endpunkte	Gruppe	Canagliflozin	Placebo	MD Canagliflozin vs. Placebo (95% KI)
	HbA1c-level	-	-	-0.25% (-0.31; -0.20)
	Weight	-	-	-0.8kg (-0.92; -0.69)
Sicherheit	Behandlungsgruppe n (%)	Canagliflozin (n=2200)	Placebo (n=2197)	
	AE leading to discontinuation	263/2200 (12.0%)	285/2197 (13.0%)	
	Serious AE	737/2200 (33.5%)	806/2197 (36.7%)	
	Serious AE related to study drug	62/2200 (2.8%)	42/2197 (1.9%)	
	Photosensitivity	1/2200 (<0.1%)	1/2197 (<0.1%)	
	Amputation	70/2200 (3.2%)	63/2197 (2.9%)	
	Fracture (all)	67/2200 (3.0%)	68/2197 (3.1%)	
	Genital mycotic infection:	Male: 28/1439 (1.9%) Female: 22/761 (2.9%)	3/1466 (0.2%) 10/731 (1.4%)	
	Diabetic ketoacidosis	11/2200 (0.5%)	1/2197 (<0.1%)	
	Hypoglycaemia	225/2200 (10,2%)	240/2197 (10,9%)	
Breast cancer	8/761 (1.0%)	3/731 (0.4%)		
Methodische Bewertung (Biasrisiko: high/unclear/ low)	Selection bias: Randomisierung: low Allocation concealment: low Kommentar: central randomization, randomly, based on computer-generated randomization schedule. Double blind-treatment. interactive web response system (IWRS)			
	Performance bias: Verblindung von Teilnehmern und Personal: unclear			

Perkovic, V. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019;[Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

	<p>Kommentar: Verblindung formal erfüllt, aber es bleibt unklar, ob die Adjustierung der Standardmedikation und die Blutzuckerselbstmessungen zu einer Entblindung geführt haben kann (p. 72/335, 75/335 protocol).</p> <p>Detection bias: Verblindung der Ergebnisevaluation: low Kommentar: All components in the primary and secondary composite endpoints will be submitted for adjudication (Protocol 83/335). An IEAC (Independent Endpoint Adjudication Committee) will assess these events according to the committee's charter and will independently classify the events while blinded to treatment assignment (84/335).</p> <p>Attrition bias: Verlust von Studienteilnehmern/fehlende Daten: low, Flow chart vorhanden, more patients randomized to placebo stopped study drug (29,9%, vs. 24,7% canagliflozin), ansonsten ausgeglichen. 137 Patienten wegen tödlichen Adverse Event (gemeinsame Darstellung aus beiden Gruppen, wie viele aus welcher Gruppe ist nicht ersichtlich), Supplement 41/47. ITT-Analyse: low Kommentar: The ITT analysis set includes all subjects who are randomly assigned to a treatment group. The assessment of the primary and secondary objectives will be based upon this analysis set. Sensitivity analysis using a stratified log-rank test will be conducted to assess the robustness of the primary efficacy analysis.</p> <p>Reporting bias: selektive Ergebnisdarstellung: unclear Kommentar: Informationen für die Beurteilung, ob geringes oder hohes Risiko nicht ausreichend. Hierarchische Testung und Endpunkte im Studienverlauf angepasst, (Herzinsuffizienz-Endpunkte ergänzt und Reihenfolge geändert)</p> <p>Andere Biasursachen: Baseline imbalance: low Kommentar: ausgeglichen (Tabelle 1, p. 5) Interessenkonflikte/ Sponsoring: Janssen Research and Development</p>
Kommentar	<p>Mehrfache Protokolländerungen u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 19.01.2016: The interim analysis will be conducted when a greater number of subjects meet the primary composite endpoint (ie, 540 vs 420). In addition, the alpha spent on the interim analysis has been increased from 0.003 to 0.01. - 06.09.2017: decrease the number of primary composite events required for the interim analysis from 540 to 405. - 19.01.2016: add composite endpoint of CV death and hospitalized congestive heart failure and the stand alone endpoint of CV death and adjust the hierarchical order in which secondary endpoints will be tested. - 06.09.2017: 2 new secondary endpoints have been added (3-point MACE, hospitalized congestive heart failure). and secondary endpoints have been reordered. - Added criteria 16 to exclude history of atraumatic amputation within past 12 months of screening, or an active skin ulcer, osteomyelitis, gangrene, or critical ischemia of the lower extremity within 6 months of screening.

Evidenztabelle: DECLARE-TIMI 58

Wiviott SD. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. [Epub ahead of print]

PubMed-Link	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415602	
Design	double-blind, randomized, placebo-controlled; stratified by CV risk category and baseline hematuria status	
	Dauer der Run-in-Phase	4-8 week placebo run-in period (based upon Investigator discretion) • Adhärenz getestet, Diät und life-style Hinweise bekräftigt
	Dauer der Hauptphase	CV event-driven with a predicted median of 4.5 years and an anticipated total duration of 6 years.

Wiviott SD. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. [Epub ahead of print]

		>> Patients were followed for a median of 4.2 y (IQR 3.9; 4.4) (total of 69,547 patient-years)
	Endpunkt-messungen	<ul style="list-style-type: none"> • Visits alle 3 Monate (Telefonkontakt und Treatment im Wechsel) • Closing Visit within approximately 8 weeks following closing date
Hypothese	<p>1. determine if dapagliflozin is non-inferior to placebo for the incidence of the composite endpoint of CV death, MI, or ischemic stroke assessed with a non-inferiority margin of 1.3.</p> <p>2. If met: determine if dapagliflozin reduces the incidence of the coprimary endpoints: the composite of CV death, MI, or ischemic stroke and the composite of hospitalization for heart failure or CV death compared to placebo</p>	
Behandlungsgruppen	<ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozin: 10 mg tablets once daily + Standardtherapie • Placebo administered orally once daily + Standardtherapie 	
Anpassung der Standardtherapie	<p>discretion of the treating physician: use of other glucose-lowering agents (other than an open-label SGLT2 inhibitor, pioglitazone, or rosiglitazone)</p> <p>Patients are eligible for adjustments in their anti-diabetes treatment at the Investigator's discretion and based on local treatment guidelines and best practices.</p>	
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • type 2 diabetes • ≥ 40 years • established CV disease or • no established CV disease, but at least 2 CV risk factors as: <ul style="list-style-type: none"> ◦ ≥ 55 y in men; ≥ 60y in women AND ◦ presence of at least 1 of the following additional risk factors: Dyslipidemia, Hypertension, Current Tobacco use 	
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Pioglitazone: current or recent (24 mo) and/or for a total of ≥2 y/ lifetime • Rosiglitazone: current or recent (12 mo) • SGLT2 inhibitor: Previous treatment • OCS: chronic (>30 consecutive days; equivalent to oral prednisolone ≥10 mg/d) • Diagnosis/ history of bladder cancer • Hematuria (evaluation - judged by the Investigator - did not exclude bladder cancer) • Acute CV event <8 weeks prior to randomization: e.g. ACS, TIA, stroke, any revascularization, decompensated HF, sustained VT (Patients with acute CV events can be enrolled in the run-in period as long as randomization does not occur within 8 weeks of the event) • Systolic BP >180 or diastolic BP >100 mmHg at randomization • Chronic cystitis and/or recurrent urinary tract infections (≥ 3/ last year) <p>In der Run-In-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c ≥12% or HbA1c<6.5% (the proportion of subjects with an HbA1c between 6.5% and < 7.0% will be capped at approximately 5 % of the study) • AST or ALT >3x ULN or Total bilirubin >2.5 x ULN • CrCl < 60 ml/min (based on the Cockcroft-Gault equation) • Hematuria 	
Baselinedaten	<p>Alter: 46,1% ≥ 65y; 6,4% ≥ 75y; Geschlecht: 37,4% weiblich, 40,6%: established atherosclerotic CV disease; 59.4%: multiple risk factors for atherosclerotic CV disease.</p> <p>mean (±SD) HbA1c-level:8.3±1.2%, median duration of diabetes: 11.0 y (IQR 6.0; 16.0). mean eGFR: 85.2 ml/ minute/ 1.73 m²; 45% of patients had an eGFR between 60 and 90 ml/minute/ 1.73 m².</p>	
Analyse	Full Analysis Set (FAS)	All patients who have been randomized to study will be included irrespective of their protocol adherence and continued participation in the study (primary, secondary and for exploratory efficacy variables)
	Safety analysis set	patients who received at least 1 dose of randomized dapagliflozin or placebo and who have data observed at any time after first randomized dose till the end of the study will be included in the safety population

Wiviott SD. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. [Epub ahead of print]

	An on-treatment analysis set	randomized patients who have received at least 1 dose of investigational product and who have data observed at any time after first randomized dose till the end of the study. However, only those observations collected during treatment with IP or within a certain number of days of the last dose of investigational product will be part of this analysis set, as noted below: - Primary, secondary, and categorical exploratory variables: 30 d - Continuous exploratory and safety variables (e.g. changes in lab values and vital signs): 7 d - SAEs: 30 d - AEs of special interest, that are not serious: 7d
Multipl. Testen	closed test procedure to control for overall Type I error rate across the analyses of the primary and secondary objectives Primäre EP: - following hypothesis will be tested at the 2.31% 1-sided level. - If null hypothesis is rejected: superiority will then be tested (Alpha will be split) Sekundäre EP: Type I error will be controlled at a one-sided 0.025 level for multiplicity across primary and secondary objectives and in consideration of planned interim analyses. Recycling of alpha will be used, and if both superiority for MACE and superiority for hospitalization for heart failure/CV death are reached, then testing will proceed with full alpha further down the hierarchy.	

Ergebnisse

	Gruppe n (%)	Dapagliflozin (n= 8582)	Placebo (n= 8578)	HR (95% KI)
primary safety outcome	CV death, MI or ischemic stroke	756 (8.8)	803 (9.4)	0.93 (95% KI 0.84; 1.03)
	Death from CV causes	245 (2.9)	249 (2.9)	0.98 (95% CI 0.82; 1.17)
	Myocardial infarction	393 (4.6)	441 (5.1)	0.89 (95% CI 0.77; 1.01)
	Ischemic stroke	235 (2.7)	231 (2.7)	1.01 (95% CI 0.84; 1.21)
primary efficacy outcome	Composite: CV death or hospitalization for HF	417 (4.9)	496 (5.8)	0.83 (95% CI 0.73; 0.95)
	hospitalization for HF	212 (2.5)	286 (3.3)	0.73 (95% CI 0.61; 0.88)
Sekundäre EP	renal composite outcome: sustained decrease \geq 40% eGFR to $<$ 60 ml/min/per 1.73 m ² , new end-stage renal disease, or death from renal or CV causes	370 (4.3)	480 (5.6)	0.76 (95% CI 0.67; 0.87)
	renal composite outcome: sustained decrease \geq 40% eGFR to $<$ 60 ml/min/per 1.73 m ² , new end-stage renal disease, or death from renal cause	127 (1.5)	238 (2.8)	0.53 (95% CI 0.4; 0.66)
	death from any cause	529 (6.2)	570 (6.6)	0.93 (95% 0.82–1.04)
	Gruppe	Dapagliflozin	Placebo	least-squares

Wiviott SD. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. [Epub ahead of print]

Intermediäre Endpunkte				MD (95% KI)
	HbA1c-level	-	-	-
Weight	-	-	-	1.8 kg (95% CI 1.7; 2.0)
Sicherheit	Gruppe n (%)	Dapagliflozin (n= 8574)	Placebo (n= 8569)	HR (95% KI)
AE leading to discontinuation		693 (8.1)	592 (6.9)	1.15 (95% CI 1.03–1.28)
Serious AE		2925 (34.1)	3100 (36.2)	0.91 (95% CI 0.87–0.96)
Major hypo-glycemic event		58 (0.7)	83 (1.0)	0.68 (95% CI 0.49–0.95)
Diabetic ketoacidosis		27 (0.3)	12 (0.1)	2.18 (95% CI 1.10–4.30)
Acute kidney injury		125 (1.5)	175 (2.0)	0.69 (95% CI 0.55–0.87)
Genital infection		76 (0.9)	9 (0.1)	8.36 (95% CI 4.19–16.68)
Fournier Gangrene		1	5	
Bladder cancer		26 (0.3)	45 (0.5)	0.57 (95% CI 0.35–0.93)

ergänzt durch Leitlinienrek

Wiviott SD. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. [Epub ahead of print]

Verzerrungsrisiko
: high/ unclear/ low

Selection bias:

Randomisierung: **low**

Allocation concealment: **low**

Kommentar: computer generated using AZ Global Randomization system using balanced blocks and allowing an approximately equal number of patients per treatment group within each country. The randomization codes will be loaded into the IVRS/IWRS database

Performance bias:

Verblindung von Teilnehmern und Personal: **unclear**

Kommentar: Verblindung formal durchgeführt

- tablets and placebo will be identical in size, color, smell, and taste. The bottles with investigational products will be labeled with unique identification numbers allocated from the IVRS/IWRS

- No member of the study delivery team or personnel at study centers or any clinical research organization handling data will have access to the randomization scheme during the conduct of the study (exception: personnel generating randomization scheme, Supply Chain Study Management)

Es bleibt unklar, inwieweit die Adjustierung der Standardtherapie zur Entblindung von Studienpersonal und Teilnehmern geführt hat.

Detection bias: Verblindung der Ergebnisevaluation: **low**

Kommentar: blinded independent Clinical Event adjudication Committee (CEC)

Attrition bias:

Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: **low**

Kommentar: ausgeglichen, detailliert berichtet

ITT-Analyse: **unclear**

Kommentar: ITT für primären EP durchgeführt, zwei Sensitivitätsanalysen: on treatment und per-Protocol-Analyse; Fallzahl in der per-protocol-Analyse schwer nachvollziehbar.

Reporting bias:

selektive Ergebnisdarstellung: **unclear**

Kommentar: Informationen für die Beurteilung, ob geringes oder hohes Risiko nicht ausreichend

Andere Biasursachen:

Baseline imbalance: **low**

Kommentar: ausgeglichen

Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca

Kommentar

Änderung der Endpunkte im Studienverlauf, aber vor Entblindung der Daten:

1. originally designed with a primary safety outcome of major adverse cardiovascular events (MACE)
2. before the data and safety monitoring committee of our trial viewed data on MACE, the trial executive committee amended the protocol to include two primary efficacy outcomes: MACE and cardiovascular death or hospitalization for heart failure

Begründung: Ergebnisse des EMPA-REG OUTCOME-trials

Anhang 4.3.4 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Evidenztabelle übernommen aus dem Leitlinienreport der NVL Herzinsuffizienz 3. Auflage, Version 2 [69]

McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Sep 19. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. [Epub ahead of print]					
design	international, multicentre, parallel group, event-driven, randomized, double-blind, placebo-controlled study randomization stratified based on diagnosis of type 2 diabetes (HbA1c \geq 6.5%)				
	<table border="1"> <tr> <td>Dauer der Hauptphase</td> <td>median 18.2 months (0 to 27.8)</td> </tr> <tr> <td>Endpunktmessungen</td> <td>at 14 days and 60 days at 4 months and at 4-month intervals thereafter</td> </tr> </table>	Dauer der Hauptphase	median 18.2 months (0 to 27.8)	Endpunktmessungen	at 14 days and 60 days at 4 months and at 4-month intervals thereafter
Dauer der Hauptphase	median 18.2 months (0 to 27.8)				
Endpunktmessungen	at 14 days and 60 days at 4 months and at 4-month intervals thereafter				
objectives	evaluate the efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with heart failure and a reduced ejection fraction, regardless of the presence or absence of diabetes				
intervention, control	<ul style="list-style-type: none"> intervention: Dapagliflozin, 10 mg tablets once daily + standard therapy* dose reduction to 5 mg or placebo or temp temporary discontinuation was permitted in case of an acute, unexpected decline in the eGFR, volume depletion, or hypotension (or to avoid these conditions) control: placebo, administered orally once daily + standard therapy* <p>*standard therapy guideline recommended</p> <ul style="list-style-type: none"> o standard drug therapy, including ACE-I or ARB or sacubitril–valsartan + beta-blocker + ggf. MRA, unless contraindicated or unacceptable side effects; if required: diuretics; dosing individually titrated o device therapy (ICD or/and CRT) o patients with T2DM: continued glucose-lowering therapies; doses could be adjusted as required (specifically insulin and sulfonylurea to minimize the risk of hypoglycemia (e.g., in patients with a glycated hemoglobin level of <7%) 				
inclusion	<ul style="list-style-type: none"> LVEF \leq 40% NYHA II-IV \geq2 month NT-proBNP \geq600 pg/ml or \geq400 pg/ml + hospitalized for heart failure \leq 12 months or \geq900 pg/ml in patients with atrial fibrillation or atrial flutter \geq 18 years 				
exclusion	<ul style="list-style-type: none"> recent treatment with or unacceptable side effects associated with an SGLT2 inhibitor type 1 diabetes mellitus symptoms of hypotension or a systolic blood pressure < 95 mm Hg eGFR < 30 ml/min/1.73 m² or rapidly rapidly progressing renal disease acute decompensated HF or hospitalization due to decompensated HF <4 weeks MI, unstable angina, stroke or transient ischemic attack < 12 weeks PCI or CABG or valvular repair/replacement < 12 weeks or planned Implantation of a CRT <12 weeks or planned previous or expected cardiac transplantation, implantation of a VAD or similar device HF due to restrictive cardiomyopathy, active myocarditis, constrictive pericarditis, hypertrophic (obstructive) cardiomyopathy or uncorrected primary valvular disease symptomatic bradycardia or second or third degree heart block without a pacemaker 				

McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Sep 19. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. [Epub ahead of print]

baseline characteristics	<ul style="list-style-type: none"> n=4.744; Dapagliflozin n=2373; Placebo n=2371 age: 66.2±11.0 vs. 66.5±10.8; gender: 23,8% vs. 23,0% female, type 2 diabetes (HbA1C ≥6,5): 45% (inkl. 3% newly diagnosed) no T2DM: 55% (n=2605), of that 67% pre-diabetes (HbA1C ≥5,7%), 33% normal HbA1C based on total population*: <ul style="list-style-type: none"> 45% (n=2139) T2DM (HbA1C ≥6,5) 37% (n=1750) pre-diabetes (HbA1C ≥5,7%) 18% (n=857) normal HbA1C BMI 28.2±6.0 vs. 28.1±5.9 NYHA II 67%; NYHA III 32%, NYHA IV 1%; LVEF 31% +/- 7% heart rate ca. 72 bpm; syst. BP ca. 122 mmHG (+/-16) median NT-proBNP 1428 vs. 1446 pg/ml; ischaemic cardiomyopathy: 55,5% vs. 57,3% HF-hospitalisation: about 47%; atrial fibrillation about 38% ICD: 26%; CRT: 8,0 vs. 6,9% eGFR ca. 66 ml/min/1,73m² Region: ca. 14% north america, 17% south america, 45% europa, 23% asia <p>* Petrie et al. 2020 <i>Anmerkung: Patientenzahlen (Diabetes/kein Diabetes/Prediabetes) stimmen in McMurray et al. 2019 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.1548 und Petrie et al. JAMA 2020 (doi: 10.1001/jama.2020.1906.) nicht genau überein (ohne Diabetes 2607 vs. 2605 und Diabetes 2137 vs. 2135)</i></p>	
baseline treatment	<p>Heart failure: diuretics 93%; RAAS-I: 94% [ACE-I 56%; ARB 28,4 vs. 26,7%; Sac/Val 11%]; Beta-Blocker 96%; MRA 71 %; digitalis 19%</p> <p>T2DM (only T2DM patients): Biguanide (Metformin) 51%, sulfonyleurea 22%, DPP-4-I 16%; GLP-1-RA 1%; insulin 27%</p>	
analysis	Full Analysis Set (FAS)	<p>All patients who have been randomized to study treatment will be included in the Full Analysis Set irrespective of their protocol adherence and continued participation in the study.</p> <p>As the primary analysis is intention-to-treat analysis, protocol deviation will not imply exclusion from the primary analysis</p>
	Safety analysis set	<p>All patients who received at least 1 dose of randomized treatment will be included in the safety population.</p>
Multiple testing	<p>pre-specified hierarchical order of the primary and secondary endpoints; The testing procedure will continue down the hierarchy if the preceding endpoint is rejected at a one-sided 0.02496 level and will stop if the null hypothesis for the preceding endpoint is not rejected at a one-sided 0.02496 level</p>	
Links	<ul style="list-style-type: none"> McMurray. The Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure Trial (DAPA-HF): Results in Nondiabetic Patients. Presentation at AHA 2019 https://professional.heart.org/idc/groups/ahamh-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_505122.pdf McMurray et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Sep 19. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. [Epub ahead of print] https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303 (+Protocol, Supplement, Disclosure forms) McMurray et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. Eur J Heart Fail. 2019 Jul 15. doi: 10.1002/ejhf.1548. [Epub ahead of print] https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.1548 McMurray et al. A trial to evaluate the effect of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). Eur J Heart Fail. 2019 May;21(5):665-675. doi: 10.1002/ejhf.1432. Epub 2019 Mar 21. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6607736/ Petrie et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. JAMA. 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jama.2020.1906. Online ahead of print. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124 	

McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Sep 19. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. [Epub ahead of print]

Ergebnisse Gesamtgruppe

		Dapagliflozin (n=2373)	Placebo (n=2371)	HR (95% KI), ARR
primary composite outcome	cv death/HF hospitalization/urgent HF visit	386 (16.3)	502 (21.2)	0.74 (0.65 to 0.85) ARR: 4,9%
primary composite outcome; prespecified subgroups	male	307/1809	406/1826	0.73 (0.63–0.85)
	female	79/564	96/545	0.79 (0.59–1.06)
	NYHA II	190/1606	289/1597	0.63 (0.52–0.75)
	NYHA III/IV	196/767	213/774	0.90 (0.74–1.09)
	NT-proBNP ≤ Median	100/1193	155/1179	0.63 (0.49–0.80)
	NT-proBNP >Median	286/1179	347/1191	0.79 (0.68–0.92)
	HI-Hospitalization yes	195/1124	279/1127	0.67 (0.56–0.80)
	HI-Hospitalization no	191/1249	223/1244	0.84 (0.69–1.01)
key secondary outcome	AF yes	109/569	126/559	0.82 (0.63–1.06)
	AF no	277/1804	376/1812	0.72 (0.61–0.84)
key secondary outcome	composite of cv death/HF hospitalization	382 (16.1)	495 (20.9)	0.75 (0.65 to 0.85) ARR: 4,8%
secondary outcomes	HF hospitalizations (including repeat admissions) + cv deaths	567	742	0.75 (0.65 to 0.88)
	change from baseline to 8 months in the total symptom score on the KCCQ (≥ 5 = clinically meaningful)	6.1±18.6	3.3±19.2	1.18 (1.11 to 1.26)
	composite renal worsening, end stage disease or death	28 (1.2)	39 (1.6)	0.71 (0.44 to 1.16) n.s.
	time to death from any cause	276 (11.6)	329 (13.9)	0.83 (0.71 to 0.97) n.s.
	discontinuation due to AE	111 (4.7)	116 (6.8)	
	Volume depletion	178 (7,5)	162 (6,8)	
	Renal AE	153 (6,5)	170 (7,2)	
	Major hypoglycemia	4 (0,2)	4 (0,2)	all cases in patients with T2DM
	Fractures	48 (2,0)	47 (2,0)	
	Diabetic ketoacidosis	3 (0,1)	0	all cases in patients with T2DM
	Fournier's gangrene	0	1 (<0,1)	
	laboratory findings(change from baseline to 8 month)	NT-proBNP (pg/ml)	-196±2387	101±2944
HbA1c (mmol/mol)*		-0.21±1.14	0.04±1.29	-0.24 (-0.34 to -0.13)

McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Sep 19. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. [Epub ahead of print]

	Creatinine (mg/dl)	0.07±0.24	0.04±0.25	0.02 (0.01 to 0.03)
	Hematocrit (%)	2.31±3.90	-0.19±3.81	2.41 (2.21 to 2.62)
	Systolic BP (mm Hg)	-1.92±14.92	-0.38±15.27	-1.27 (-2.09 to -0.45)
	Weight (kg)	-0.88±3.86	0.10±4.09	-0.87 (-1.11 to -0.62)
	*only T2DM patients			

Patienten mit T2DM vs. ohne T2DM

		Diabetes (n=2139)	No Diabetes (n=2605)	
Baseline characteristics	well-balanced: age, gender, LVEF, NT-proBNP, syst. BP, mean eGFR, prior HF-hospitalization			
	NYHA class II/III/IV	64/35/1%	71/29/1 %	
	Ischaemic aetiology	62%	51%	
	eGFR <60 ml/min/1.173 m ²	46%	36%	
	KCCQ symptom score	75,0 (56,3-91,7)	79,2 (61,5-91,7)	p<0,001
Baseline treatment	Diuretic	95%	92%	
	ACE-I/ARB/ARNI	93%	94%	
	Beta-blocker	97%	96%	
	MRA	72%	71%	
	ICD	27%	26%	
	CRT	7%	8%	
		Diabetes (n=2139) Dapagliflozin vs. placebo	No Diabetes (n=2605) Dapagliflozin vs. placebo	p _{interaction}
primary outcome Dapagliflozin vs. placebo	Cv death/HF hospitalization/urgent HF visit	20% vs. 25.5% HR 0.75 (0.63–0.90) ARR 5.5%	13.2% vs. 17.7% HR 0.73 (0.60–0.88) ARR 4.5%	0.8
	HbA1c subgroup analyses (prespecified)			
	<ul style="list-style-type: none"> Normoglycaemic: 53/438 (12.1%) vs. 71/419 (16.9%); ARR 4.8%; HR 0.67 (0.47–0.96) Prediabetes: 118/860 (13.7%) vs. 160/888 (18.0%); ARR 4.3%; HR 0.74 (0.59–0.94) Diabetes: 215/1075 (20.0%) vs. 271/1064 (25.5%); ARR 5.5%; HR 0.75 (0.63–0.90) 			
	HbA1c tertile analyses of patients without diabetes (post-hoc)			
	<ul style="list-style-type: none"> ≤ 5.6% (n=521 vs. n=485): 65/521(12.5%) vs. 77/485 (15.9%), HR 0.74 (0.53–1.04) 5.7%–5.9% (n=365 vs. n=388): 44/365 (12.1%) vs. 66/388 (17.0%); HR 0.71 (0.48–1.04) 6.0%–<6,5% (n=408 vs. n=432): 62/408 (15.2%) vs. 87/432 (20.1%); HR 0.72 (0.52–1.00) 			
components of primary outcome Dapagliflozin vs. placebo	Cv death	11.3% vs. 13.9% HR 0.79 (0.63–1.01)	8.2 % vs. 9.6% HR 0.85 (0.66–1.10)	0.7
	Worsening HF event (HF-hospitalization/urgent visit + i.v. therapy for HF)	13.2% vs. 16.5% HR 0.77 (0.61–0.95)	7.3% vs. 11.5% HR 0.62 (0.48–0.80)	0.23

Patienten mit T2DM vs. ohne T2DM				
Secondary out-comes Dapagliflozin vs. placebo	All-cause mortality	13.3 vs. 16.7% HR 0.78 (0.63–0.97)	10.2% vs. 11.6% HR 0.88 (0.70-1.12)	0.45
	Change in KCCQ total symptom score at 8 m	+ 3.5 (2.1 to 4.9) HR 1.22 (1.11 to 1.35) p<0.001	+3.1 (2.1 to 4.2) HR 1.15 (1.05 to 1.26) p=0.004	0.18
	KCCQ clinically meaningful improvement (≥5p)	58.9% vs 49.9% OR 1.20 (1.09-1.31)	57.7% vs 51.7% OR 1.12 (1.03-1.22)	0.294
	Worsening renal function	1.7% vs. 2.3% HR 0.73 (0.39–1.34)	0.8% vs. 1.1% HR 0.67 (0.30–1.49)	0.86
		Diabetes (n=2139) Dapagliflozin vs. placebo	No Diabetes (n=2605) Dapagliflozin vs. placebo	p _{interaction}
Safety Dapagliflozin vs. placebo	Volume depletion	84 (7.8) vs. 83 (7.8) OR 1.00 (0.73-1.38)	94 (7.3) vs. 79 (6.1) OR 1.21 (0.89-1.66)	0.4
	Renal AE	91 (8.5) vs. 92 (8.7) OR 0.98 (0.72-1.32)	62 (4.8) vs. 78 (6.0) OR 0.79 (0.56-1.11)	0.36
	Fracture	22 (2.1) vs. 25 (2.4) OR 0.87 (0.49-1.55)	27 (2.1) vs. 25 (1.9) 1.09 (0.63-1.89)	0.58
	Amputation	12 (1.1) vs. 9 (0.8) OR 1.32 (0.56-3.16)	1 (0.1) vs. 3 (0.2) OR 0.34 (0.03-3.23)	0.24
	Major hypoglycaemia	4 (0.4) vs. 4 (0.4) OR 0.99 (0.25-3.97)	0 vs. 0	

ergänzt durch Leitlinien

Meta-Analyse SGLT2-Inhibitoren

ID	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II / Kommentare
290 09	<p>Zelniker TA, Lancet 2018. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/30424892</p>	<p>Suchzeitraum: bis 24.09.2018.</p> <p>Population: Typ-2-DM mit CV-Erkrankung oder hohem CV-Risiko.</p> <p>Inervention/Vergleich: SGLT2i versus Placebo als Add-on zur Standardtherapie.</p> <p>Schlüsselfrage: The magnitude of effect of SGLT2i on specific cardiovascular and renal outcomes and whether heterogeneity is based on key baseline characteristics.</p> <p>Eingeschlossene Studien: 3 CV- outcome trials (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE-TIMI 58) and 6 secondary analyses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zinman B, 2015 • Neal B, 2017 • Wiviott SD, 2018 • Wanner C, 2016 • Radholm K, 2018 • Neuen BL 2018 • Wanner C, 2018 • Fitchett D, 2016 • Mahaffey KW, 2018 <p>Efficacy outcomes:</p>	<p>N= 34322, (60,2% with established ASCVD).</p> <p>MACE: SGLT2i favoured over placebo (HR 0,89 [95% KI 0,83; 0,96], p=0,0014), with benefit only seen in patients with ASCVD (HR 0,86 [95% KI 0,80–0,93], p=0,0002) and not in those without (HR 1,00 [95% KI 0,87; 1,16], p=0,98), p for interaction=0,0501.</p> <p>All cause Mortality: SGLT2i favoured over placebo (HR 0,85 [95% KI 0,78; 0,93], p=0,0002), with benefit only seen in patients with ASCVD (HR 0,83 [95% KI 0,75; 0,92], p=0,0003) but not without (HR 0,9 [95% KI 0,77; 1,05], p=0,18). P-value for subgroup differences 0,69. Benefit was seen for patients with (HR 0,80 [95% KI 0,67; 0,95], p=0,0129), and without (HR 0,88 [95% KI 0,80; 0,97], p=0,0101) history of heart failure, P-value for subgroup differences: 0,63.</p> <p>CV-Death: SGLT2i favoured over placebo (HR 0,84 [95% KI 0,75; 0,94], p=0,0023), with benefit only seen in patients with ASCVD (HR 0,80 [95% KI 0,71; 0,91], p=0,0005) and patients without history of HF (HR 0,84 [95% KI 0,74; 0,96], p=0,0093), but not in those with MRF (HR 1,02 [95% KI 0,80; 1,30], p=0,89) or history of HF (HR 0,83 [95% KI 0,67; 1,03], p=0,0924).</p> <p>CV-Death or hospitalization for heart failure (HHF): SGLT2i favoured over placebo (HR 0,77 [95% KI 0,71; 0,84], p<0,0001), with benefit only in patients with ASCVD (HR 0,76 [0,69; 0,84], p<0,0001) and not without (Patientes with MRF HR 0,84 [95% KI 0,69; 1,01], p=0,0634, p value for subgroup differences 0,41). Benefit was seen in patients with and without a history of HF (history of heart failure HR 0,71 [95% KI 0,61; 0,84], p<0,0001), no history of heart failure HR 0,79 [95% KI 0,71; 0,88], p<0,0001, p value for subgroup differences 0,51).</p> <p>Hospitalisation for heart failure: SGLT2i favoured over placebo (HR 0,69 [95% KI 0,61; 0,79], p<0,0001), with benefit seen in patients with (HR 0,71 [95% KI 0,62; 0,82], p<0,0001, or without (HR 0,64 [95% KI 0,48; 0,85], p= 0,0021) ASCVD and with (HR 0,68 [95% KI 0,55; 0,83], p=0,0002), or without (HR 0,71 [95% KI 0,60; 0,83], p<0,0001) history of heart failure. ASCVD versus MRF: p-value for subgroup differences: 0,38; history of heart failure versus no history of heart failure: p-value for subgroup differences 0,76.</p> <p>Progression of renal disease: SGLT2i favoured over placebo (HR 0,55 [95% KI 0,48; 0,64], p<0,0001), with a similar benefit in those with and without atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD HR 0,56 [95% KI 0,47; 0,67], p<0,0001, patients with MRF HR 0,54 [95% KI 0,42; 0,71] p<0,0001, p-value for subgroup differences 0,71).</p>	<p>AMSTAR-II-Score: critically low</p> <p>Anmerkung ÄZQ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Präspezifiziertes Protokoll nicht auffindbar - Autoren der Metaanalyse waren gleichzeitig Autoren der DECLARE-TIMI 58-Studie. Unkritische RoB-Bewertung der eingeschlossenen Studien. - Teilweise trotz hoher Heterogenität Metaanalyse gerechnet.

ID	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II / Kommentare
		<ul style="list-style-type: none"> • MACE (myocardial infarction, stroke, or CV-death), • the composite of CV-Death or hospitalisation for heart failure (HHF) • single components: MI, Stroke, CV-Death, HHF • progression of renal disease. <p>Stratified by baseline presence of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), heart failure (HF), and degree of renal function.</p>	<p>The magnitude of benefit of SGLT2i varied with baseline renal function, with greater reductions in hospitalisations for heart failure (p for interaction=0.0073) and lesser reductions in progression of renal disease (p for interaction=0.0258) in patients with more severe kidney disease at baseline.</p> <p>composite of worsening of renal function, end-stage renal disease, or renal death: Fixed effects model for eGFR <60ml/min per m²: HR 0,67 (0,51; 0,89) eGFR 60 to <90ml/min per m²: HR 0,56 (0,46; 0,70) eGFR ≥90ml/min per m²: HR 0,44 (0,32; 0,59)</p> <p>hospitalisation for heart failure Fixed effects model for eGFR <60ml/min per m²: HR 0,6 (0,47; 0,77) eGFR 60 to <90ml/min per m²: HR 0,69 (0,57; 0,83) eGFR ≥90ml/min per m²: 0,88 (0,68; 1,13)</p> <p>major adverse cardiovascular events hospitalisation for heart failure eGFR <60ml/min per m²: HR 0,82 (0,70; 0,95) eGFR 60 to <90ml/min per m²: HR 0,91 (0,82; 1,00) eGFR ≥90ml/min per m²: HR 0,94 (0,82; 1,07).</p> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DECLARE-TIMI 58 used ischemic stroke for MACE, but for consistency with other trials, all stroke was used in this meta-analysis. • If event rates (per 1,000 patient years) were not available, they were estimated using event numbers and median follow-up time. If hazard ratios were not available, the risk ratio was used. • The renal composite outcomes were similar but differed slightly for each trial (see appendix page 3) • Niere: EMPA-REG und CANVAS: MDRD, DECLARE-TIMI CKD-EPI-Formel; renale Endpunkte unterschiedlich; for EMPA-REG estimates were derived from forest plots 	

Anhang 4.4 Evidenztabellen: GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA)

Anhang 4.4.1 Vergleichende Darstellung der Endpunktstudien zu GLP-1-RA

Medikament/ Studie	Semaglutid s.c. / SUSTAIN-6 [59]	Semaglutid oral / PIONEER 6 [60]	Liraglutid/ LEADER [58]	Exenatid/ EXSCEL [61]	Lixisenatid/ ELIXA [63]	Albiglutid/ Harmony Outcomes [62]	Dulaglutid/ REWIND [64]
Mediane Beobachtungszeit	2,1 Jahre	1,3 Jahre	3,8 Jahre	3,2 Jahre	2,1 Jahre	1,6 Jahre	5,4 Jahre
Anzahl Patienten	3297	3183	9340	14752	6068	9463	9901
Population	CVD (inklusive CKD ab Stadium 3): 83%, davon 10,7% nur CKD Herzinsuffizienz: 23,6%	CVD: 84,7% (inklusive CKD Stadium 3), Herzinsuffizienz (NYHA 2-3): 12,2%	CVD: 81,3% Herzinsuffizienz (NYHA I-III): 17,8%	CVD: 73,1%, Herzinsuffizienz: 16,2%	CVD: 100% (ACS <180 Tage), Herzinsuffizienz: 22%	CVD, cerebrovaskuläre oder periphere arterielle Verschlusskrankheit: 100%. Herzinsuffizienz 20%	CVD: 31,5%, Herzinsuffizienz: 8,6%
Primärer Endpunkt (MACE*) HR (95% KI)	6,6% vs. 8,9%, HR 0,74 (0,58; 0,95) p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit, p=0,02 für Überlegenheit (war nicht präspezifiziert oder für multiples Testen angepasst)	3,8% vs. 4,8% HR 0,79 (0,57; 1,11) p < 0,001 für Nicht- Unterlegenheit, p = 0,17 für Über- legenheit	13,0% vs. 14,9% HR 0,87 (0,78; 0,97) p < 0,001 für Nicht- Unterlegenheit p=0,01 für Überlegenheit	11,4% vs. 12,2% HR 0,91 (0,83; 1,00) p < 0,001 für Nicht- Unterlegenheit p=0,06 für Überlegenheit	*13,4% vs. 13,2% HR 1,02 (0,89; 1,17) p < 0,001 für Nicht- Unterlegenheit p=0,81 für Überlegenheit.	7% vs. 9% HR 0,78 (0,68; 0,90) p < 0,0001 für Nicht- Unterlegenheit p=0,0006 für Überlegenheit	12,0% vs. 13,4% HR 0,88 (0,79; 0,99) p=0,026 für Überlegenheit
Gesamtmortalität HR (95% KI)	3,8% vs. 3,6%, HR 1,05 (0,74; 1,5) [a]	1,4% vs. 2,8% HR 0,51 (0,31; 0,84) [a]	8,2% vs. 9,6% HR 0,85 (0,74; 0,97) [a]	6,9% vs. 7,9% HR 0,86 (0,77; 0,97) [a]	7,0% vs. 7,4% HR 0,94 (0,78; 1,13) [a]	4% vs. 4% HR 0,95 (0,79; 1,16) [a]	10,8% vs. 12,0% HR 0,90 (0,80; 1,01)
CV-Tod, HHF, HR (95% KI)	Nicht als Kompositendpunkt berichtet	Nicht als Kompositendpunkt berichtet	Nicht als Kompositendpunkt berichtet	Nicht als Kompositendpunkt berichtet	Nicht als Kompositendpunkt berichtet	4% vs. 5% HR 0,85 (0,70; 1,04) [a]	Nicht als Kompositendpunkt berichtet

Medikament/ Studie	Semaglutid s.c. / SUSTAIN-6 [59]	Semaglutid oral / PIONEER 6 [60]	Liraglutid/ LEADER [58]	Exenatid/ EXSCEL [61]	Lixisenatid/ ELIXA [63]	Albiglutid/ Harmony Outcomes [62]	Dulaglutid/ REWIND [64]
Herzinsuffizienz- bedingte Hospitali- sierungen HR (95% KI)	3,6% vs. 3,3% HR 1,11 (0,77; 1,61) [a]	1,3% vs. 1,5% HR 0,86 (0,48; 1,55) [a]	4,7% vs. 5,3% HR 0,87 (0,73; 1,05) [a]	3,0% vs. 3,1% HR 0,94 (0,78; 1,13) [a]	4,0% vs. 4,2% HR 0,96 (0,75; 1,23) [a]	Nicht berichtet	**4,3% vs. 4,6% HR 0,93 (0,77; 1,12)
Renaler Komposi- tendpunkt HR (95% KI)	3,8% vs. 6,1%, HR 0,64 (0,46; 0,88) [a]	Akutes Nierenver- sagen 2,0% vs. 2,3% <i>ohne Angabe ei- nes Konfidenzint- tervals.</i>	5,7 versus 7,2% HR 0,78 (0,67; 0,92) [a]	Tabelle 7 Supplement End-stage renal failure needing dialysis or NTx 0,7% vs. 0,9%	Nicht berichtet	Nicht berichtet	17,1% vs. 19,6% HR 0,85 (0,77; 0,93) [a]

[a] hypothesengenerierend, gemäß statistischen Analyseplan, eingegraut dargestellt

REWIND-Studie: komplexes statistisches Analyseverfahren (graphical approach)

*MACE: major adverse cardiovascular event, unterschiedliche primäre Endpunkte:

- SUSTAIN-6, PIONEER-6, LEADER, EXSCEL, Harmony Outcomes, REWIND: kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall
- ELIXA: kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris

**In der REWIND-Studie: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund von Herzinsuffizienz

Unterschiedliche renale Kompositendpunkte:

- SUSTAIN-6: neu aufgetretene oder verschlechterte Nephropathie: Makroalbuminurie, Verdopplung des Kreatinin-Wertes und Kreatinin-Clearance <45ml/min pro 1,73m², Notwendigkeit Nierenersatzverfahren.
- LEADER: neu aufgetretene Makroalbuminurie, Verdopplung des Kreatinin-Wertes und eGFR ≤45ml/min pro 1,73m², Notwendigkeit Nierenersatzverfahren oder renaler Tod.
- REWIND: neu aufgetretene Makroalbuminurie, nachhaltige Abnahme der Baseline-eGFR ≥30%, dauerhaftes Nierenersatzverfahren.
- EXSCEL, PIONEER 6, ELIXA, Harmony-Outcomes: renaler Kompositendpunkt in der Hauptpublikation nicht berichtet.

CVD: kardiovaskuläre Erkrankungen, CKD: chronische Nierenerkrankung; CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HR: Hazard Ratio (95% KI) angegeben als Verum vs. Placebo, KI: Konfidenzintervall, HHF: Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung, Pat.: Patient*innen.

Studie	Semaglutid/ SUSTAIN-6[59]	Semaglutid oral/PIO- NEER-6 [60]	Liraglutid/ LEADER [58]	Exenatid/ EXSCEL[61]	Lixisenatid/ ELIXA [63]	Albiglutid/ Harmony Outcomes[62]	Dulaglutid/ REWIND [64]
Niere							
Einschluss-kriterien Niere	Keine Einschränkung nach eGFR, siehe Kriterien CV-Erkrankung bzw. CV-Risiko	...Age ≥50 years at screening and at least one of the following conditions: ... - moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] 30 to 59 ml/min/1.73 m2) Or Age ≥60 years at screening and at least one of the following risk factors: - microalbuminuria or proteinuria... Siehe auch Kriterien CV-Erkrankung	Keine Einschränkung nach eGFR, siehe Kriterien CV-Erkrankung bzw. CV-Risiko	Keine Berücksichtigung bis auf Ausschlusskriterium	Keine Berücksichtigung bis auf Ausschlusskriterium	Keine Berücksichtigung bis auf Ausschlusskriterium	siehe Ausschlusskriterium, siehe zudem Kriterien CV-Erkrankung bzw. CV-Risiko
Ausschluss-kriterien Niere	- Chronic hemodialysis or chronic peritoneal dialysis -A prior solid organ transplant or awaiting solid organ transplant	Chronic or intermittent hemodialysis or peritoneal dialysis or severe renal impairment (corresponding to eGFR <30 ml/min/1.73 m2)	- Current continuous renal replacement therapy - History of solid organ transplant or awaiting solid organ transplant	end-stage kidney disease or eGFR < 30 ml/min/1,73m ²	eGFR < 30 ml/min/1,73m ²	eGFR < 30 ml/min/1,73m ²	eGFR <15 ml/min/1,73m ²
Nierenparameter Baseline	Renal function (no in %): - eGFR ≥ 90: 30% - eGFR 60 - < 90: 41,5% - eGFR 30 - < 60: 25,2% - eGFR 15 - <30: 2,9% - eGFR < 15: 0,4% eGFR in ml/min/1,73m ²	Total (n=3183) eGFR – ml/min/1,73m ² , mean (SD): 74 (21) eGFR ≥ 60ml/min/1,73m ² : 2308 (72,5%) eGFR <60ml/min/1,73m ² : 856 (26,9%) eGFR: - ≥90: 919 (28,9%) - 60 to <90: 1389 (43,6%) - 30 to <60: 827 (26,0%)	Renal function (% of patients): - eGFR ≥90: Lira 34,7%, Placebo 35,4% - eGFR 60 - 89: Lira 41,4%, Placebo 42,3% - eGFR 30 - 59: Lira 21,4%, Placebo 20,0% - eGFR < 30: Lira 2,5%,	Median eGFR via MDRD (ml/min/1,73m²)(Q1 , Q3): Exenatid 76,6 (61,3, 92,0) Placebo 76,0 (61,0, 92,0) Angaben in no/total-no (%) eGFR > 90:	Mean eGFR (ml/min/1,73m²) ±SD Lixi: 76,7 ±21,3 Placebo: 75,2 ±21,4 Angaben in % of patients, eGFR in ml/min/1,73m ² . eGFR: 15 - 30: Lixi: 0,1% Placebo: 0,1% 30 - 60:	eGFR (ml/min/1,73m²) (SD): Albiglutid 79,1 (25,6) Placebo 78,9 (25,4) History of microvascular disease: Nephropathy in % of patients: Albiglutide 19%, Placebo 18%.	Median HbA1c (IQR): 7,2% (6,6; 8,1) Median eGFR Median eGFR in ml/min/1,73m² (IQR): 74,9 (61,4; 91,1) Mean baseline eGFR¹: 76,9 ml/min per 1,73m ²

Studie	Semaglutid/ SUSTAIN-6[59]	Semaglutid oral/PIO- NEER-6 [60]	Liraglutid/ LEADER [58]	Exenatid/ EXSCEL[61]	Lixisenatid/ ELIXA [63]	Albiglutid/ Harmony Outcomes[62]	Dulaglutid/ REWIND [64]
		<p>- <30: 29 (0,9%) - missing data: 19 (0,6%)</p> <p>Microalbuminuria or proteinuria: 1051 (33,0%) Moderate renal impairment: 898 (28,2%)</p>	<p>Placebo 2,3%</p> <p>Established CVD (≥ 50 y): chronic kidney disease (eGFR < 60 ml/min/1,73m² (MDRD) oder < 60 ml/min (Cockcroft-Gault formula): Liraglutid 25,4% Placebo: 24,0%</p> <p>CV-Risk factors (≥ 60 y): microalbuminuria or proteinuria: Liraglutid 10,7%, Placebo 11,9%</p>	<p>Exenatid 2127/7334 (29,0%) Placebo 2141/7371 (29,0%)</p> <p>eGFR 60 - 89: Exenatid 3642/7334 (49,7%) Placebo 3604/7371 (48,9%)</p> <p>eGFR 30 - 59: Exenatid 1557/7334 (21,2%) Placebo 1620/7371 (22,0%)</p> <p>eGFR < 30: Exenatid 8/7334 (0,1%) Placebo 6/7371 (0,1%)</p>	<p>Lixi: 21,6% Placebo: 24,6% 60 - 90: Lixi: 53,9% Placebo: 53,0% ≥ 90: Lixi: 24,4% Placebo: 22,3%</p> <p>Median UACR [mg/g] (IQR): Lixi: 10,2 (6,0 - 29,6) Placebo 10,5 (6,0 - 33,6)</p>		<p>eGFR (< 60 ml/min/1,73m²) % of patients: Dulaglutid 21,8% Placebo 22,6%</p> <p>Mean baseline prevalence of albuminuria¹: 35%</p> <p>Albuminuria in % of patients: Dulaglutid: 34,5% Placebo: 35,5%</p> <p>Median UACR mg/mmol (IQR): Dulaglutid: 1,8 (0,7; 6,6) Placebo: 1,88 (0,7; 7,38)</p>
Nieren-parameter zur Einschätzung des CV-Risikos heran-gezogen?	<p>Criteria for established CVD: ≥ 50 y with documented clinical evidence of CVD (eGFR < 60 ml/min/1,73m² als ein erfüllendes Kriterium)</p> <p>Criteria for CV-risk: ≥ 60 y with subclinical evidence of CVD (persistent microalbuminuria (30 – 299 mg/g) or proteinuria als ein</p>	<p>“We assessed... involving patients at high cardiovascular Risk (age of ≥50 years with established cardiovascular or chronic kidney disease, or age of ≥60 years with cardiovascular risk factors only).”</p> <p>Inclusion criteria: Age ≥50 years at screening and at least one of the following conditions: ... moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] 30 to</p>	<p>Prior cardiovascular disease cohort: ≥ 50 y and ≥ 1 of the following criteria: - eines davon chronic renal failure: eGFR < 60 ml/min bzw. ml/min/1,73m²</p> <p>No Prior cardiovascular disease group: ≥ 60 y and ≥ 1 cardiovascular risk factor - Eines davon: Microalbuminuria or proteinuria</p>	nein	nein	nein	<p>If age ≥ 55 years and subclinical vascular disease defined as 1 or more of the following (eGFR < 60 ml/min/1,73m² oder microalbuminuria or macroalbuminuria als erfüllende Kriterien)</p>

Studie	Semaglutid/ SUSTAIN-6[59]	Semaglutid oral/PIO- NEER-6 [60]	Liraglutid/ LEADER [58]	Exenatid/ EXSCEL[61]	Lixisenatid/ ELIXA [63]	Albiglutid/ Harmony Outcomes[62]	Dulaglutid/ REWIND [64]
	erfüllendes Krite- rium).	59 ml/min/1.73 m2) als ein erfüllendes Kriterium. - Age ≥60 years at screen- ing and at least one of the following risk factors: o microalbuminuria or pro- teinuria al sein erfüllendes Kriterium					
Subgruppen- analyse nach Nieren-para- meter	Primary outcome (CV-death, nonfa- tal myocardial in- farction, or nonfa- tal stroke) nach eGFR (ml/min/1,73m2) eGFR < 30: nicht signifikant eGFR > 30: signifikanter Effekt, HR 0,75 (0,57; 0,95) eGFR < 60: nicht signifikant eGFR > 60: signifikanter Effekt	Primary outcome nach re- nal function (eGFR (mL/min/1,73m ²): <60: HR 0,74 (0,41; 1,33) ≥60: HR 0,81 (0,54; 1,22) p-value for interaction 0,80	Primary Outcome (CV- death, nonfatal myo- cardial infarction, or nonfatal stroke) nach eGFR (ml/min/1,73m ²): eGFR ≥ 60: nicht signifikant eGFR < 60: signifikanter Effekt HR 0,69 (0,57; 0,85) eGFR 30 - 59: signifikanter Effekt HR 0,67 (0,54; 0,83) eGFR < 30: nicht significant eGFR ≥ 30: signifikanter Effekt HR 0,87 (0,77; 0,97)	Primary Outcome (CV-death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) nach eGFR (ml/min/1,73m ²): eGFR ≥ 60: signifikanter Effekt HR 0,86 (0,77; 0,97) eGFR < 60: nicht signifikant eGFR ≥ 90: nicht signifikant eGFR 60 - 89: signifikanter Effekt HR 0,86 (0,75;0,99) 30 - 59: nicht signifi- kant 45 - 59: nicht signifi- kant 30 - 44: nicht signifi- kant 15 - 29: nicht signifi- kant < 15: nicht signifi- kant	Primary end point (CV-death, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for un- stable angina) - nach eGFR (ml/min/1,73m ²): eGFR < 60: nicht signifikant eGFR 60 - 90: nicht signifikant eGFR ≥ 90: nicht signifikant - nach UACR: < 30 mg/g: nicht signifikant 30 – 300mg/g: nicht signifikant ≥ 300 mg/g: nicht signifikant.	Primärer Endpunkt (CV- death, myocardial infarction, or stroke) nach eGFR (ml/min/1,73m ²): < 60: nicht signifikant ≥ 60 bis < 90: signifikanter Effekt HR 0,69 (0,56; 0,85), ≥ 90: nicht signifikant.	Primärer Endpunkt wurde nicht nach eGFR-Subgruppen analysiert (Hauptpubli- kation) Effect of dulaglutide on renal outcomes in ex- ploratory sub- groups[73]: Composit renal out- come: eGFR (ml/min/1,73m ²): ≥ 60: signifikanter Effekt, HR 0,83 (0,75; 0,93) <60: nicht signifikant Baseline albuminuria status: Normalalbuminuria: nicht signifikant Microalbuminuria or Macroalbuminuria: sig- nifikanter Effekt, HR 0,84 (0,74; 0,95)

Studie	Semaglutid/ SUSTAIN-6[59]	Semaglutid oral/PIO- NEER-6 [60]	Liraglutid/ LEADER [58]	Exenatid/ EXSCEL[61]	Lixisenatid/ ELIXA [63]	Albiglutid/ Harmony Outcomes[62]	Dulaglutid/ REWIND [64]
Welche Komponenten des renalen Kompositendpunktes wurden erreicht?	<p>New or worsening nephropathy defined as</p> <ul style="list-style-type: none"> - new onset of persistent macroalbuminuria, or - persistent doubling of serum creatinine level and creatinine clearance per MDRD < 45 	<p>Kein renaler Kompositendpunkt in Hauptpublikation Nur acute kidney injury bei adverse events: Semaglutid 32 (2,0%) vs. 37 (2,3%)</p> <p>eGFR ratio (CoV %) from baseline to end of treatment: Semaglutid: 0,98 (16,6) Placebo: 0,98 (17,6) CoV: coefficient of variation</p> <p>Serious adverse events: Renal and urinary disorders: Semaglutid: number of patients with at least one event: 25 (1,6%), events 27, rate of events per 100 years of observation: 1 Placebo: number of patients with at least one event: 32 (2,0%), events 37, rate of events per 100 years of observation: 2.</p>	<p>Komposit Nephropathy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - new onset of persistent macroalbuminuria, or - persistent doubling of serum creatinine level and creatinine clearance per MDRD <45 mL/min/1,73 m², or - the need for continuous renal replacement therapy (in the absence of an acute reversible cause), or - death due to renal disease <p>Angabe in no/total-no (%): Liraglutid 268/4668 (5,7%) vs. Placebo 337/4672 (7,2%), HR 0,78 (0,67; 0,92)</p>	<p>Kein vergleichbarer renaler Kompositendpunkt in der Hauptpublikation. „Patients were required to discontinue the trial regimen if they had irreversible kidney dysfunction (confirmed by two consecutive eGFR values of < 30 ml/min/1.73m²) or received renal-replacement therapy.</p> <p>Weitere renale Endpunkte: Supplement, Angaben in no/total-no (%): - Renal death: Exenatid 5/7356 (1,0%), vs. Placebo 5/7396 (0,9%)</p> <p>Post randomization Diabetes Complications: - End-stage renal failure needing dialysis or NTx Exenatid 55/7344 (0,7%) vs. Placebo 65/7389 (0,9%) - Chronic PD/HD: Exenatid 25/7344 (0,3%) vs. Placebo 38/7389 (0,5%) - Renal transplant:</p>	<p>Kein vergleichbarer renaler Kompositendpunkt in der Hauptpublikation</p> <p>Weitere renale Endpunkte: Median UACR [mg/g] (IQR): Baseline: 10,0 (6,0; 28,0) Month 6: 10,2 (6,0; 30,3) Month 18: 11,1 (6,1; 36,4) Month 24: 11,9 (6,2; 42,2) - Placebo: Baseline: 10,4 (5,9; 32,6) Month 6: 11,5 (6,1; 39,3) Month 18: 12,5 (6,4; 48,2) Month 24: 13,4 (6,4; 53,2)</p> <p>% Change Baseline to month 24 (95% CI) pre-specified model, adjusting for baseline, treatment, region, baseline use ACEi and ARB: Lixi: +24% (19; 30) Placebo: +34% (28; 40)</p>	<p>Kein vergleichbarer renaler Kompositendpunkt in der Hauptpublikation betrachtet.</p> <p>Weitere renale Endpunkte/Erhebungen: Prespecified adverse events of special interest: renal impairment: Albiglutid in no/total no (%): 279/4717 (6%) vs. Placebo: 319/4715 (7%), HR 0,87 (0,75; 1,02)</p>	<p>Komposit: Renal outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - new macroalbuminuria, - sustained decline in eGFR ≥ 30%, or -chronic renal replacement therapy. <p>Angaben no/total no (%): Dulaglutid 17,1% vs. Placebo 19,6%, HR 0,85 (0,77; 0,93)</p> <p>New macroalbuminuria: Dulaglutid 8,9% vs. Placebo: 11,3%, HR 0,77 (0,68; 0,87)</p> <p>Sustained decline in eGFR of ≥30%: Dulaglutid 9,2% vs. Placebo 10,1%, HR 0,89 (0,78; 1,01)</p> <p>Chronic renal replacement therapy: Dulaglutid 0,3% vs. Placebo 0,4%, HR 0,75 (0,39; 1,44)</p> <p>Weitere renale Endpunkte: Siehe auch [73]</p>

<p>ml/min/1,73 m², or</p> <ul style="list-style-type: none"> - need for continuous renal replacement therapy (- death due to renal disease)* <p>Angabe in no (%):</p> <p>Semaglutid 62 (3,8%) vs. Placebo 100 (6,1%), HR 0,64 (0,46; 0,88)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Persistent macroalbuminuria: Semaglutid 44 (2,7%) vs. Placebo 81 (4,9%), HR 0,54 (0,37; 0,77) - Persistent doubling of serum creatinine level and CrCl <45ml/min/1,73 m²: Semaglutid 18 (1,1%) vs. Placebo 14 (0,8%), HR 1,28 (0,64; 2,58) - Need for continuous renal replacement therapy: 			<p>Exenatid 0/7344 (0%) vs. Placebo 2/7389 (<0,1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hospitalization due to renal failure: Exenatid 28/7244 (1,1%) Placebo 65/7389 (0,9%) - Albuminuria: Exenatid 661/7022 (9,4%) Placebo 727/7069 (10,3%) Microalbuminuria: Exenatid 504/7022 (7,2%) Placebo 530/7069 (7,5%) Macroalbuminuria: Exenatid 154/7022 (2,2%) Placebo 196/7069 (2,8%) 			
--	--	--	--	--	--	--

Studie	Semaglutid/ SUSTAIN-6[59]	Semaglutid oral/PIO- NEER-6 [60]	Liraglutid/ LEADER [58]	Exenatid/ EXSCEL[61]	Lixisenatid/ ELIXA [63]	Albiglutid/ Harmony Outcomes[62]	Dulaglutid/ REWIND [64]
	Semaglutid 11 (0,7%) vs. Placebo 12 (0,7%), HR 0,91 (0,40; 2,07)						
HbA1c							
HbA1c Eischlusskriterium	HbA1c ≥ 7%	Nicht angegeben	HbA1c ≥ 7%	HbA1c 6,5 - 10,0%	HbA1c ≥ 5,5% to ≤ 11%	HbA1c > 7,0%	HbA1c ≤ 9,5%
HbA1c Baseline	Mean HbA1c (SD): 8,7% (1,46)	Mean (SD): 8,2% (1,6) ≤ 8,5% - no. (%): 2125 (67,5) >8,5% - no. (%): 1030 (32,5)	Mean HbA1c (SD): Liraglutid 8,7% (±1,6) Placebo 8,7% (±1,5)	Median HbA1c 8,0% (IQR 7,3; 8,9)	Mean HbA1c ±SD Lixi 7,7% ±1,3 Placebo 7,6% ±1,3	Mean HbA1c (SD) Albiglutid 8,76% (1,5), Placebo 8,72% (1,5)	Mean HbA1c (SD): Dulaglutid 7,3% (1,1) Placebo 7,4% (1,1)
HbA1c im Verlauf	HbA1c (104 weeks): Semaglutid 0,5mg: 7,6% (-1,1%) Semaglutid 1,0mg: 7,3% (-1,4%) Placebo: 8,3% (-0,4%)	HbA1c (mean change from baseline to end of trial) Oral Semaglutid: -1,0%; Placebo: -0,3%	HbA1c (36 Monate): Mean -0,40% (95% KI -0,45; -0,34) (im 1. Jahr ca. 1%, siehe Supplement S.56)	HbA1c (6 Monate) Least-squares mean difference: -0,53% (siehe Figure 1A) -0,57; -0,50, p<0,001	HbA1c: Reduction (%) from baseline to week 12: Lixisenatide: -0,6%; Placebo -0,2% HbA1c: Mean between-group difference (lixisenatide minus placebo) across all visits (%): -0,27% (-0,31; -0,22)	Mean HbA1c difference (albiglutide minus placebo) - at 8 months: Albiglutid -0,63% (-0,69; -0,58) - at 16 month: -0,52% (-0,58; -0,45)	Least square estimates (SE) for the within-treatment differences from baseline HbA1c (%): Dulaglutide -0,46 (0,01) Placebo 0,16 (0,01), Difference -0,61% (-0,65; -0,58)
Weight Difference	Change at week 104 for weight: Semaglutid 0,5mg: from 92,1kg (<i>total mean at baseline</i>) to 88,5kg (-3,6 kg), Semaglutid 1,0mg: from 92,1kg to 87,2kg (-4,9 kg)	mean change from baseline to end of trial, -4.2 kg (Semaglutid) vs. -0.8 kg (Placebo)	differences between the liraglutide group and the placebo group in the change from baseline to 36 months in weight loss was 2,3 kg (95% CI, 2,5 to 2,0) higher in the liraglutide group	Overall least-squares mean difference, -1,27 kg (95% CI, -1,40 to -1,13).	relative weight difference was sustained throughout the follow-up period, with an average between-group difference (lixisenatide minus placebo) across all visits of -0,7 kg (95% CI, -0,9; -0,5)	Bodyweight decreased more in patients in the albiglutide group than the placebo group (difference from placebo at 8 months -0,66 kg, -0,83 to -0,49; at 16 months -0,83 kg, -1,06 to -0,60).	Overall LSM Difference -1,46 (95% CI -1,67 to -1,25) Dulaglutide -2,95kg (0,08), Placebo -1,49kg (0,08)

Studie	Semaglutid/ SUSTAIN-6[59]	Semaglutid oral/PIO- NEER-6 [60]	Liraglutid/ LEADER [58]	Exenatid/ EXSCEL[61]	Lixisenatid/ ELIXA [63]	Albiglutid/ Harmony Outcomes[62]	Dulaglutid/ REWIND [64]
	<p>versus Placebo 0,5mg: from 92,1kg to 91,4kg (- 0,7 kg), Placebo 1,0mg: from 92,1kg to 91,6kg (- 0,5 kg) mean body weight in the semaglutide group, as com- pared with the pla- cebo group, was 2.9 kg lower in the group receiving 0.5 mg and 4.3 kg lower in the group receiving 1.0 mg (P<0.001 for both comparisons)</p>						
<p>Darstellung Mikrovaskulä- rer Ereignisse (other than nephropathy) in den kardi- ovaskulären Endpunktstu- dien (Haupt- publikationen)</p>	<p>Retinopathy com- plications: Semaglutide 50/1648 (3,0%) vs. Placebo 29/1649 (1,8%) HR 1,76 (95% KI 1,11; 2,78) Keine Angaben zu Neuropathien oder Amputationen in der Hauptpublika- tion.</p>	<p>Bei „adverse events“: reti- nopathy or related compli- cations: Semaglutid 113 (7,1%) vs. 101 (6,3%), siehe auch supplement</p>	<p>Retinopathie: Lirag- lutid 106/4668 (2,3%) vs. Placebo 92/4672 (2,0%) HR 1,15 (95% KI 0,87; 1,52) Diabetic foot ulcer: Li- raglutide 181/4668 (3,9%) versus Placebo 198/4672 (4,2%) Keine Angaben zu Neuropathien, oder Amputationen in der Hauptpublikation.</p>	<p>Retinopathie: Exenatid 214/7344 (2,9%) versus Pla- cebo 238/7389 (3,2%) Diabetic neuropathy: Exenatid 328/7344 (4,5%) versus Pla- cebo 320/7388 (4,3%) Amputation (non- traumatic): Exenatid 128/7344 (1,7%) versus Placebo 127/7389 (1,7%) Supplement Seite 49/52.</p>	<p>Retinopathie: (Eye events: Lix- isenatid 0,3% versus Placebo 0,4%) In adverse events: nervous system events: Lixisenatid 1,6% versus Placebo 1,7%, skin or subcu- taneous tissue event: Lixisenatid 0,5% ver- sus Placebo 0,6%, surgical or medical procedure: Lixisenatid 0,2 % versus Placebo 0,2%. Vascular event: Placebo 2,3%, Lix- isenatide 1,9%.</p>	<p>Retinopathie: Albiglutide 78/4717, 2% versus Placebo 89/4715, 2% HR 0,88 (95% KI 0,65; 1,18) Amputation: 1 Patient in Albiglutide group and 2 patients in the placebo group had lower-limb am- putations. Keine Angaben zu Neuro- pathien in der Hauptpubli- kation.</p>	<p>Eye outcome: Dulag- lutide 95/4949, 1,9% versus Placebo 76/4952, 1,5%, HR 1,24 (95% KI 0,92; 1,68) Eye outcome: Photo- coagulation, anti-vas- cular endothelial growth factor therapy, or vitrectomy. Renal outcome: New macroalbuminuria, a sustained decline in estimated glomerular filtration rate of 30% or more from baseline, or chronic renal replace- ment therapy. Keine Angaben zu Amputationen oder</p>

Studie	Semaglutid/ SUSTAIN-6[59]	Semaglutid oral/PIO- NEER-6 [60]	Liraglutid/ LEADER [58]	Exenatid/ EXSCEL[61]	Lixisenatid/ ELIXA [63]	Albiglutid/ Harmony Outcomes[62]	Dulaglutid/ REWIND [64]
							Neuropathien in der Hauptpublikation.
Subgruppenanalysen nach vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung							
	<p>Primary outcome (präspezifiziert): <u>Stratifiziert nach Cardiovascular disease:</u> Established CVD: signifikanter Effekt HR 0,72 (0,55; 0,93), Cardiovascular risk factors: nicht signifikant, HR 1,0 (0,41; 2,46)</p> <p><u>Stratifiziert nach Chronic heart failure:</u> No: signifikanter Effekt, HR 0,64 (0,48; 0,86) Yes: nicht signifikant, HR 1,03 (0,64; 1,66)</p>	<p>Primary endpoint subgroup analyses:</p> <p>Presence of CV disease: HR 0,83 (0,58; 1,17) Presence of CV risk factors only: HR 0,51 (0,15; 1,68), p value for interaction 0,44</p> <p>MI or stroke prior to randomization: Yes: HR 0,97 (0,64; 1,49) No: 0,59 (0,34; 1,03)</p>	<p>Primary composite outcome (first occurrence of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) (pre-specified): <u>Stratifiziert nach Risk of CVD</u> (in no. of events/no. of patients (%)): - ≥ 50 yr of age and established CVD: Liraglutid 536/3831 (14,0%) vs. placebo 629/3767 (16,7%), HR 0,83 (0,74–0,93), - ≥ 60 yr of age and risk factors for CVD: Liraglutid 72/837 (8,6%) vs. placebo 65/905 (7,2%), HR 1,20 (95% CI, 0,86–1,67)</p> <p><u>Chronic heart failure:</u> Yes: HR 0,94 (0,72–1,21) No: HR 0,85 (0,76–0,96)</p>	<p>Primary outcome: <u>Stratifiziert nach previous cardiovascular event:</u> Yes: nicht signifikant, HR 0,9 (0,82; 1,00) No: nicht signifikant, HR 0,99 (0,77; 1,28) <u>Stratifiziert nach history of congestive heart failure:</u> Yes: nicht signifikant, HR 0,97 (0,81; 1,16) No: nicht signifikant, HR 0,9 (0,81; 1,00)</p>	<p>Primary outcome: <u>Stratifiziert nach CVD</u> nicht möglich, da alle eingeschlossenen Patienten eine manifeste CVD hatten. <u>Stratifiziert nach History of Heart failure:</u> No: nicht signifikant Yes: nicht signifikant</p>	<p>Primary outcome : <u>Stratifiziert nach Coronary artery disease (präspezifizierte):</u> Yes: signifikanter Effekt, HR 0,83 (0,71 ; 0,97) No : signifikanter Effekt, HR 0,59 (0,42 ; 0,82) <u>Stratifiziert nach history of heart failure:</u> Yes: signifikant, HR 0,70 (0,54 ; 0,9) No : signifikanter Effekt, HR 0,82 (0,69 ; 0,98)</p>	<p>Primary cardiovascular outcome: <u>Stratifiziert nach history of cardiovascular disease:</u> Yes: nicht significant No: nicht significant</p>
Abbruch der Studienmedikation	Semaglutid 0,5mg 19,9%, Semaglutid 1,0mg: 22,6%, Placebo 0,5mg:	Did not complete treatment: Oral semaglutide n=244 (15,3%) Placebo: n=156 (9,8%)	keine Angabe der Abbruchrate der Studienmedikation (lediglich folgende Angabe: The mean percentage of time that patients received the	Exenatid: 3164/7356 (43%) Placebo: 3343/7396 (45,2%)	Lixisenatid 27,5%, Placebo 24%	Albiglutide 1140/4731 (24%), Placebo 1297/4732 (27%)	3621 (73·2%) assigned to dulaglutide and 3520 (71·1%) assigned to placebo were taking study drug at the last visit.

Studie	Semaglutid/ SUSTAIN-6[59]	Semaglutid oral/PIO- NEER-6 [60]	Liraglutid/ LEADER [58]	Exenatid/ EXSCEL[61]	Lixisenatid/ ELIXA [63]	Albiglutid/ Harmony Outcomes[62]	Dulaglutid/ REWIND [64]
	18,3%, Placebo 1,0mg: 19,3% Total: 20,0%		trial regimen was 84% for liraglutide and 83% for placebo)				

SD= Standard deviation, HR (95%KI), UACR: Urine albumin-to-creatinine ratio, IQR: interquartile range, y: year/years; no: number; ESKD: End-stage kidney disease, ESRD: end-stage renal disease, Empa: Empagliflozin, Cana: Canagliflozin, Dapagliflozin: Dapa.
 Signifikanter Effekt bezieht sich auf einen Vorteil der Interventionsgruppe gegenüber Placebo; Liraglutid: Lira; Lixi: Lixisenatid;
 *im Supplement gehört „death due to renal disease zum Komposit-Endpunkt, in der Hauptpublikation nicht, CVD: cardiovascular disease
 1: Daten aus [73]

Anhang 4.4.2 Einschlusskriterien zur Definition des kardiovaskulären Risikos

Tabelle: Einschlusskriterien der kardiovaskulären Endpunktstudien zu GLP-1-RA zur Definition des kardiovaskulären Risikos

Studie	Einschlusskriterien für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko oder kardiovaskulärer Erkrankung	
SUSTAIN-6 [59]	<p>Key inclusion criteria: Age ≥50 years at screening and clinical evidence of cardiovascular disease (established cardiovascular disease) or age ≥60 years at screening and subclinical evidence of cardiovascular disease (cardiovascular risk factors)</p> <p>Eligible Patients: Criteria for Established Cardiovascular Disease and Risk Factors</p>	
	<p>Aged 50 years or older with documented clinical evidence of cardiovascular disease (established cardiovascular disease)*</p> <p>Defined as meeting at least one of the below criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prior myocardial infarction - prior stroke or prior transient ischemic attack - prior coronary, carotid or peripheral arterial revascularization - more than 50% stenosis on angiography or imaging of coronary, carotid or lower extremities arteries - history of symptomatic coronary heart disease documented by e.g. positive exercise stress test or any cardiac imaging or unstable angina with ECG changes - asymptomatic cardiac ischemia documented by positive nuclear imaging test or exercise 	<p>Aged 60 years or older with subclinical evidence of cardiovascular disease (cardiovascular risk factors)*</p> <p>Defined as meeting at least one of the below criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - persistent microalbuminuria (30–299 mg/g) or proteinuria - hypertension and left ventricular hypertrophy by electrocardiogram or imaging - left ventricular systolic or diastolic dysfunction by imaging - ankle/brachial index less than 0.9

Studie	Einschlusskriterien für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko oder kardiovaskulärer Erkrankung	
	test or stress echo or any cardiac imaging - chronic heart failure New York Heart Association (NYHA) class II-III - chronic renal impairment, documented (prior to screening) by estimated glomerular filtration rate below 60 ml/min/1.73 m2 per MDRD *As determined by the investigator.	*As determined by the investigator.

ergänzt durch Leitlinienreport, Vers

Studie	Einschlusskriterien für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko oder kardiovaskulärer Erkrankung		
PIONEER 6 [60]	<p>Inclusion Criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informed consent - Male or female patient diagnosed with type 2 diabetes <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Age ≥50 years at screening and at least one of the following conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prior myocardial infarction - prior stroke or transient ischemic attack - prior coronary, carotid, or peripheral arterial revascularization - >50% stenosis on angiography or imaging of coronary, carotid, or lower extremity arteries - history of symptomatic coronary heart disease documented by e.g., positive exercise stress test or any cardiac imaging or unstable angina pectoris with electrocardiogram changes - asymptomatic cardiac ischemia documented by positive nuclear imaging test or exercise test or stress echo or any cardiac imaging - chronic heart failure New York Heart Association (NYHA) class 2–3 - moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] 30 to 59 ml/min/1.73 m²) </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Age ≥60 years at screening and at least one of the following risk factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> - microalbuminuria or proteinuria - hypertension and left ventricular hypertrophy by electrocardiogram or imaging - left ventricular systolic or diastolic dysfunction by imaging - ankle–brachial index <0.9 </td> </tr> </table>	<p>Age ≥50 years at screening and at least one of the following conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prior myocardial infarction - prior stroke or transient ischemic attack - prior coronary, carotid, or peripheral arterial revascularization - >50% stenosis on angiography or imaging of coronary, carotid, or lower extremity arteries - history of symptomatic coronary heart disease documented by e.g., positive exercise stress test or any cardiac imaging or unstable angina pectoris with electrocardiogram changes - asymptomatic cardiac ischemia documented by positive nuclear imaging test or exercise test or stress echo or any cardiac imaging - chronic heart failure New York Heart Association (NYHA) class 2–3 - moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] 30 to 59 ml/min/1.73 m²) 	<p>Age ≥60 years at screening and at least one of the following risk factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> - microalbuminuria or proteinuria - hypertension and left ventricular hypertrophy by electrocardiogram or imaging - left ventricular systolic or diastolic dysfunction by imaging - ankle–brachial index <0.9
<p>Age ≥50 years at screening and at least one of the following conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prior myocardial infarction - prior stroke or transient ischemic attack - prior coronary, carotid, or peripheral arterial revascularization - >50% stenosis on angiography or imaging of coronary, carotid, or lower extremity arteries - history of symptomatic coronary heart disease documented by e.g., positive exercise stress test or any cardiac imaging or unstable angina pectoris with electrocardiogram changes - asymptomatic cardiac ischemia documented by positive nuclear imaging test or exercise test or stress echo or any cardiac imaging - chronic heart failure New York Heart Association (NYHA) class 2–3 - moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] 30 to 59 ml/min/1.73 m²) 	<p>Age ≥60 years at screening and at least one of the following risk factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> - microalbuminuria or proteinuria - hypertension and left ventricular hypertrophy by electrocardiogram or imaging - left ventricular systolic or diastolic dysfunction by imaging - ankle–brachial index <0.9 		
LEADER [58]	<p>Prior cardiovascular disease cohort: age ≥50 and ≥1 of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prior MI - Prior stroke or TIA - Prior coronary, carotid or peripheral arterial revascularization - >50% stenosis of coronary, carotid, or lower extremity arteries - History of symptomatic CHD documented by positive exercise stress test or any cardiac imaging or unstable angina with ECG changes - Asymptomatic cardiac ischemia documented by positive nuclear imaging test, exercise test or dobutamine stress echo - Chronic heart failure NYHA class II-III - Chronic renal failure: <ul style="list-style-type: none"> - eGFR <60 mL/min/1.73m² (Modification of Diet in Renal Disease formula) - eGFR <60 mL/min (Cockcroft-Gault formula) <p>No Prior cardiovascular disease group: Age ≥60 y and ≥1 of the following criteria (In der Publikation: with at least one cardiovascular risk factor, as determined by the investigator):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Microalbuminuria or proteinuria - Hypertension and left ventricular hypertrophy by ECG or imaging 		

Studie	Einschlusskriterien für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko oder kardiovaskulärer Erkrankung
	<ul style="list-style-type: none"> - Left ventricular systolic or diastolic dysfunction by imaging - Ankle-brachial index <0.9
EXSCEL [61]	<p>In accordance with regulatory guidance, the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) assessed the long-term cardiovascular safety and efficacy of exenatide, administered once weekly, in patients with type 2 diabetes who had a wide range of cardiovascular risk.</p> <p>Patients with any level of CV risk and meeting all other inclusion criteria may be enrolled. Recruitment will be constrained such that approximately 30% will not have had a prior CV event and 70% will have had a prior CV event.</p> <p>A prior CV event is defined as at least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • History of a major clinical manifestation of coronary artery disease i.e. myocardial infarction, surgical or percutaneous (balloon and/or stent) coronary revascularization procedure, or coronary angiography showing at least one stenosis ≥50% in a major epicardial artery or branch vessel • Ischemic cerebrovascular disease, including: <ul style="list-style-type: none"> ○ History of ischemic stroke; strokes not known to be hemorrhagic will be allowed as part of this criterion; transient ischemic attacks (TIAs) are not included ○ History of carotid arterial disease as documented by ≥50% stenosis documented by carotid ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI), or angiography, with or without symptoms of neurologic deficit • Atherosclerotic peripheral arterial disease, as documented by objective evidence such as amputation due to vascular disease, current symptoms of intermittent claudication confirmed by an ankle-brachial pressure index or toe-brachial pressure index less than 0.9, or history of surgical or percutaneous revascularization procedure
ELIXA [63]	<p>We randomly assigned patients with type 2 diabetes who had had a myocardial infarction or who had been hospitalized for unstable angina within the previous 180 days to receive lixisenatide or placebo in addition to locally determined standards of care.</p>
Harmony [62]	<p>Men and women aged 40 years or older with a diagnosis of type 2 diabetes and established disease of the coronary (myocardial infarction, at least 50% stenosis in one coronary artery or more, or previous coronary revascularisation), cerebrovascular (ischaemic stroke, at least 50% carotid artery stenosis, or a previous carotid vascular procedure), or peripheral arterial circulation (intermittent claudication and an ankle to brachial index <0.9, non-traumatic amputation, or a previous peripheral vascular procedure) who had a glycated haemoglobin concentration of more than 7,0% (53 mmol per mole) were eligible for participation in the trial.</p>
REWIND [64]	<p>If age ≥50 years and established clinical vascular disease defined as 1 or more of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a history of MI - a history of ischemic stroke - a history of coronary, carotid, or peripheral artery revascularization. If prior coronary artery bypass grafting (CABG), the CABG should have been performed >2 years prior to randomization. - hospitalization for unstable angina with ECG changes (new or worsening ST or T wave changes), or myocardial ischemia on imaging, or need for percutaneous coronary intervention (PCI); <p>OR</p>

Studie	Einschlusskriterien für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko oder kardiovaskulärer Erkrankung
	<p>If age ≥ 55 years and subclinical vascular disease defined as 1 or more of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a history of myocardial ischemia by a stress test or with cardiac imaging, with or without history of exertional angina - $>50\%$ vascular stenosis with imaging of the coronary, carotid, or lower extremity arteries, with or without claudication history - ankle-brachial index <0.9 - $eGFR < 60$ mL/minute/1.73m² - a history of hypertension with documented LV hypertrophy on an ECG or echocardiogram - microalbuminuria or macroalbuminuria; <p>OR</p> <p>If age ≥ 60 years and at least 2 or more of the following risk factors for CV outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - current tobacco use (any form of tobacco) - documented low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ≥ 3.4 mmol/L (130 mg/dL) within the past 6 months - documented high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) <1.0 mmol/L (40 mg/dL) for men and <1.3 mmol/L (50 mg/dL) for women or triglycerides ≥ 2.3 mmol/L (200 mg/dL) within the past 6 months - use of at least 1 blood pressure medication to treat hypertension or untreated systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mm Hg or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 95 mmHg - measured waist-to-hip ratio >1.0 for men and >0.8 for women

Die hier aufgeführten Einschlusskriterien beziehen sich explizit auf die Definition der unterschiedlichen Patientengruppen "Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen" bzw. „kardiovaskulärem Risiko“. Die Bezeichnungen wurden in den Studien unterschiedlich gewählt. Auf generelle Einschlusskriterien (Diabetes mellitus, Alter, HbA1c) wird in der Tabelle nicht eingegangen.

ergänzt durch

Anhang 4.4.3 : GLP-1-RA (systematische Recherche, RCTs)

Nach einer initialen Recherche 2018 erfolgte eine Updaterecherche im Dezember 2019.

Evidenztabelle: SUSTAIN-6

Marso SP. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(19):1834–44.		
PubMed-Link	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27633186	
Design	randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter n=3297	
	Run-in-Phase	keine
	Dauer der Hauptphase	104 weeks
	Endpunktmessungen	quarterly site visits during the trial
	Follow-up	5 weeks (nach Beendigung der Studienmedikation)
Hypothese	noninferiority of semaglutide to placebo with respect to the primary composite outcome, with a margin of 1.8 for the upper boundary of the 95% confidence interval (pooled treatment semaglutide vs. placebo) primary composite outcome: first occurrence of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction or nonfatal stroke Testing for superiority for the primary outcome was not prespecified or adjusted for multiplicity.	
Behandlungsgruppen	0,5mg or 1,0mg semaglutide once-weekly or placebo in addition to standard care Fixed dose-escalation procedure was used, with a starting dose of 0.25 mg for 4 weeks that escalated to 0.5 mg for 4 weeks until the maintenance dose (0.5 mg or 1.0 mg) was reached. It was not permitted to change (reduce or increase) the dose of trial product.	
Adjustierung der Standardtherapie	Im Unterschied zu Exscele Anpassung der Antidiabetika primär durch Studienärzte: All investigators were encouraged to treat all the patients according to local guidelines to achieve the most effective glycemic control, and additional noninvestigational antihyperglycemic medication (nonincretin-based therapy) could be added or adjusted. Therapieintensivierung frühestens 3 Monate nach Studienbeginn: If >7.0%, additional HbA1c measurement after 3m. If HbA1c still >7.0%, treatment should be intensified to achieve target if appropriate (Supplement Table S3)	
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c ≥ 7,0 • Maximal zwei orale Antidiabetika plus Insulin • Alter ≥ 50 Jahre plus KHK, zerebrovaskuläre Erkrankung, pAVK, GFR < 60ml/min oder Herzinsuffizienz NYHA II/III (mindestens 1) • Alter ≥ 60 Jahre plus Hypertonus plus LV-Hypertropie, Mikroalbuminurie, LV-Dysfunktion oder Knöchel-Arm-Index < 0,9 (mindestens 1) 	
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus Typ 1 • DPP-4 Inhibitoren • kurzwirksame Insuline • medulläres Schilddrüsen-Ca/ MEN-2 in Eigen- oder Familienanamnese • Calcitonin-Level > 50ng/IU • Akutes Koronarsyndrom / Apoplex < 90 Tage 	
Baseline-Patientencharakteristika	Frauen 40%, Alter 65 Jahre Dauer DM 14 Jahre, HbA1c 8,7%, BMI 33, Insulin 58% CV-Erkrankung 73 %, chronische Niereninsuffizienz ≥ Stadium 3 28% Z.n. Myokardinfarkt 33%, Herzinsuffizienz 24%	
Analyse	All results were analyzed on an intention-to-treat basis that included the full analysis set (i.e., all patients who underwent randomization according to the planned treatment), with the exception of adverse events leading to premature discontinuation, which were included in the as-treated safety analysis (includes all patients exposed to at least one dose of trial product).	

Marso SP. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(19):1834–44.

Ergebnisse

	Semaglutid gepoolt n=1648	Semaglutid 0,5mg n=826	Semaglutid 1,0mg n=822	Placebo n=1649	HR (95%CI) p-Wert (gepoolt)
Primär: first occurrence of death from CV causes, nonfatal myocardial infarction or nonfatal stroke	108 (6,6%)	-	-	146 (8,9%)	0,74 (0,58-0,95)
Death from CV causes	44 (2,7)			46 (2,8)	0,98 (0,65–1,48)
Nonfatal myocardial infarction	47 (2,9)			64 (3,9)	0,74 (0,51–1,08)
Nonfatal stroke	27 (1,6)			44 (2,7)	0,61 (0,38–0,99)
Sekundär: death from CV causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, revascularization (coronary or peripheral), and hospitalization for unstable angina or heart failure	199 (12,1)			264 (16,0)	0,74 (0,62–0,89)
Death from any cause	62 (3,8)			60 (3,6)	1,05 (0,74-1,50)
Hospitalisation for heart failure	59 (3,6)			54 (3,3)	1,11 (0,77-1,61)
New or worsening nephropathy	62 (3,8)			100 (6,1)	0,64 (0,46-0,88)
Retinopathy complications	50 (3,0%)	-	-	29 (1,8%)	1,76 (1,11-2,78)
Pre-existing retinopathy at baseline	42/50 (84%)			24/29 (82,8%)	
Intermediäre Endpunkte					
HbA1c (104 weeks)	-	7,6% (-1,1%)	7,3% (-1,4%)	8,3% (-0,4%)	-
Gewicht (104 weeks)	-	-3,6kg	-4,9kg	-0,6kg (0,5mg: -0,7kg; 1,0mg: -0,5kg)	-

Marso SP. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(19):1834–44.

Sicherheit

Any adverse events	-	90%	90%	90%	-
Gastrointestinal disorders	-	51%	52%	35%	-
Any adverse event leading to permanent discontinuation of trial regimen	-	11,5%	15,5%	6,7%	-
Severe/ symptomatic hypoglycemia	-	23%	22%	21%	-
Pancreatitis	-	0,7%	0,4%	0,4%	-
Acute cholecystitis	-	0,5%	0	0,7%	-
Medullary thyroid carcinoma	-	0	0	0	-
pancreatic cancer	-	0	0,1%	0,2%	-

Methodische Bewertung
(Biasrisiko: high/ unclear/ low)

Selection bias:

Randomisierung: **low** ; Allocation concealment: **low**

Kommentar: A randomisation session will be carried out by using the IV/WRS (Interactive Voice/Web Response System).

Performance bias:

Verblindung von Teilnehmern, Verblindung von Personal: **unclear**

Kommentar: volume-matched placebo, which maintained blinding within dose

Formal Verblindung durchgeführt, es bleibt jedoch unklar, inwieweit die Verblindung von Studienpersonal und Teilnehmern durch die Adjustierung der Standardtherapie aufgehoben wurde.

Detection bias:

Verblindung der Ergebnisevaluation: **low**

Kommentar: The blinding of the randomised treatments will be maintained until the database has been released for statistical analysis.

Each outcome, except for peripheral revascularization, was adjudicated in a blinded fashion by an external, independent event-adjudication committee. Data on adverse events are based on investigator-reported adverse events (Ausnahme: akute Pankreatitis, Neoplasie).

Erläuterung der NVL Autoren: Dem „independent event adjudication committee“ waren die HbA1c-Werte der Patienten nicht bekannt.

Attrition bias:

Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: **low**

Kommentar: 3232 (98.0%) attended the last follow-up visit at an investigator site, were contacted by telephone, or died during the trial.

Abbruch der Studienmedikation: Rates of premature treatment discontinuation were similar across groups (20% overall)

ITT-Analyse: **low**

Primären EP mit ITT-Population berechnet, Per Protocol-Auswertung im Supplement als Sensitivitätsanalyse berichtet.

Reporting bias:

selektive Ergebnisdarstellung: **unclear**

Kommentar: Informationen für die Beurteilung, ob geringes oder hohes Risiko nicht ausreichend

Marso SP. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(19):1834–44.

	<p>Bezüglich der Effektivitätseffekte nur Angabe der gepoolten Effekte; die gepoolte Analyse war präspezifiziert.</p> <p>Andere Biasursachen: Baseline imbalance: low Gruppen ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring: Novo Nordisk</p>
Kommentar	<p>Einschätzung der NVL-Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Gruppe äußert bezüglich der häufigen Retinopathien die Vermutung eines Gruppeneffektes. Da die Häufigkeit aber nur in dieser Studie so stark ausgeprägt ist, wird sie aus Konsistenzgründen auch nur hier erwähnt. • Der Gewichtsverlust ist klinisch relevant. Hier muss aber beachtet werden, dass Patienten in der Placebogruppe ggf. mehr Insulin erhalten haben und dass dies einen Einfluss auf das Gewicht hat. • Der Effekt auf den primären Endpunkt besteht vor allem aus einem Effekt auf nicht tödliche Schlaganfälle, für den es bisher keine Erklärung gibt. <p>Anmerkung ÄZQ: Der renale Kompositendpunkt enthält im Supplement auch „renal death“, in der Hauptpublikation nicht.</p>

Evidenztabelle: PIONEER-6

Husain M. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 381(9):841–51.

PubMed-Link	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31185157	
Design	Event-driven, randomized, double-blind, placebo-controlled trial Randomization was stratified according to evidence of established cardiovascular disease or chronic kidney disease or the presence of cardiovascular risk factors only. n= 3183	
	Dauer der Hauptphase	Median time in the trial (including follow-up): 15,9 months (range 0,4 to 20,0) approximately 75% of the patients received oral semaglutide or placebo for more than 1 year.
	Endpunktmessungen	Follow-up-appointments every 6-7 weeks in person or by telephone
	Follow-up	final follow-up visits were aligned at 5 weeks after the last trial-wide trial product dose (with the exception of patients who withdrew from the trial).
Hypothese	<p>- primary objective: confirm that treatment with oral semaglutide does not result in an unacceptable increase in cardiovascular risk compared to placebo (rule out 80% excess risk) in subjects with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events.</p> <p>- secondary objectives: compare efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events.</p>	
Endpunkte	<p>- primary composite outcome (MACE): time to first occurrence of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction or nonfatal stroke.</p> <p>- key secondary endpoints: time to first occurrence of</p> <ul style="list-style-type: none"> - expanded composite cardiovascular endpoint: MACE, unstable angina requiring hospitalisation or hospitalisation for heart failure (confirmatory secondary endpoint) - each of the individual components of the expanded composite cardiovascular endpoint - Composite of: all-cause death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke 	
Statistischer Analyseplan	- hierarchical testing: assessment of noninferiority to placebo for the primary outcome (noninferiority margin of 1.8 for the upper boundary of the 95% confidence interval for the hazard ratio). Conditional to confirmation of noninferiority, superiority testing was performed on the primary outcome. Analyses of all other outcomes were not controlled for multiple comparisons and should be interpreted as exploratory.	
Behandlungsgruppen	Once-daily oral semaglutide (target-dose, 14mg) or placebo both in addition to standard-of-care treatment	

Husain M. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 381(9):841–51.			
	<ul style="list-style-type: none"> - dose-escalation schedule to decrease gastrointestinal side effects; - reduction was warranted owing to problems with side effects; investigators were encouraged to consider reescalating the dose once symptoms had resolved 		
Adjustierung der Standardtherapie	Investigators were encouraged to maintain and intensify patients' existing glucose-lowering and cardiovascular medication, in accordance with local and international guidelines, in addition to semaglutide or placebo.		
Einschlusskriterien	<p>patients (type-2-diabetes) at high cardiovascular risk:</p> <ul style="list-style-type: none"> - age of ≥50 years with established cardiovascular or chronic kidney disease, or - age of ≥60 years with cardiovascular risk factors only. <p>Siehe auch Tabelle Einschlusskriterien.</p>		
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • treatment with any GLP-1-RA, DPP-4-Inhibitor or pramlintide within 90days before screening • NYHA class 4 heart failure • Planned coronary-artery, carotid-artery, or peripheral-artery revascularization; myocardial infarction, stroke, or hospitalization for unstable angina or transient ischemic attack within 60 days before screening; • long-term or intermittent hemodialysis or peritoneal dialysis, or • severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate [GFR], <30 ml per minute per 1.73 m² of bodysurface area); and • proliferative retinopathy or maculopathy resulting in active treatment. 		
Baseline-Patientencharakteristika	<p>Mean (SD): age 66 years (7); Female 31,6%, Body weight 90,9 kg (21,2), BMI 32,3 kg/m² (6,5), Type 2 diabetes duration 14,9 years (8,5), HbA1c 8,2% (1,6), eGFR 74 ml/min/1,73m² (21); eGFR ≥60 72,5%, eGFR <60 (26,9%), chronic heart failure NYHA class 2-3: 12,2% Glucose lowering medication (Baseline): Biguanide 77,4%, Insulins 60,6%, SH 32,3%</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥50 years and presence of CV-Disease or CKD: n=2695/3183 (84,7%) - ≥60 years and presence of cv risk factors only: n=488/3183 (15,3%) 		
Analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Full analysis set (FAS): includes all randomised subjects. The statistical evaluation of the FAS will follow the intention-to-treat (ITT) principle and subjects will contribute to the evaluation "as randomised". - Two observation periods: in-trial observation period (from randomization to the final follow-up visit) and on-treatment observation period (subset of in-trial observation period; see protocol, page 177/213). Evaluation of the primary estimand will include all first MACEs collected during the trial as defined by the in-trial observation period (see section 2.2) regardless of adherence to randomised treatment. Protocol page 204/213. 		
Sensitivity analyses	<p>Sensitivity analysis 1: additional covariates (sex, region, baseline age, diabetes duration, smoking history, and baseline renal function)</p> <p>Sensitivity analysis 2: Ascertainment window of 38 days after last date on trial product. This sensitivity analysis will include all first MACEs that are collected in the on-treatment observation period.</p> <p>Sensitivity analysis 3: Ascertainment window of 7 days after last date on trial product. This sensitivity analysis will include all first MACEs that are collected on or after the first date on trial product up to and including the last date on trial product +7 days.</p>		
Ergebnisse			
number/total number (%)	Oral Semaglutid N=1591	Placebo N=1592	HR (95%CI) p-Wert
Primär: first occurrence of death from CV causes, nonfatal myocardial infarction or nonfatal stroke	61/1591 (3,8%)	76/1592 (4,8%)	HR 0,79 (0,57; 1,11), p<0,001 for non-inferiority, p=0,17 for superiority
Expanded composite outcome (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, unstable angina resulting in hospitalization, or heart failure resulting in hospitalization)	83/1591 (5,2%)	100/1592 (6,3%)	HR 0,82 (0,61; 1,10)

Husain M. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 381(9):841–51.			
Death from any cause, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	69/1591 (4,3)	89/1592 (5,6%)	HR 0,77 (0,56; 1,05)
Death from CV causes	15/1591 (0,9%)	30/1592 (1,9%)	HR 0,49 (0,27; 0,92)
Nonfatal myocardial infarction	37/1591 (2,3%)	31/1592 (1,9%)	HR 1,18 (0,73; 1,90)
Nonfatal stroke	12/1591 (0,8%)	16/1591 (1,0%)	HR 0,74 (0,35; 1,57),
Unstable angina resulting in hospitalisation	11/1591 (0,7%)	7/1592 (0,4%)	HR 1,56 (0,60; 4,01)
Heart failure resulting in hospitalization	21/1591 (1,3%)	24/1592 (1,5%)	0,86 (0,48; 1,55)
Death from any cause	23/1591 (1,4%)	45/1592 (2,8%)	HR 0,51 (0,31; 0,84)
Intermediäre Endpunkte			
HbA1c (mean change from baseline to end of trial)	-1,0%	-0,3%	
Gewicht (mean change from baseline to end of trial)	-4,2kg	-0,8kg	
Sicherheit			
	Oral Semaglutid N=1591	Placebo N=1592	
Adverse events (during treatment period), in n (%)			
Acute kidney injury	32 (2,0)	37 (2,3)	
Severe hypoglycemia	23 (1,4)	13 (0,8)	
Acute pancreatitis	1 (0,1)	3 (0,2)	
Serious adverse event (on-treatment period), in n (%)			
Total events	301/1591 (18,9%)	358/1592 (22,5%)	
Cardiac disorders	97/1591 (6,1%)	111/1592 (7,0%)	
Gastrointestinal disorders	24/1591 (1,5%)	22/1592 (1,4%)	
Renal and urinary disorders	25/1591 (1,6%)	32/1592 (2,0%)	
Adverse events leading to discontinuation by system organ class (on-treatment period)			
Total events	184/1591 (11,6%)	104/1592 (6,5%)	
Gastrointestinal disorders	108/1591 (6,8%)	26/1592 (1,6%)	
Nausea	46/1591 (2,9%)	8/1592 (0,5%)	
vomiting	24/1591 (1,5%)	4/1592 (0,3%)	
Diarrhea	22/1592 (1,4%)	6/1592 (0,4%)	

Husain M. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 381(9):841–51.

Renal and urinary disorders	3/1591 (0,2%)	9/1592 (0,6%)	
-----------------------------	---------------	---------------	--

Adverse Events related to diabetic retinopathy

All events	113 (7,1%)	101/1592 (6,3%)	
Diabetic retinopathy	93 (5,8%)	76/1592 (4,8%)	

Completing treatment

Did not complete treatment	N=244 (15,3%)	N=156 (9,8%)	
Wegen adverse events	N=185 (11,6%)	N=104 (6,5%)	

Methodische Bewertung
(Biasrisiko: high/ unclear/ low)

Selection bias:
Randomisierung: **low**; Allocation concealment: **low**
Kommentar:
Only eligible subjects are allowed to be randomised. The investigator must use IV/WRS for randomisation of subjects. IV/WRS will ensure random assignment to the two treatment arms in a 1:1 ratio and ensure even distribution of the two treatment arms within the strata described in section 5.1.

Performance bias:
Verblindung von Teilnehmern, Verblindung von Personal: **unclear**
Kommentar:
Semaglutide and placebo tablets are white to light yellow oval-shaped tablets, embossed with "M8" on one side. All tablets are visually identical, irrespective of strength. Formal Verblindung durchgeführt, es bleibt jedoch unklar, inwieweit die Verblindung von Studienpersonal und Teilnehmern durch die BZ-Messungen und Adjustierung der Standardtherapie aufgehoben wurde (The investigator should instruct and encourage the subject to measure and record fasting SMPG according to individual recommendation from the investigator. Protocol, Seite 38/213).

Detection bias:
Verblindung der Ergebnisevaluation: **low**
Kommentar:
An external event adjudication committee (EAC) will perform ongoing adjudication of predefined cardiovascular events and other selected AEs in an independent blinded manner. (Protocol, page 22/213)

Attrition bias:
Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: **unclear**
Kommentar:
Flussdiagramm vorhanden; In der Behandlungsgruppe (orales Semaglutid) weniger Patienten "completed treatment" als unter Placebo: 1347/87,4% (Semaglutid) versus 1435/90,1% (Placebo).
ITT-Analyse: unclear
The protocol allowed for dose adjustment (3, 7 and 14 mg) and treatment pauses due to unacceptable adverse events during the trial. Given this flexibility, and as is standard for cardiovascular outcomes trials, an intention-to-treat analysis was performed rather than a per-protocol analysis.
Es wurden neben der ITT-Analysen Sensitivitätsanalysen (on-treatment observation periods +38 und +7 days) ausgewertet (Supplement Seite 19/41).

Reporting bias:
selektive Ergebnisdarstellung: **unclear**
Kommentar: Informationen für die Beurteilung, ob geringes oder hohes Risiko nicht ausreichend (gepoolte Darstellung der Effektivitätspunkte, keine Analyse nach Dosis).

Andere Biasursachen:

Husain M. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 381(9):841–51.

	Baseline imbalance: Gruppen ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring: The sponsor (Novo Nordisk) designed the trial and was responsible for the trial conduct, data collection, and data analysis.
Kommentar	Protokolländerungen, z. B. <ul style="list-style-type: none"> - Additional eye examination and additional data collection for events of diabetic retinopathy or related complications - Additional exclusion criterion related to diabetic retinopathy - Hierarchische Testung wurde geändert (Based on the findings in SUSTAIN 6, where subcutaneous (s.c.) administration of semaglutide showed a significant hazard ratio of s.c. semaglutide vs. placebo in the analysis of the same primary endpoint as in this trial, it has been decided to add a superiority test in the testing hierarchy in PIONEER 6.

HR: hazard ratio, CI: confidence intervall, SD standard deviation, CKD: chronic kidney disease, cv: cardiovascular, On-treatment period: The first date of trial product administration up to and including the first date of (i) last date on trial product +38 days, or (ii) the end date for the in-trial observation period (from randomization to the final follow-up visit).

Evidenztabelle: LEADER

Marso SP. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4):311–22.

PubMed-Link	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295427	
Design	randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter n=9340 Stratifizierung nach GFR < 30ml/min bzw. > 30ml/min	
	Dauer der Run-in-Phase	2 Wochen: open-label treatment with placebo (0.6 mg/day) Subjects who have demonstrated at least ≥ 50% adherence to injection regimen will be randomized.
	Dauer der Hauptphase	event-getriggert plus minimale Dauer von 42 Monaten für jeden Studienteilnehmer
	Endpunktmessungen	Monat 1, 3, and 6, anschließend alle 6 Monate
	Follow-up	3,8 Jahre (safety-follow up 30 Tage)
Hypothese	noninferiority of liraglutide to placebo with respect to the primary composite outcome, with a margin of 1.30 for the upper boundary of the 95% confidence interval primary composite outcome: first occurrence of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction or nonfatal stroke hierarchical testing: first testing for noninferiority and subsequently for superiority (Berechnung der Fallzahl stützt sich auf Nachweis der Nicht-Unterlegenheit, siehe Protokoll S.78)	
Behandlungsgruppen	1.8 mg (or the maximum tolerated dose, introduced at a dose of 0.6 mg/day) of liraglutide or matching placebo once daily as a subcutaneous injection in addition to standard care median daily dose of liraglutide was 1.78 mg (interquartile range, 1.54 to 1.79)	
Adjustierung der Standardtherapie	For patients who did not meet the recommended target for glycemic control (glycated hemoglobin level ≤7% or individualized target at the investigator’s discretion) after randomization, the addition of any antihyperglycemic agents except for GLP-1-receptor agonists, DPP-4 inhibitors, or pramlintide was permitted. Therapieintensivierung frühestens 3 Monate nach Studienbeginn: If >7.0%, additional HbA1c measurement after 3m. If HbA1c still >7.0%, treatment should be intensified to achieve target if appropriate (Supplement Table S1) Im Unterschied zu Exscele Anpassung der Antidiabetika primär durch Studienärzte: The Investigator will assume responsibility for the management of glycaemic control of the trial subjects. (Protocol S.30)	

Marso SP. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4):311–22.

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c \geq 7,0 • Alter \geq 50 Jahre plus KHK, cerebrovaskuläre Erkrankung, pAVK, GFR < 60ml/min oder Herzinsuffizienz NYHA II/III (mindestens 1) • Alter \geq 60 Jahre plus Hypertonus, Mikroalbuminurie, LV-Hypertropie, LV-Dysfunktion oder Knöchel-Arm-Index < 0,9 (mindestens 1) 	
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus Typ 1 • DPP-4 Inhibitoren • kurzwirksame Insuline • medulläres Schilddrüsen-Ca/ MEN-2 in Eigen- oder Familienanamnese • Calcitonin-Level > 40ng/IU • Akutes Koronarsyndrom / Apoplex < 14 Tage 	
Baseline-Patientencharakteristika	Frauen 36%, Alter 64 Jahre BMI 33, Dauer DM 13 Jahre, HbA1c 8,7%, Insulin 44%, 12% ohne Antidiabetika CV-Erkrankung 81,3%, chronische Niereninsuffizienz \geq Stadium 3 25% Z.n. Myokardinfarkt 31 %, Herzinsuffizienz 18%	
Analyse	The Full Analysis Set	All the patients who underwent randomization were included in the primary and exploratory analyses.
	Treated Set	sensitivity analyses (Fig. S3, Supplementary Appendix)
	On-treatment set	sensitivity analyses (Fig. S3, Supplementary Appendix)

Ergebnisse

		Liraglutid (n= 4668)	Placebo (n= 4672)	HR (95%CI)
Primärer Endpunkt	Death from CV causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	608 (13,0%)	694 (14,9%)	0,87 (0,78-0,97)
	Death from CV causes	219 (4.7%)	278 (6.0)	0.78 (0.66; 0.93)
	Nonfatal Myocardial infarction	281 (6.0)	317 (6.8)	0.88 (0.75; 1.03)
	Nonfatal Stroke	159 (3.4)	177 (3.8)	0.89 (0.72; 1.11)
Sekundäre Endpunkt	death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, coronary revascularization, or hospitalization for unstable angina pectoris or heart failure	948 (20.3)	1062 (22.7)	0.88 (0.81–0.96)
	Death from any cause	381 (8,2%)	447 (9,6%)	0,85 (0,74-0,97)
	Hospitalisation for heart failure	218 (4.7)	248 (5.3)	0.87 (0.73-1.05)
	Microvascular event (retinopathy, nephropathy)	355 (7,6%)	416 (8,9%)	0,84 (0,73-0,97)
	Renaler Endpunkt (new onset of macroalbuminuria or doubling of the serum	268 (5.7)	337 (7.2)	0.78 (0.67-0.92)

Marso SP. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4):311–22.

	creatinine level and eGFR of ≤ 45 ml/min, need for continuous renal-replacement therapy, or death from renal disease)				
Intermediäre Endpunkte	HbA1c (36 Monate)	Mean -0,40% (95% KI -0,45; -0,34) (im 1. Jahr ca. 1%, siehe Supplement S.56)			
	Gewichtsverlust (36 Monate)	Mean 2,3kg (95% KI 2,5; 2,0)			
Sicherheit	Any adverse events	2909 (62,3%)	2839 (60,8%)	P=0,12	
	Confirmed hypoglycaemia	2039 (43,7%)	2130 (45,6%)	P=0,06	
	Severe hypoglycemia	114 (2,4%)	153 (3,3%)	P=0,02	
	Acute cholecystitis	36 (0,8%)	21 (0,4%)	P=0,046	
	Acute gallstone disease	145 (3,1%)	90 (1,9%)	<0,001	
	Adverse events leading to permanent discontinuation of trial regimen				
	Any adverse event leading to permanent discontinuation of trial regimen	444 (9,5%)	339 (7,3%)	P<0,001	
	Nausea	77 (1,6%)	18 (0,4%)	<0,001	
	Vomiting	31 (0,7%)	2 (<0,1)	<0,001	
	Diarrhea	27 (0,6%)	5 (0,1%)	<0,001	
	Pancreatitis or neoplasm				
	Acute pancreatitis	18 (0,4%)	23 (0,5%)	P=0,44	
	Medullary thyroid carcinoma	0	1	P=0,32	
	pancreatic cancer	13 (0,3%)	5 (0,1%)	2,59 (0,92; 7,27)	
Total neoplasm	470 (10,1%)	419 (9,0%)	1,12 (0,98; 1,28)		
Methodische Bewertung (Biasrisiko: high/ unclear/ low)	Selection bias: Randomisierung: low; Allocation concealment: low Kommentar: Interactive Voice/Web Response System (IV/WRS). The subject will keep the same subject number as allocated at the screening visit. The IV/WRS will allocate the dispensing unit numbers (DUN) of trial product to be dispensed to the subject.				
	Performance bias: Verblindung von Teilnehmern; Verblindung von Personal: unclear Kommentar: placebo and active drug are visually identical. Formal Verblindung eingehalten. Es bleibt unklar, inwieweit die Verblindung der Teilnehmer und des Studienpersonals durch die Adjustierung der Standardtherapie aufgehoben wurde				
	Detection bias: Verblindung der Ergebnisevaluation: low Kommentar: blinding of the randomised treatments will be maintained until the database has been released for statistical analyses				

Marso SP. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4):311–22.

	<p>all outcomes were adjudicated in a blinded fashion by an external, independent event-adjudication committee, Erläuterung der NVL Autoren: Dem „independent event adjudication committee“ waren die HbA1c-Werte der Patienten nicht bekannt (All specific safety areas will be subject to ongoing monitoring of un-blinded data by an independent DMC)</p> <p>Attrition bias: Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low Kommentar: The vital status was known in 99.7% of the patients. A total of 96.8% of the patients completed a final visit, died, or had a primary outcome. ITT-Analyse: low Kommentar: ITT durchgeführt, zusätzlich Per-Protocol-Population als Sensitivitätsanalyse berechnet.</p> <p>Reporting bias: selektive Ergebnisdarstellung: unclear Kommentar: Informationen für die Beurteilung, ob geringes oder hohes Risiko nicht ausreichend Drop-out ausgeglichen, aber keine Angabe der Abbruchrate der Studienmedikation (lediglich folgende Angabe: The mean percentage of time that patients received the trial regimen was 84% for liraglutide and 83% for placebo)</p> <p>Andere Biasursachen: baseline-imbalance: low Baseline-Charakteristika ausgeglichen (siehe Supplement S.61), Interessenkonflikte/ Sponsoring: Novo Nordisk</p>
Kommentar	<p>Einschätzung der NVL-Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Einschlusskriterien bei dieser Studie sind besonders komplex und die Subgruppenauswertungen können nur hypothesengenerierend verwendet werden. <p>IQWiG: Bei der Erhebung der SAEs wurden auch Folgekomplikationen der Erkrankung (wie Herzerkrankungen) miterfasst, für die sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid zeigte. Es liegen keine um diese Ereignisse bereinigten Daten vor.</p>

ergänzt durch L

Subgruppenanalysen: LEADER

RefID	Zitat	Jahr	Thema	Inhalte
28671	<p>Mann JF. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377(9):839–48.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28854085</p>	2017	präspezifizierte Subgruppenanalyse	<p>LEADER</p> <p>Fragestellung the long-term effects of liraglutide on renal outcomes</p> <p>Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> - prespecified secondary renal outcomes of LEADER (liraglutide vs. placebo) - Komposit-Endpunkt: new-onset persistent macroalbuminuria, persistent doubling of the serum creatinine level, end-stage renal disease, or death due to renal disease. - time-to-event analyses with an intention-to-treat approach. - Changes in estimated glomerular filtration rate and albuminuria analyzed - renal outcomes were adjudicated by an independent committee of experts who were unaware of the trial-group assignments <p>Methodische Limitationen</p> <ul style="list-style-type: none"> - not powered for renal outcomes, - post hoc-calculation: the trial had 85% power to detect a risk of the composite renal outcome that was 22% lower in the liraglutide group than in the placebo group - nominal alpha level of 0.05 without correction for multiple hypothesis testing <p>Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9340 patients underwent randomization, - median follow-up: 3.84 years. - composite renal outcome: liraglutide vs. placebo (268/4668 [5,7%] vs. 337/4672 [7,2%]; HR 0.78; 95%KI 0.67; 0.92). - driven by new onset of persistent macroalbuminuria, liraglutide group vs.placebo group: 161 vs. 215; HR, 0.74; 95%KI 0.60; 0.91) <p>Subgruppenanalyse nach Nierenfunktion (Baseline) für renalen Kompositendpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients with microalbuminuria or macroalbuminuria: liraglutide vs. placebo (230/1684 [13.7%] vs. 283/1738 [16.3%]; HR, 0.81; 95% CI, 0.68 to 0.96). - patients with an estimated GFR < 60 ml/ min/1.73 m2: 146/1116 (13.1%) in liraglutide and in 156/1042 (15.0%) in placebo (HR 0.84; 95% CI, 0.67 to 1.05) - patients with both an estimated GFR < 60 ml/min/1.73 m2 and microalbuminuria or macroalbuminuria: in 131/ 583 (22.5%) in liraglutide vs. 141/547 (25.8%) in placebo (HR 0.81; 95% CI, 0.64 to 1.03) <p>Weitere renale Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - decrease in the estimated GFR at 36 months: 7.44 ml/minute/ 1.73 m2 in liraglutide vs. 7.82 ml/minute/1.73m2 in placebo - estimated increase in the urinary albumin-to-creatinine ratio at 36 months: 1.8 mg of albumin/gram of creatinine in liraglutide vs. 6.3 mg of albumin/ gram of creatinine in placebo <p>>> auch stratifiziert nach Baseline eGfR (S.844 2. Absatz)</p> <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> - new-onset microalbuminuria: liraglutide vs. placebo: 2293 [49.1%] vs. 2498 [53.5%]

RefID	Zitat	Jahr	Thema	Inhalte
				<ul style="list-style-type: none"> - renal adverse events: liraglutide vs. placebo: 15.1 vs. 16.5 events per 1000 patient-years - rate of acute kidney injury: 7.1 vs. 6.2 events per 1000 patient-years, respectively
28674	<p>Steinberg WM. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial. <i>Diabetes Care</i> 2017; 40(7):966–72.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28476871</p>	2017		<p>LEADER Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> - evaluate serum amylase and lipase levels and the rate of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk randomized to liraglutide or placebo and observed for 3.5-5.0 years. <p>Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> - in LEADER: Patients with a history of pancreatitis were not excluded - Fasting serum lipase and amylase were monitored - Acute pancreatitis was adjudicated in a blinded manner - Pancreatitis predefined by the trial protocol as medical event of special interest - Definition akute Pankreatitis: ≥ Kriterien von: 1) severe acute upper abdominal pain, 2) amylase and/or lipase threefold or more above the ULN (≥3x ULN), and 3) characteristic findings on imaging (ultrasound, CT or MRI) of the pancreas - Correction for multiple comparisons in the analyses of baseline characteristics was performed using the Bonferroni method <p>Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> - at 36 months liraglutide was associated with an estimated relative 28.0% increase in lipase (mean lipase changed from 40.0 units/L to 55.2 units/L) - estimated 7.0% increase in amylase was seen with an observed amylase change from 59.4 units/L to 70.9 units/L for liraglutide. - Levels were increased at 6 months and then remained stable. - patients with acute pancreatitis confirmed by adjudication during the study,: 18 (0.4% [1.1 events/1,000 patient-years of observation] [PYO]) liraglutide-treated vs 23 (0.5% [1.7 events/1,000 PYO]) placebo. - Most acute pancreatitis cases occurred ≥12 months after randomization. - Liraglutide-treated patients with prior history of pancreatitis (n = 147) were not more likely to develop acute pancreatitis than similar patients in the placebo group (n = 120). - Elevations of amylase and lipase levels did not predict future risk of acute pancreatitis (positive predictive value <1.0%) in patients treated with liraglutide
28665	<p>Marso SP. Myocardial Infarction Subtypes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and the Effect of Liraglutide Therapy (from the LEADER Trial). <i>Am J Cardiol</i> 2018.</p>	2018	Characterization of MIs occurring in LEADER	<p>Objective: This post hoc analysis characterized MIs (first and recurrent) occurring in LEADER, by treatment arm and regarding incidence, outcome, subtype, and troponin levels.</p> <p>Methods: LEADER Trial</p> <p>Results: A total of 780 MIs (first and recurrent) were reported, with fewer in the liraglutide-treatment group than in the placebo-treatment group (359 vs 421, p = 0.022). Numerically fewer MIs were associated with CV death with liraglutide than with placebo (17 vs 28 fatal MIs, p = 0.28). Symptomatic MIs in both arms were mainly non-ST-segment elevation MI (555/641) and spontaneous MI (518/641). Numerically greater proportions of symptomatic MIs were associated with troponin levels ≤5x or ≤10x the upper reference limit with liraglutide versus placebo (p = 0.16 and p = 0.42, respectively). At baseline, more liraglutide-treated patients than placebo-treated patients with MI during the trial had a history of coronary artery bypass graft (p = 0.008), and fewer had peripheral arterial disease in the lower extremities (p = 0.005) and >50% stenosis of the coronary artery, the carotid artery, or other arteries (p = 0.044).</p>

Evidenztabelle: EXSCEL

Holman RR. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377(13):1228–39.		
PubMed-Link	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28910237	
Design	randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter n=14752 Stratifizierung nach CV-Erkrankung (Ziel: 70% CV-Erkrankung)	
	Run-in-Phase	keine
	Dauer der Hauptphase	Event-getriggert
	Endpunktmessungen	Nach 1 Woche, nach 2 Monaten, nach 6 Monaten, alle 6 Monate bis Studienende
	Follow-up	3,2 Jahre (IQR 2,2-4,4)
Hypothese	<p>Superiority of exenatide to placebo with respect to the primary composite outcome, with the participants analyzed according to their allocated treatment (intention to treat)</p> <p>primary composite outcome: first occurrence of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke</p> <p>hierarchisches Testen in der folgenden Reihenfolge:</p> <p>noninferiority for the primary composite outcome, superiority for the primary composite outcome, superiority for all-cause mortality, superiority for each component of the cardiovascular composite (margin: HR 1,3)</p> <p>Die Berechnung der Fallzahl stützte sich u.a. auf eine Abbruchrate der Studienmedikation von 5% pro Jahr. (siehe Protokoll S.27)</p>	
Behandlungsgruppen	Exenatid 2mg 1x wöchentlich vs Placebo plus usual care	
Adjustierung der Standardtherapie	In order to minimize potential confounding effects of differential glycemic levels on trial outcomes, the use of open-label glucose-lowering agents (including DPP-4 inhibitors but not including GLP-1 receptor agonists) was encouraged to promote glycemic equipose between the two trial groups and to help patients reach clinically appropriate glycated hemoglobin targets. (zusätzliche Medikation siehe Supplement, Table S5, S.46)	
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c 6,5-10,0% • Maximal 3 orale Antidiabetika oder Insulin plus maximal 2 orale Antidiabetika 	
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus Typ 1 • 2 oder mehr schwere Hypoglykämien < 12 Monate • GFR < 30ml/min • medulläres Schilddrüsen-Ca/ MEN-2 in Eigen- oder Familienanamnese • Calcitonin-Level > 40ng/IU • Z.n. Pankreatitis 	
Baseline-Patientencharakteristika	<p>Frauen 38%, Alter 62 (< 65 Jahre 60%)</p> <p>BMI 32, Dauer DM 12 Jahre, HbA1c 8%, Insulin 46%</p> <p>CV-Erkrankung (KHK, Z.n. ischämischem Apoplex, Carotisstenose, pAVK) 73%</p> <p>KHK 53%, Herzinsuffizienz 16%</p>	
Analyse	Intent-to-treat population	All patients who underwent randomization
	Per-protocol population	All randomized patients who received at least one dose of the trial regimen and had no major protocol violations
	Safety population	All patients who underwent randomization and received at least one dose of exenatide or placebo
Ergebnisse		

Holman RR. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377(13):1228–39.

Primärer Endpunkt		Exenatid (n= 7356)	Placebo (n= 7396)	HR (95%CI)
	Death from CV causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke: ITT	839 (11.4%)	905 (12.2%)	0,91 (0,83-1,00),
	Primärer EP: Per-Protocol-Analyse	591/7263 (8,1%)	605/7320 (8,3%)	0,95 (0,85; 1,07)
	Death from CV causes	Suppl: 229 (3.1)	258 (3.5)	0.88 (0.73; 1.05)
	Nonfatal myocardial infarction	455 (6.2)	470 (6.4)	0.95 (0.84; 1.09)
	Nonfatal stroke	155 (2.1)	177 (2.4)	0.86 (0.70, 1.07)
Sekundärer Endpunkt	Death from any cause	507 (6,9%)	584 (7,9%)	0,86 (0,77-0,97) not considered to be statistically significant on the basis of the hierarchical testing plan
	Hospitalisation for heart failure	219 (3.0%)	231 (3.1%)	0.94 (0.78; 1.13)
Intermediäre Endpunkte	HbA1c (6 Monate)	Least-squares mean difference: -0,53% (siehe Figure 1A)		-0,57; -0.50, p<0,001
	Gewicht	Least-squares mean difference: -1,27kg		-1,40 ; -1,13; p<0,001
Sicherheit		Exenatid (n=7344)	Placebo (n= 7372)	
	Any serious adverse events	1234 (16,8%)	1222 (16,6%)	Nicht signifikant
	Severe adverse event that resulted in permanent discontinuation of trial regimen	108 (1,5%)	104 (1,4%)	
	Any adverse event leading to permanent discontinuation of trial regimen	Keine Informationen (siehe Protokoll). Reasons for Premature Permanent Discontinuation of Study Drug (Supplement S2): gastrointestinale UAW 4,5% vs 1,5%, lokale Injektionsreaktionen 3,4% vs 1,8%		
	Severe hypoglycemia Patients with event – no (%)	247 (3,4%)	219 (3,0%)	Nicht signifikant
	Pancreatitis	26 (0,4%)	22 (0,3%)	Nicht signifikant
	Medullary thyroid carcinoma	2 (<0,1%)	1 (<0,1%)	Nicht signifikant
Post-randomization Diabetes complications				
		Exenatide (n=7356)	Placebo (n=7396)	
	Amputation (non-traumatic)	128/7344 (1,7%)	127/7389 (1,7%)	

Holman RR. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377(13):1228–39.

	Retinopathy	214/7344 (2,9%)	238/7389 (3,2%)
Methodische Bewertung (Biasrisiko: high/ unclear/ low)	Selection bias: Randomisierung: low; Allocation concealment: low Kommentar: interactive voice-response system assigned patients on the basis of computer generated block randomization within each site		
	Performance bias: Verblindung von Teilnehmern und Personal: unclear Kommentar: The sponsor, the study-site personnel, and the subjects will be blinded to treatment allocation formal Verblindung durchgeführt, es bleibt jedoch unklar inwieweit die Adjustierung der Standardtherapie zur Entblindung von Studienpersonal und Teilnehmern geführt hat.		
	Detection bias: Verblindung der Ergebnisevaluation: low Kommentar: The study database will only be locked and unblinded once medical/scientific review has been performed, protocol violations have been identified and the data have been declared final and complete Erläuterung der NVL Autoren: Dem „independent event adjudication committee“ waren die HbA1c-Werte der Patienten nicht bekannt		
	Attrition bias: fehlende Daten: unclear Kommentar: A total of 14,187 patients (96.2%) completed the trial, and vital status was obtained for 98.8% of the patients. Abbruch der Studienmedikation: in beiden Gruppen sehr hoch, aber ausgeglichen A major limitation of our trial was the rate of premature discontinuation of the trial regimen (Exenatide 43% vs Placebo 45%), which was driven primarily by patient decision (30% vs 32%). We speculate that probable factors for discontinuation were the complexity of the first-generation injection device that was used and the fact that our trial had no run-in period. ITT: low Kommentar: ITT-Analyse für primären EP durchgeführt. Zusätzlich ist Sensitivitätsanalyse in Per-Protocol-Population erfolgt		
	Reporting bias: selektive Ergebnisdarstellung: unclear Informationen für die Beurteilung, ob geringes oder hohes Risiko nicht ausreichend		
	Andere Biasursachen: unclear Baseline-Charakteristika ausgeglichen (siehe Supplement S.31f.), Interessenkonflikte/ Sponsoring: Amylin Pharmaceuticals (AstraZeneca)		
Kommentar	Einschätzung der NVL-Autoren: <ul style="list-style-type: none"> • Der sekundäre Endpunkt Mortalität ist nominal signifikant, kann aber nicht als belegt herangezogen werden, da der primäre Endpunkt nicht signifikant war (hierarchischal testing). • In der Studie zeigen sich sehr hohe Abbruchraten. Für die bessere Einschätzung des Verzerrungsrisikos werden die Ergebnisse der Intent-to-treat-Population mit denen der Per-protocol-Population verglichen. 		

Evidenztabelle: Harmony Outcomes

Hernandez AF. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.

PubMed-Link	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30291013 .
Design	randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter n= 9463

Hernandez AF. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.

	event-driven: estimated that approximately 9400 would need to be enrolled to observe 611 primary end-point events, estimated duration between 3 and 5 years.								
	<table border="1"> <tr> <td>Run-in-Phase</td> <td>keine</td> </tr> <tr> <td>Dauer der Hauptphase</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Projected: at least 611 adjudicated MACE events with a median duration of subject follow-up of at least 1.5 years. Median duration of follow-up: 1.6 years (IQR 1.3–2.0; maximum 2.6) for the primary outcome. </td> </tr> <tr> <td>Endpunktmessungen</td> <td>Phone-call 4-6 weeks post randomization Clinical visit every 4 months final inperson visit for each patient once target is reached</td> </tr> <tr> <td>Follow-up</td> <td>Phone call 5 ±1 week after last study visit</td> </tr> </table>	Run-in-Phase	keine	Dauer der Hauptphase	<ul style="list-style-type: none"> Projected: at least 611 adjudicated MACE events with a median duration of subject follow-up of at least 1.5 years. Median duration of follow-up: 1.6 years (IQR 1.3–2.0; maximum 2.6) for the primary outcome. 	Endpunktmessungen	Phone-call 4-6 weeks post randomization Clinical visit every 4 months final inperson visit for each patient once target is reached	Follow-up	Phone call 5 ±1 week after last study visit
Run-in-Phase	keine								
Dauer der Hauptphase	<ul style="list-style-type: none"> Projected: at least 611 adjudicated MACE events with a median duration of subject follow-up of at least 1.5 years. Median duration of follow-up: 1.6 years (IQR 1.3–2.0; maximum 2.6) for the primary outcome. 								
Endpunktmessungen	Phone-call 4-6 weeks post randomization Clinical visit every 4 months final inperson visit for each patient once target is reached								
Follow-up	Phone call 5 ±1 week after last study visit								
Hypothese	<p>Non-inferiority for albiglutide to a matched volume of placebo once a week for the primary outcome.</p> <p>Hierarchical testing: first testing for non-inferiority and subsequently for superiority, if the prespecified criterion for non-inferiority (upper boundary of the 95%-CI for HR < 1.3) was met.</p> <p>The primary analysis is an Intent-to-Treat (ITT) analysis of the time to the first occurrence of MACE using Cox's Proportional Hazard regression.</p>								
Behandlungsgruppen	albiglutide (30–50 mg, based on glycaemic response and tolerability, starting dose 30mg) or a matched volume of placebo once a week added to standard therapy.								
Therapieanpassung	<p>After at least 5 weeks: to improve glycaemic control, first increase the dose of investigational product before altering the doses of or adding other glucose-lowering medication.</p> <p>The usual care provider will manage the subjects according to standard of care. See Protocol 5.6.1 (Page 37/451)</p>								
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> Men and women, ≥ 40 years, DM 2 established disease of the <ul style="list-style-type: none"> coronary arterial circulation (myocardial infarction, at least 50% stenosis in one coronary artery or more, or previous coronary revascularisation), cerebrovascular arterial circulation (ischaemic stroke, at least 50% carotid artery stenosis, or a previous carotid vascular procedure), or peripheral arterial circulation (intermittent claudication and an ABI <0.9, non-traumatic amputation, or a previous peripheral vascular procedure) HbA1c > 7.0% 								
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> eGFR <30ml/min/1.73m² (MDRD) or renal replacement therapy use of GLP-1 receptor agonist at screening severe gastroparesis requiring therapy within 6 months prior to screening. History of or risk of developing pancreatitis Personal or family history of medullary carcinoma of the thyroid or subject with MEN-2. Personal history of pancreatic neuroendocrine tumours. 								
Baseline characteristics	mean age 64.1 years, 31% women, mean duration of diabetes 14.1 years, mean eGFR 79 mL/min per 1.73 m ² , mean HbA1c 8.7% (SD 1.5), history of CAD 71%, PAD 25%, cerebrovascular disease 25%, history of heart failure 20%								
Multiples Testen	No adjustment for multiplicity was prespecified for the secondary and other endpoints and only 95% CIs and nominal p values are provided. (Article 1522)								
Analyse	<p>The Full Analysis Set : ITT</p> <ul style="list-style-type: none"> For safety analyses: all randomized patients who received at least one dose of albiglutide or placebo. Weitere Analysesets definiert aber nicht angewandt 								
Ergebnisse									
Behandlungsgruppe	Albiglutide (n=4731) Placebo HR (95%CI)								

Hernandez AF. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.

Number (%)		(n=4732)		
Primärer EP (first occurrence of CV death, nonfatal MI or nonfatal stroke)	338 (7)	428 (9)	0,78 (0.68; 0.90)	
Components of primary outcome				
Death from CV causes	102	109	-	
Non-fatal MI	160	228	-	
Non-fatal stroke	76	91	-	
Secondary outcomes				
Expanded composite outcome (CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, or urgent coronary revascularization for unstable angina)	373 (8)	468 (10)	0.78 (0.69; 0.90)	
Death from cardiovascular causes	122 (3% ⁹)	130 (3%)	0,93 (0,73; 1,19)	
Fatal or non-fatal MI	181 (4%)	240 (5%)	0,75 (0,61; 0,90)	
Fatal or non-fatal stroke	94 (2%)	108 (2%)	0,86 (0,66; 1,14)	
Composite of death from cardiovascular causes or hospital admission for heart failure	188 (4)	218 (5)	0.85 (0.70; 1.04)	
Death from any cause	196 (4)	205 (4)	0.95 (0.79; 1.16)	
Intermediäre Endpunkte	Vergleichsgruppe	Albiglutide	95%CI	
	Mean HbA1c difference (albiglutide minus placebo)			
	- at 8 months	-0.63%	(-0.69; -0.58)	
	- at 16 month	-0.52%	(-0.58; -0.45)	
	Mean Body weight difference (albiglutide minus placebo)			
	- at 8 month	-0.66kg	(-0.83; -0.49)	
- at 16 month	-0.83kg	(-1.06; -0.6)		
Sicherheit	Behandlungsgruppe Number (%)	Albiglutide (n=4717)	Placebo (n=4715)	
	Any adverse events leading to discontinuation	409 (9)	307 (6)	
	Severe hypoglycaemia	31 (1)	55 (1)	0,56 (0,36; 0,87)
	Acute Pancreatitis	10 (<1)	7 (<1)	1,43 (0,54; 3,75)
	Pancreatic cancer	6 (<1)	5 (<1)	1,20 (0,37; 3,93)
	Thyroid cancer	0 (0)	0 (0)	-
	Injection-site reaction	86 (2)	29 (1)	2,96 (1,95; 4,51)
	Renal impairment	279 (6)	319 (7)	0,87 (0,75; 1,02)
Methodische Bewertung	Selection bias: Randomisierung: low; Allocation concealment: low Kommentar:			

Hernandez AF. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.

(Biasrisiko: high/ unclear/ low)	<ul style="list-style-type: none"> - according to a sequestered, fixed, computer-generated randomisation code that used balanced permuted blocks of treatment group allocations, without stratification. - Randomised treatment assignment will be done via the Interactive Voice Response System (IVRS), and randomisation will be implemented based on a sequestered fixed randomisation schedule. Protocol 35/451
	<p>Performance bias: Verblindung von Teilnehmern und Personal: unclear Kommentar: All investigators and patients involved in the trial were masked to treatment group. (Article 1521) Formal durchgeführt. Es bleibt unklar, inwieweit die Adjustierung der Standardtherapie zur Entblindung der Teilnehmer oder des Studienpersonals geführt hat.</p>
	<p>Detection bias: Verblindung der Ergebnisevaluation: low Kommentar: independent clinical events classification committee, separate expert committee evaluated suspected cases of pancreatitis.</p>
	<p>Attrition bias: Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low Kommentar: Flussdiagramm vorhanden, Verteilung fehlender Daten ausgeglichen. ITT-Analyse: high Kommentar: keine PP-Analyse, kein Vergleich der Ergebnisse zwischen ITT und PP.</p>
	<p>Reporting bias: selektive Ergebnisdarstellung: unclear Kommentar: Informationen für die Beurteilung, ob geringes oder hohes Risiko nicht ausreichend</p>
	<p>Andere Biasursachen: Baseline imbalance: low Kommentar: The demographic and clinical characteristics of the patients were similar between the two groups (table 1). Interessenkonflikte/ Sponsoring: GlaxoSmithKline</p>
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> - Protokolländerungen: Anpassung der Hypothese/Endpunkte: Die Überlegenheit von Albiglutide war zunächst als ein sekundärer Endpunkt und nicht in der hierarchischen Testung vorgesehen; expanded composite outcome: Änderung von hospitalisation zu revascularisation because of unstable angina (42/451). - removal of multiplicity testing strategy for selected secondary endpoints.

Evidenztabelle: ELIXA

Pfeffer MA. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373(23):2247–57.

PubMed-Link	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26630143	
Design	randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter n=6068 event-driven: estimated that 6000 would need to be enrolled to observe 844 primary end-point events	
	Run-in-Phase	1 week: injections of unblinded placebo
	Hauptphase	Initial 2 week titration period median follow-up 25 months
	Endpunktmessungen	<ul style="list-style-type: none"> - on-site visits: Week -1, 0, 2, 6, 12, 24, 36, 48, 60, then every 16 weeks until week 156, then every 20 weeks, - Safety phone calls: week 1, 18 and between the next on-site visits - Interim analysis after 144 adjudicated primary events - final inperson visit for each patient based on the adjudication of the required total of 844 primary end point events
	Follow-up	3 days (+1) for patients still on study treatment at end of study.

Pfeffer MA. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373(23):2247–57.

Hypothese	<ul style="list-style-type: none"> • non-inferiority to confirm acceptable cardiovascular safety if the UB of the 2-sided 95% CI is less than 1.3; • superiority of lixisenatide over placebo will be claimed if the UB of the 2-sided 95% CI of hazard ratio is less than 1. (Protocol 148/362)
Behandlungsgruppen	<ul style="list-style-type: none"> • Lixisenatide: 10 µg per day for 2 weeks, then increased, at the investigator's discretion, to a maximum dose of 20 µg of lixisenatide per day plus usual care • Volume matched placebo plus usual care
Anpassung der Standardtherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Adjust background antidiabetic treatment. • If dose of lixisenatide (or its placebo) is 10 µg or 15 µg, increase lixisenatide (or its placebo) dose up to 20 µg (if tolerance allows). • Prescribe additional antidiabetic medication according to its labelling (no other GLP-1 receptor agonist or DPP-IV inhibitor).
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • DM 2 • spontaneous, acute coronary event within 180 days before screening (> 15 days after PCI and > 45 days after CABG)
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • <30 years • Type 1 DM or history of ketoacidosis within 6 months prior to screening. • HbA1c <5.5% or >11% • Use of incretin-based agents (eg, GLP-1 agonists or DPP-4 inhibitors) other than the study drug. • CABG surgery following the qualifying ACS event or PCI within 15 days prior to screening. • planned revascularization procedure (PCI or CABG) or coronary angiogram within 90 days after screening. • History of unexplained pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatectomy, stomach/gastric surgery, inflammatory bowel disease • personal or family history of medullary thyroid cancer (MTC), or genetic conditions that predisposes to MTC (eg, multiple endocrine neoplasia syndromes). • Clinically relevant history of gastrointestinal disease associated with prolonged nausea and vomiting, including (but not limited to): gastroparesis, and unstable (i.e., worsening) and not controlled (i.e., prolonged nausea and vomiting) gastroesophageal reflux disease requiring medical treatment, within 6 months prior to screening. • eGFR < 30 ml/min/1.73 m²
Analyse	<p>The primary analysis population will be the intent-to-treat (ITT) population that includes all randomized patients.</p> <p>Safety end points were assessed in patients who underwent randomization and received at least one dose of lixisenatide or placebo.</p>
Statistik/ Multiples Testen	<p>The alpha-spending to control the overall type I error at the onesided $\alpha=0.025$ for assessing the 1.8 criterion at the two interim analyses is as follows: spend one-sided $\alpha=0.02$ at the first interim analysis and one-sided $\alpha=0.005$ at the second interim analysis.</p> <p>There is no need to split the alpha level between the non-inferiority assessment with the 1.8 boundary and the final assessment of noninferiority with the 1.3 boundary or superiority. (S. 13/22 Suppl.)</p> <p>Other comparisons were performed with the use of Student's t-tests, Wilcoxon rank-sum tests, and chi-square tests and were not prespecified or adjusted for multiplicity.</p>

Baseline-Charakteristika

Kriterium	Lixisenatide (n=3034)	Placebo (n=3034)	p
Alter – y	59.9 ± 9.7	60.6 ± 9.6	0.005
Female sex - n (%)	932 (30.4)	938 (30.9)	n. sig.
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	76.7±21.3	75.2±21.4	0.006
HbA1c (%)	7.7±1.3	7.6±1.3	0.02
Prior stroke	143 (4.7)	188 (6.2)	0.01
Duration of Diabetes	9.2 (±8.2)	9.4 (±8.3)	n. sig.

Pfeffer MA. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373(23):2247–57.

Ergebnisse			
Behandlungsgruppe Number (%)	Lixisenatide (n=3034)	Placebo (n=3034)	HR (95%CI)
Primärer Endpunkt: (composite of CV death, nonfatal MI or nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina)	406 (13.4)	399 (13.2)	1.02 (0.89; 1.17)
Components of primary endpoint no./total no. (%)			
Death from cardiovascular causes	88/406 (21.7)	93/399 (23.3)	-
Nonfatal myocardial infarction	255/406 (62.8)	247/399 (61.9)	-
Nonfatal stroke	54/406 (13.3)	49/399 (12.3)	-
Unstable angina	9/406 (2.2)	10/399 (2.5)	-
Patients with primary endpoint event – no (%) (Some patients had more than one component of the primary end point. In the analyses for the separate components, they were included once for each end point they had, regardless of whether it was their first event).			
Kriterium	Lixisenatide (n=3034)	Placebo (n=3034)	
Death from cardiovascular cause	156 (5,1)	158 (5,2)	0,98 (0,78; 1,22)
Myocardial infarction	270 (8,9)	261 (8,6)	1,03 (0,87; 1,22)
Stroke	67 (2,2)	60 (2,0)	1,12 (0,79; 1,58)
Unstable angina	11 (0,4)	10 (0,3)	1,11 (0,47; 2,62)
Secondary endpoints			
Primary end-point event or hospitalization for heart failure	456 (15.0)	469 (15.5)	0.97 (0.85-1.10)
Hospitalization for heart failure	122 (4.0)	127 (4.2)	0.96 (0.75-1.23)
Death from any cause	211 (7.0)	223 (7.4)	0.94 (0.78-1.13)
Intermediäre Endpunkte			
	Lixisenatide	Placebo	95%CI
HbA1c: Reduction (%) from baseline to week 12	-0.6%	-0.2%	
HbA1c: Mean between-group difference (lixisenatide minus placebo) across all visits (%)	-0.27%		-0.31 to -0.22
Mean change in body weight after 12 weeks (kg)	-0.6kg	-0.0kg	
relative weight difference: average between-group difference (lixisenatide)	-0.7kg		-0.9 to -0.5

Pfeffer MA. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373(23):2247–57.

minus placebo) across all visits (kg)

Sicherheit

Behandlungsgruppe Number (%)	Lixisenatide (n=3031)	Placebo (n=3032)
Any adverse event leading to treatment discontinuation	347 (11.4)	217 (7.2)
Gastrointestinal	149 (4.9)	37 (1.2)
Serious adverse events (any)	625 (20.6)	669 (22.1)
Hypoglycemic episode during the study	504 (16.6)	462 (15.2)
Serious hypoglycemic episodes	14 patients 16 events	24 patients 37 events
Pancreatitis	5 patients	8 patients

Methodische
Bewertung
(Biasrisiko: high/
unclear/ low)

Selection bias:

Randomisierung: low; Allocation concealment: **low**,

Kommentar:

- Randomization was performed with the use of a centralized assignment system.
- Each treatment kit (and any associated cartridges) will be labelled with a number, which will be generated by a computer program from sanofi-aventis. Investigators will not have access to the randomization (treatment) code except under circumstances described in Section 8.8.

Performance bias:

Verblindung von Teilnehmern und Personal: **unclear**

Kommentar:

- Patients were randomly assigned, in a double-blind manner.
- The three committees (the Steering Committee, the CAC, and the ARAC) will be blinded throughout the study (Sections 6.3.1, 6.3.3, and 6.3.4).
- The lixisenatide investigational product and placebo will be indistinguishable but the injected volume will differ according to the titration step (or maintenance period).
- The Data Monitoring Committee will receive unblinded, confidential reports from an independent statistician for review, which have to be handled strictly confidentially. None of these reports can be delivered to unauthorized persons (Section 6.3.2).

Formal durchgeführt. Es bleibt unklar, inwieweit die Adjustierung der Standardtherapie zur Entblindung des Studienpersonals oder der Teilnehmer geführt hat.

Detection bias: Verblindung der Ergebnisevaluation: **low**

Kommentar:

- The CAC will review and adjudicate the cardiovascular outcomes and all causes of death in a blinded manner. The same rule will be applied for the ARAC members with regard to the review and adjudication of the allergic reactions or allergic-like reactions.

Attrition bias: Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: **high**

Kommentar: kein Flussdiagramm vorhanden, nur:

- All but 5 patients (3 patients in the lixisenatide group and 2 in the placebo group) received at least one dose of lixisenatide or placebo.
- the study medication was permanently discontinued in 833 patients (27.5%) in the lixisenatide group and in 727 (24.0%) in the placebo group (P = 0.002). (Article Results)
- AE leading to treatment discontinuation (7,2% (Placebo) vs. 11,4% (Lixi)), GI (1,2% vs. 4,9%)
- On Treatment Analysis (within 30 days of discontinuation) (Supplement Table S2)

Patients who prematurely discontinued the treatment with the investigational product (lixisenatide or placebo) should be followed, as scheduled by the protocol, from randomization until the end of study
ITT-Analyse: **high**

Kommentar: nur ITT für primären EP bei Nicht-Unterlegenheitsstudie nicht ausreichend, keine PP-Analyse auffindbar

Pfeffer MA. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373(23):2247–57.

	<p>Reporting bias: selektive Ergebnisdarstellung: unclear Kommentar: Informationen für die Beurteilung, ob geringes oder hohes Risiko nicht ausreichend</p> <p>Andere Biasursachen: Baseline imbalance: unclear Kommentar: no significant between-group differences at baseline, except with respect to age (P = 0.005), estimated glomerular filtration rate (eGFR; P = 0.006), glycated hemoglobin level (P = 0.02), and prior stroke (P = 0.01). In Supplement weitere berichtet: Metformin (65,4% (Placebo) vs. 67,2%) Interessenkonflikte/ Sponsoring: Sanofi</p>
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> • Die primär erwartete Anzahl an events wurde nicht erreicht. 805 versus errechneten 844 events berechnet • Diverse Protokolländerungen bei NCT. • Diskrepanzen bei der Bezeichnung der Endpunkte in Text und Tabelle (primärer EP: hospitalization for unstable angina versus unstable angina) und der formulierten Hypothese (Nicht-Unterlegenheit versus Überlegenheit (Protocol 148 und 141 /362), sowie dem Analyseset für die Safety Analyse.

Evidenztabelle: REWIND

Gerstein HC. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019:[Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.

PubMed-Link	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189511	
Design	randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter n=9901 event-driven: until 1200 confirmed primary end-point events	
	Run-in-Phase	3-week single blind placebo placebo run-in period
	Hauptphase	median follow-up 5,4 years (IQR 5,1-5,9)
	Endpunktmessungen	<ul style="list-style-type: none"> - Participants were seen at 2 weeks, 3 months, and 6 months and then every 3 months for drug dispensing and every 6 months for detailed assessments - Interim analysis for superiority after 756 unique primary outcomes had occurred - Final visit will be conducted for each patient, when number of adjudicated primary endpoint events has occurred.
Hypothese	<ul style="list-style-type: none"> • once-weekly injection of 1.5-mg dulaglutide reduces the occurrence of the composite primary endpoint (...) when added to the glucose-lowering regimen of patients with type 2 diabetes, compared to the addition of a once-weekly placebo injection. (Überlegenheitsstudie) 	
Behandlungsgruppen	<ul style="list-style-type: none"> • Dulaglutid 1,5mg per week s.c. plus standard of care • Volume matched placebo plus standard of care 	
Anpassung der Standardtherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Investigators were advised to promote a healthy lifestyle and to manage glucose concentrations according to local guidelines and were free to add any glucose-lowering drug apart from another GLP-1 receptor agonist or pramlintide. • Management of blood pressure, lipids, other cardiovascular risk factors, and medical conditions was at the discretion of either the study investigator or the patient's usual physician(s) as informed by current country guidelines. 	
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • DM 2, HbA1c ≤9,5% • Patients ≥50 years with vascular disease • Patients ≥55 years with myocardial ischaemia, coronary, carotid, or lower extremity artery stenosis exceeding 50%, left ventricular hypertrophy, eGFR <60 mL/min per 1.73 m², or albuminuria; • Patients ≥60 years with ≥2 of tobacco use, dyslipidaemia, hypertension, or abdominal obesity. 	

Gerstein HC. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019:[Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.

Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • eGFR <15ml/min per 1,73m² • severe hypoglycaemia in the previous year • cancer in the previous 5 years • coronary or cerebrovascular event within previous 2 month • plans for revascularisation
Analyse	All efficacy and safety analyses were done according to an intention-to-treat approach that included all randomly assigned participants irrespective of adherence (appendix pp 42–319).
Statistik/ Multiples Testen	<ul style="list-style-type: none"> - The primary analyses will be based on the intent-to-treat principle and will use time-to-event analyses via a Cox proportional hazards regression model. - To account for the significance level of 0.009 used for the interim analysis and maintain an overall type I error of 0.05, the final adjusted p value for declaring superiority for the primary outcome was 0.0467 - To address multiplicity related to testing the effect of allocation on the secondary outcomes, a predetermined, graphical approach for multiple comparisons was used to strongly control the overall type I error.
Baseline-Charakteristika	mean age 66,2 years (SD 6,5), median HbA1c 7,2% (IQR 6,6–8,1), 4589 (46,3%) women, previous cardiovascular disease 31,5%, median duration of diabetes 9,5 years (IQR 5,4-14,5)

Ergebnisse

Behandlungsgruppe Number (%)	Dulaglutid (n=4949)	Placebo (n=4952)	HR (95%CI)
Primärer Endpunkt: composite of nonfatal MI or nonfatal stroke, CV death (including unknown causes)	594 (12,0)	663 (13,4)	0.88 (0.79-0.99)

Components of primary endpoint no./total no. (%)

Cardiovascular death including death from unknown cause	317/4949 (6,4%)	346/4952 (7,0%)	0.91 (0.78-1.06)
Non-fatal myocardial infarction	205/4949 (4,1%)	212/4952 (4,3%)	0.96 (0.79-1.16)
Non-fatal stroke	135/4949 (2,7%)	175/4952 (3,5%)	0.76 (0.61-0.95)

Secondary endpoints

Hospital admission for heart failure or urgent visit	213/4949 (4,3%)	226/4952 (4,6%)	0.93 (0.77-1.12)
Renal outcomes (new macroalbuminuria, sustained decline in eGFR of ≥30% from baseline, or chronic renal replacement therapy)	848/4949 (17,1%)	970/4952 (19,6%)	0.85 (0.77-0.93)
Death from any cause	536 (10,8)	592 (12,0)	0.9 (0.80-1.01)

Intermediäre Endpunkte

Least square estimates (SE) for the within-treatment differences from baseline	Dulaglutid	Placebo	Difference	95%CI
HbA1c (%)	-0,46 (0,01)	0,16 (0,01)	-0.61%	-0.65 to -0.58
Weight (kg)	-2,95 (0,08)	-1,49 (0,08)	-1.46kg	-1.67 to -1.25

Sicherheit

Gerstein HC. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019:[Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.

Behandlungsgruppe Number (%)	Dulaglutid (n=4949)	Placebo (n=4952)
Patients stopping study drug permanently because of adverse event	451 (9,1%)	310 (6,3%)
First study discontinuation	1092 (42,3%)	2171 (43,8%)
Thyroid cancer	7 (0,1%)	3 (0,1%)
Severe hypoglycemia	64 (1,3%)	74 (1,5%)
Gastrointestinal adverse events	2347 (47,4%)	1687 (34,1%)
Serious gastrointestinal event	120 (2,4%)	117 (2,4%)
Acute pancreatitis	23 (0,5%)	13 (0,3%)
Pancreatis cancer	19 (0,4%)	12 (0,2%)
Any cancer	351 (7,1%)	348 (7,0%)
Methodische Bewertung (Biasrisiko: high/ unclear/ low)	<p>Selection bias: Randomisierung: low; Allocation concealment: low, Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> Randomisation was done by a computer-generated random code with an interactive web response system with stratification by site. All investigators and participants were masked to treatment allocation. The independent data monitoring committee and the statisticians supporting the committee's activities were the only people with access to unblinded data. 	
	<p>Performance bias: Verblindung von Teilnehmern und Personal: unclear Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> All investigators and participants were masked to treatment allocation. Patients (...) were randomly assigned to weekly subcutaneous injections of either masked dulaglutide 1.5 mg or the same volume of masked placebo (containing the same excipients but without dulaglutide) using a preloaded syringe. Syringes containing dulaglutide and placebo were identical in appearance. <p>Formal durchgeführt. Es bleibt unklar, inwieweit die Adjustierung der Standardtherapie zur Entblindung des Studienpersonals oder der Teilnehmer geführt hat.</p>	
	<p>Detection bias: Verblindung der Ergebnisevaluation: low Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> Potential cardiovascular outcomes, all deaths, and pancreatic and thyroid safety outcomes were adjudicated by an independent clinical endpoint committee that was masked to treatment assignment. 	
	<p>Attrition bias: Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low Kommentar: Flussdiagramm vorhanden, zwischen den Gruppen ausgeglichen. ITT-Analyse: Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacy and safety analyses will be conducted using the intent-to-treat (ITT) population. This population will include all randomized patients within the treatment group the patients were assigned to regardless of whether or not they took study drug or the correct study drug. Additional analyses will be conducted using the per-protocol (PP) population (protocol 285/320) 	
	<p>Reporting bias: selektive Ergebnisdarstellung: unclear Kommentar: Informationen für die Beurteilung, ob geringes oder hohes Risiko nicht ausreichend</p>	
	<p>Andere Biasursachen: Baseline imbalance: low Kommentar: nur geringe Unterschiede zwischen den Gruppen. Interessenkonflikte/ Sponsoring: Eli Lilly and Company.</p>	
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> Diverse Protokolländerungen, z.B. Anzahl Interims-Analysen von 2 auf 1 und number of events (225/320), Endpunktbezeichnung: Hospitalization for heart failure (<i>urgent visit</i>) 	

Anhang 4.4.4 GLP-1-RA / Strukturierte Recherche Medikamentöse Therapie des Typ-2-DM

Referenz	Jahr	AM-STAR	Charakteristika	Endpunkte und Datenqualität	Kommentar
Shyangdan DS. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2011(10):CD006423.	2011	10	<p>Suchzeitraum: 03/2011 Population: >18 J., Typ-II-Diabetes Interventionen und Vergleiche: Dauer: ≥ 8 Wochen Albiglutide vs. Placebo Exenatide vs. pioglitazone Exenatide vs. sitagliptin Exenatide vs insulin (glargine) Liraglutide vs. placebo Liraglutide vs. insulin (glargine) Liraglutide vs. thiazolidinedione (rosiglitazone) Liraglutide vs. DPP-4 inhibitors (sitagliptin) Liraglutide vs. sulphonylurea (glimpiride) Lixisenatide vs. placebo LY2189265 vs. placebo Taspoglutide vs. placebo GLP-1 agonist vs. GLP-1 agonist Studientyp: RCT Eingeschlossenen Studien: 17, n = 6899 Subgruppen/ Sensitivitätsanalysen: - Hypoglykämie in Abhängigkeit von Kombination mit Sulfonylharnstoffen</p>	<p>- studies mostly of short duration: usually 26 weeks - None of the studies was long enough to assess long-term positive or negative effects. HbA1c: - In comparison with placebo, all GLP-1 agonists reduced HbA1c levels by about 1%. - Exenatide 2 mg once weekly and liraglutide 1.8 mg reduced it by 0.20% and 0.24% respectively more than insulin glargine. - Exenatide 2 mg once weekly reduced HbA1c more than exenatide 10 µg twice daily, sitagliptin and pioglitazone. - Liraglutide 1.8 mg reduced HbA1c by 0.33% more than exenatide 10 µg twice daily. - Liraglutide led to similar improvements in HbA1c compared to sulphonylureas but reduced it more than sitagliptin and rosiglitazone. Weight loss: - exenatide and liraglutide led to greater weight loss than most active comparators, including in participants not experiencing nausea. Hypoglycaemia: - more frequently in participants taking concomitant sulphonylurea. Adverse Events: - GLP-1 agonists caused gastrointestinal adverse effects, mainly nausea. - These adverse events were strongest at the beginning and then subsided. Beta-cell function: - improved with GLP-1 agonists but the effect did not persist after cessation of treatment.</p>	<p>Qualität: - Studies mainly of good to high quality. - 4 studies: small comparison groups (n<50) - all studies industry connections. - range of studies had substantial losses to follow-up (10% and more but less than 20%),</p>

Anhang 4.4.5 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Meta-Analyse GLP-1-RA

ID	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II / Kommentare
29157	<p>Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2018; 6(2):105–13.</p> <p>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/29221659.</p>	<p>Suchzeitraum: bis 18.09. 2017</p> <p>Population: >18J, Typ-2-DM</p> <p>Inervention/Vergleich: GLP-1-A versus Placebo als Add-on zur Standardtherapie.</p> <p>Schlüsselfrage: to assessed the safety and efficacy of GLP-1 receptor agonists compared with placebo in adult patients (aged 18 years or older) with type 2 diabetes and had a primary outcome including, but not limited to, cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke.</p> <p>Eingeschlossene Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pfeffer MA, 2015 (ELIXA/Lixisenatide)) - Marso SP, 2016 (LEADER/Liraglutide) - Marso SP, (SUSTAIN 6/Semaglutide) - Holman RR, (EXSCEL/extended-release exenatide) <p>Outcomes:</p> <p>3P-MACE: Cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke;</p>	<p>Results:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3P-MACE (cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke): HR 0.90 (95% KI 0.82; 0.99) p=0.033, with a non-significant, moderate degree of heterogeneity between trials I²=50% - cardiovascular mortality: HR 0.87 (95% KI 0.79; 0.96) p=0.007, I²= 0% - all-cause mortality: HR 0.88 (95% KI 0.81; 0.95) p=0.002, I²= 0% <p>No significant effect of GLP-1-A was identified on:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fatal and non-fatal myocardial infarction: HR 0.94 (95% KI 0.86; 1.03), I²= 15% - fatal and non-fatal stroke: HR 0.87 (95% KI 0.75; 1.00), I²= 16% - hospital admission for unstable angina: HR 1.09 (95% KI 0.9; 1.32), I²= 17% - hospital admission for heart failure: HR 0.93 (95% KI 0.83; 1.04), I²=0% <p>Safety outcomes:</p> <p>No significant differences were seen in</p> <ul style="list-style-type: none"> - severe hypoglycaemia OR 0.93 (95% KI 0.74; 1.18) p=0,56, I²=73% - pancreatitis: HR 0.90 (95% KI 0.63; 1.28), I²=0% - pancreatic cancer: HR 0.83 (95% KI 0.33; 2.11), I²=60% - or medullary thyroid cancer (LEADER: Placebo: n=1, EXSCEL: Exenatid 2, Placebo 1). <p>Papillary thyroid cancers: an overall numerical imbalance of 17 in the GLP-1 receptor agonist groups versus ten in the placebo groups (appendix).</p> <p>Conclusion:</p> <p>Our findings show cardiovascular safety across all GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials and suggest that drugs in this class can reduce three-point major adverse cardiovascular events, cardiovascular mortality, and all-cause mortality risk, albeit to varying degrees for individual drugs, without significant safety concerns.</p> <p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Only aggregated data used - Duration of the studies 	<p>AMSTAR-II / Kommentare</p> <p>AMSTAR-2-SCORE: critically low</p> <p>- Heterogenität der eingeschlossenen Studien (Einschlusskriterien)</p>

In der Konsultationsphase eingebrachte Literatur

Meta-Analyse GLP-1-RA

ID	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II / Kommentare
30547	Kristensen, Søren L.; Rørth, Rasmus; Jhund, Pardeep S.; Docherty, Kieran F.; Sattar, Naveed; Preiss, David et al. (2019): Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. In: Lancet Diabetes Endocrinol 7 (10), S. 776–785. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.	<p>Suchzeitraum: To June 15, 2019 (MEDLINE via PubMed and the Cochrane Central Register of controlled Trials).</p> <p>Population: patients with type-2-diabetes</p> <p>Invervention/Vergleich: GLP-1-RA (injectable or oral agents) + standard of care versus placebo + standard of care.</p> <p>Schlüsselfrage: We aimed to synthesise the available evidence by doing a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials of these drugs.</p> <p>Eingeschlossene Studien: sieben RCTs - Pfeffer MA, 2015 (ELIXA/Lixisenatide) - Marso SP, 2016 (LEADER/Liraglutide) - Marso SP, 2016(SUSTAIN 6/Semaglutide) - Holman RR, 2017 (EXSCEL/extended-release exenatide) - Hernandez AF, 2018 (Harmony Outcomes/albiglutide) - Gerstein HC, 2019 (REWIND/Dulaglutid) - Husain M, 2019 (PIONEER-6/oral Semaglutide)</p> <p>Outcomes: - MACE, its components, - death from any cause, - hospital admission for heart failure, - kidney outcomes, and - key safety outcomes (severe hypoglycaemia, pancreatitis, and pancreatic cancer).</p>	<p>Results: - 7 trials, n= 56004, estimated median follow-up 3,2 years (median length ranged from 1,3 to 5,4 years).</p> <p>3-Component MACE: GLP-1-RA 2948/27977 (11%) vs. Placebo 3304/28027 (12%), HR 0,88 (0,82; 0,94), NNT 75 (50-151), p<0,001, I2=40,9%</p> <p>Cardiovascular death: GLP-1-RA 1213/27977 (4%) vs. Placebo 1371/28027 (5%), HR 0,88 (0,81; 0,96), NNT 175 (110-524), p=0,003, I2=13,5%</p> <p>All-cause mortality: GLP-1-RA 1916/27977 (7%) vs. Placebo 2156/28027 (8%), HR 0,88 (0,83; 0,95), NNT 113 (80 to 271), p=0,001, I2=16,5%</p> <p>Hospital admission for heart failure: GLP-1-RA 931/27977 (3%) vs. Placebo 1021/28027 (4%), HR 0,91 (0,83; 0,99), NNT 311 (164 to 2797), p=0,028, I2 0%</p> <p>Composite kidney outcome including macroalbuminuria: GLP-1-RA 1716/20168 (9%) vs. Placebo 2017/20134 (10%), HR 0,83 (0,78; 0,89), NNT 62 (48 to 96), p<0,001, I2 0%. (development of new-onset macroalbuminuria, decline in estimated glomerular filtration rate [or increase in creatinine], progression to end-stage kidney disease, or death attributable to kidney causes)</p> <p>Worsening of kidney function: GLP-1-RA 561/20752 vs. Placebo 656/20763 (3%), HR 0,87 (0,73; 1,03), p=0,098, I2 42%</p> <p>Data for kidney events were not available for Harmony Outcomes or PIONEER 6, so these trials were excluded from the analysis of these outcomes.</p>	<p>AMSTAR-II-Score: critically low.</p> <p>Eingeschlossen nur für Metaanalyse. Nicht erfüllte Kriterien: ausgeschlossene Studien und Protokoll und Publikation bias. Belastbare Metaanalyse der Studien, die in unserer Recherche identifiziert wurden.</p>

ID	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II / Kommentare
		<p>We also examined MACE in several subgroups based on patient characteristics (history of cardiovascular disease, BMI, age, baseline HbA1c, and baseline estimated glomerular filtration rate), trial duration, treatment dosing interval, and structural homology.</p>	<p>Safety outcomes: Severe hypoglycaemia: GLP-1-RA vs. Placebo OR 0,9 (0,73; 1,12) Pancreatitis: GLP-1-RA vs. Placebo OR 1,03 (0,74; 1,42) Pancreatic cancer: GLP-1-RA vs. Placebo OR 1,03(0,67; 1,58) Retinopathy: GLP-1-RA vs. Placebo OR 1,09 (0,92; 1,29) Subgroup analyses for risk of 3-component MACE: Established cardiovascular disease: Yes: GLP-1-RA: 2431/21253 (11%) vs. Placebo 2755/21202 (13%), HR 0,86 (0,80; 0,93), No: GLP-1-RA: 480/6428 (7%) vs. Placebo 518/6555 (8%), HR 0,94 (0,83; 1,07), P interaction 0,24. „Although there was no heterogeneity identified for the effect of GLP-1 receptor agonist treatment on MACE in primary versus secondary prevention patients (suggesting a beneficial effect irrespective of the presence or absence of established cardiovascular disease), the statistical test for interaction is weak. Therefore, we cannot be certain that any relative risk reduction in primary prevention patients would be the same as in secondary prevention patients, and, even if it was, the absolute risk reduction in the primary prevention population will be smaller, and the treatment likely to be less cost-effective, because individuals without established cardiovascular disease are at lower baseline risk than those with established cardiovascular disease.“</p>	

ergänzt durch

Anhang 4.5 Evidenztabelle: Metformin

Anhang 4.5.1 Metformin / Strukturierte Recherche Medikamentöse Therapie des Typ-2-DM

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2016): Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. An Update. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville (MD) (Comparative Effectiveness Reviews, 173)

<p>PubMed-Link</p> <p>https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/diabetes-update-2015/research</p> <p>ID: #29540</p>	<p>Implications (Seite 47/1215)</p> <p>“This update provides additional evidence supporting metformin as the firstline medication therapy to treat type 2 diabetes when tolerated, and it supports a number of treatment options that might be added to metformin based on patient preferences. Not only is metformin favored on many intermediate outcomes, including HbA1c and weight, but also we found more conclusive evidence that cardiovascular mortality is higher with sulfonylureas than metformin. This is consistent with several guidelines, such as those of the American College of Physicians and American Diabetes Association, which recommend metformin as a firstline treatment choice.”</p> <p>Limitations of the Review Process</p> <ul style="list-style-type: none"> - “To focus on comparative effectiveness, we did not include placebo-controlled studies and instead evaluated head-to-head comparisons. We also excluded studies in which participants could take nonstudy drugs for treating diabetes (“background” medications) and the results were not stratified by medication. We used this exclusion to avoid interactions between medications. This was especially important because of our goal of evaluating two-drug combinations. Using these criteria, we excluded several large trials, 26, 47, 75-83 because investigators did not stratify their results to allow reporting on the head-to-head comparisons of interest.” (UKPDS-33, UKPDS-33, Patel et al 2008 u.a. ausgeschlossen). - Weitere Informationen zum AHRQ-Report 2016 siehe auch AHRQ (allgemein), AHRQ (DPP-4-Inhibitoren)
--	--

Lactic acidosis:

- “The evidence on the outcomes of liver injury, pancreatitis, lactic acidosis, severe allergic reactions, and macular edema and decreased vision was of low strength or insufficient. We could not make any conclusions about these outcomes.”

Monotherapy Comparisons - Metformin Versus Sulfonylureas

- two short RCTs (lasting 18 and 16 weeks) reporting the rates of lactic acidosis for metformin and sulfonylureas. These RCTs reported no cases of lactic acidosis in any of the treatment arms. 2 trials, n=886 (SOE: Low; Neither favored)
- bei allen anderen Vergleichen war Metformin jeweils in beiden Armen Teil der Therapie.

Gnesin F, Thuesen AC, Kähler LK, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 6. Art. No.: CD012906. DOI: 10.1002/14651858.CD012906.pub2. [49]

PubMed-Link	Charakteristika	Eingeschlossene Studien	Qualitätsbewertung der Studien
<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32501595/</p> <p>ID: #30324</p>	<p>Fragestellung: To assess the effects of metformin monotherapy in adults with T2DM.</p> <p>Suchzeitraum: We based our search on a systematic report from the Agency for Healthcare Research and Quality, and topped-up the search</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 18 RCTs (n=10680), - Treatment duration: 1 to 10,7 years, - all trials were conducted in outpatient clinics - percentage of participants finishing the trials approximately 58%. <p>Main outcomes of interest:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - „our review consists exclusively of trials that did not predefine mortality or cardiovascular complications as their primary outcome and instead reported them as adverse

Gnesin F, Thuesen AC, Kähler LK, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 6. Art. No.: CD012906. DOI: 10.1002/14651858.CD012906.pub2. [49]

(with our own search strategy from 2014 onwards) in CENTRAL, MEDLINE, Embase, WHO ICTRP, and ClinicalTrials.gov. Additionally, we searched the reference lists of included trials and systematic reviews, as well as HTA reports and medical agencies. Date of last search for all databases was 02.12.2019, except Embase (searched up 28.04.2017).

Population/Intervention: adults with T2DM on metformin monotherapy
Vergleich: placebo, no intervention, diet, other glucose-lowering drugs.. Concomitant interventions and glycaemic target had to be the same in both the intervention and comparator groups to establish fair comparisons.

Study type: RCTs, at least 1 year duration

Ausschlusskriterien: Vergleichsintervention: first-generation sulphonylurea; other comorbidities (Hypertension and hyperlipidaemia: studies including people with these conditions were not excluded). Studies including people with other medical conditions, e.g. liver failure, were excluded.

all-cause mortality, serious adverse events (SAEs), health-related quality of life (HRQoL), cardiovascular mortality (CVM), non-fatal myocardial infarction (NFMI), non-fatal stroke (NFS), and end-stage renal disease (ESRD).

Met vs. no intervention: Kiyici 2009; Teupe 1991

Met vs. SU: Campbell 1994; Derosa 2004; Erem 2014; Kahn 2006; Rahman 2011; UKPDS 34 1998; Yamanouchi 2005

Met vs. Insulin: Onuchin 2010; UKPDS 34 1998

Met vs. DPP-4-Hemmer: Pfützner 2011; Schweizer 2007; Williams-Herman 2010

Met vs. GLP-1-RA: Umpierrez 2014

events (deaths). This might have led to bias arising from trial design features, such as lack of adjudication of events.“
- „We judged all trials to be at unclear or high risk of bias for at least one of the 'Risk of bias' domains.“

AMSTAR-II-Score: high

Die Darstellung der Vergleiche in der Evidenztabelle beschränkt sich auf Vergleiche zu Sulfonylharnstoffen, DPP-4-Hemmer, GLP-1-RA und Insulin. Ergebnisse zu Vergleichen mit Gliniden und TZD wurden nicht extrahiert, da sie zum Zeitpunkt der Überarbeitung in der NVL eine untergeordnete Rolle spielen.

Ergebnisse

Metformin versus placebo/diet/no-intervention:

Metformin monotherapy versus placebo: did not identify any trials.

Metformin monotherapy versus diet: did not identify any trials.

Metformin monotherapy versus no intervention: two trials comparing metformin monotherapy with no intervention (Kiyici 2009; Teupe 1991). With the exception of HbA1c, subgroup and sensitivity analyses were not possible due to a lack of data.

- All-cause mortality: 1 trial: Metformin 0/16, no-intervention 0/15, very-low-certainty evidence

- serious adverse events: 1 trial: Metformin 0/16, no-intervention 0/15, very-low-certainty evidence

- cardiovascular mortality: 1 trial: Metformin 0/16, no-intervention 0/15, very-low-certainty evidence

- non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, end-stage renal disease or blindness, severe hypoglycaemia, health related quality of life: Neither of the trials reported these outcomes.

- weight: 1 trial, Metformin mean body weight 85,1kg (SD 10), n=25; no intervention group 81,0kg(SD 11,7), n=29.

Endpunkt: Gesamtmortalität (n)

Gnesin F, Thuesen AC, Kähler LK, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 6. Art. No.: CD012906. DOI: 10.1002/14651858.CD012906.pub2. [49]

Vergleich	Metformin	Komparator	Relative effect (95% KI)	No of participants (trials)	GRADE	Kommentar
Sulfonylharnstoff	- 3 trials, no participant died - 1 trial: metformin 31/1454 (2,1%) vs SU 31/1441 (2,2%)			3129 (4)	Very low	Follow-up: 1-4 years
DPP-4-Hemmer	- 1 trial: met 5/328 (1,5%) vs Saxagliptin 2/335 (0,6%) - 1 trial: met 1/364 (0,3%) vs Sitagliptin 0/179 (0,0%) - 1 trial: met 4/252 (1,6%) vs Vildagliptin 3/519 (0,6%)			1977 (3)	Very low	Follow-up: 1,5-2 years
GLP-1-RA	- 1 trial: no death occurred			807 (1)	Very low	Follow-up 1 year
Insulin	Not reported					
Cardiovascular mortality (n)						
Sulfonylharnstoff	- 1 trial: no CVM was observed - 1 trial: Met 4/1455 (0,3%) vs. SU 8/1447 (0,6%)			2940 (2)	Very low	Follow-up: 1-4 years
DPP-4-Hemmer	- 1 trial: no deaths due to cardiovascular reasons occurred - 1 trial: Met 3/328 (0,9%) vs Saxagliptin 2/335 (0,6%)			1206 (2)	Very low	Follow-up: 1,5-2 years
GLP-1-RA	- 1 trial: no deaths due to cardiovascular reasons occurred			807 (1)	Very low	Follow-up 1 year
Insulin	Not reported					
Serious adverse events (n)						
Vergleich	Metformin	Komparator	Relative effect (95% KI)	No of participants (trials)	GRADE	Kommentar
Sulfonylharnstoff	- 2 trials: no SAE occurred			3081 (3)	Very low	Follow-up: 1-4 years

Gnesin F, Thuesen AC, Kähler LK, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 6. Art. No.: CD012906. DOI: 10.1002/14651858.CD012906.pub2. [49]

	- 1 trial: Metformin 331/1454 (22,8%) vs. SU 308/1441 (21,4%)					
DPP-4-Hemmer	- 1 trial: Met 15/328 (4.5%) vs Saxagliptin 16/335 (4.8%) - 1 trial: Met 16/364 (4.4%) vs Sitagliptin 13/179 (7.2%) - 1 trial: Met 13/252 (5.2%) vs Vildagliptin 35/519 (6.7%)	1977 (3)	Very low	Follow-up: 1,5-2 years		
GLP-1-RA	1 trial: Met 16/268 (6.0%) vs Dulaglutide 35/539 (6.5%)	807 (1)	Very low	Follow-up 1 year		
Insulin	Not reported					
Non-fatal stroke (n)						
Sulfonylharnstoff	1 trial: no NFS occurred	72 (1)	Very low	Follow-up: 1-4 years		
DPP-4-Hemmer	1 trial: no NFS occurred	543 (1)	Very low	Follow-up: 1,5-2 years		
GLP-1-RA	1 trial: Met 0/268 vs dulaglutide 1/539 (0.2%)	807 (1)	Very low	Follow-up 1 year		
Insulin	Not reported					
Non-fatal myocardial infarction (n)						
Sulfonylharnstoff	2 trials, no NFMI occurred	3047 (3)	Very low	Follow-up: 1-4 years		
DPP-4-Hemmer	1 trial: Met 1/364 (0.3%) vs Sitagliptin 0/179	543 (1)	Very low	Follow-up: 1,5-2 years		
GLP-1-RA	1 trial: Met 0/268 vs dulaglutide 1/539 (0.2%)	807 (1)	Very low	Follow-up 1 year		
Insulin	Not reported					
End-stage renal disease						
Vergleich	Metformin	Komparator	Relative effect (95% KI)	No of participants (trials)	GRADE	Kommentar
Sulfonylharnstoff	Not reported					
DPP-4-Hemmer	Not reported					

Gnesin F, Thuesen AC, Kähler LK, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 6. Art. No.: CD012906. DOI: 10.1002/14651858.CD012906.pub2. [49]

GLP-1-RA	Not reported	
Insulin	Not reported	

Health related quality of life: not reported

Not Reported (SU, DPP-4-Hemmer, GLP-1-RA)

Insulin	No substantial difference in mental or physical health-related quality of life between the intervention groups	91 (1)	Very low	Follow-up 1 year
---------	--	--------	----------	------------------

Schwere Hypoglykämien

Vergleich	Metformin	Komparator	Relative effect (95% KI)	No of participants (trials)	GRADE	Kommentar
Sulfonylharnstoffe (2. Generation)	2/1815	11/1737	Risk ratio 0,18 (0,04; 0,82),	3552 (3)	Nicht angegeben	I ² 0%, bei einer Studie (UKPDS 34) Data after 1 year of follow-up. Not clearly described how many participants included in the analysis.
Sulfonylharnstoffe (3. Generation)	1 Studie, n= 148, keine Events					
Zusammenfassende Betrachtung SU 2. Und 3. Generation	2/1890	11/1810	RR 0,18 (0,04; 0,82)	3700 (4)		

Gewicht

Sulfonylharnstoffe	4 Studien, Met (n= 1599), SU (n=1586), Mean difference -3,86kg (95% KI -5,18; -2,53), I ² = 69%					
DPP-4-Hemmer	Saxagliptin: 1 Studie: mean [kg], Met -1; Saxagliptin -0,3, mean difference -0,7 (95% KI -1,39; -0,01) Sitagliptin: 1 Studie: mean [kg]: Met -1,7; Sitagliptin 0,5k, mean difference -2,20 (95% KI -3,59; -0,81) Vildagliptin: 1 Studie: mean [kg]: Met -1,9kg, Vildagliptin 0,3, mean difference -2,20 (95% KI-2,90; -1,5)					

Anmerkungen zu UKPDS 34 (Seite 38/243): We were not able to include patient-important data from the longest follow-up period in the UKPDS trial (UKPDS 34 1998). The importance of the UKPDS trial is based on the length of the intervention: about 10 years. According to the design description, the researchers planned to compare the subgroup of overweight and obese participants randomly

Gnesin F, Thuesen AC, Kähler LK, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 6. Art. No.: CD012906. DOI: 10.1002/14651858.CD012906.pub2. [49]

assigned to receive insulin or sulphonylureas or metformin monotherapy. However, to our knowledge, these data have not been reported separately. Instead, the participants assigned to sulphonylureas or insulin were grouped together, which precludes direct comparison of sulphonylureas with metformin and insulin with metformin. However, in some of the co-publications, some information on outcomes with relevance (e.g. severe hypoglycaemia, glycaemic control) for this review could be retrieved after one to three years of follow-up. The largest trial reporting patient-important outcomes for sulphonylurea monotherapy compared with metformin was the A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) trial (Kahn 2006). We could not include mortality or macrovascular complications from the UKPDS trial, therefore our review consists exclusively of trials that did not predefine mortality or cardiovascular complications as their primary outcome and instead reported them as adverse events (deaths). This might have led to bias arising from trial design features, such as lack of adjudication of events.

- GRADE: Die GRADE-Bewertung bezieht sich auf die Bewertung durch die Review-Autoren
 Met: Metformin, SU: Sulfonylharnstoff, GLP-1-RA: GLP-1-Rezeptor-Analoga, SGLT2: SGLT2-Inhibitor, DPP-4: DPP-IV-Inhibitor, TZD: Thiazolidinedione, NR: not reported, HR: Hazard ratio, MD: Mean difference, CVM: cardiovascular mortality, NFM: non-fatal myocardial infarction, SAE: Serious adverse event
 Serious adverse events: defined according to the International Conference on Harmonization Guidelines as, "any event that leads to death, that is life-threatening, required in-patient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, resulted in persistent or significant disability, and any important medical event which may have had jeopardised the patient or required intervention to prevent it" (ICH 1997), or as reported in trials.

Referenz	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte mit Datenqualität	Kommentar
Salpeter SR. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2010(4):CD002967.	2010	8	<p>Suchzeitraum: 10/2009 Population: patients with type 2 diabetes Intervention/Vergleich: assess the incidence of (non)fatal lactic acidosis, and to evaluate blood lactate levels, for those on metformin treatment compared to placebo or non-metformin therapies Studientyp: prospective, comparative, clinical trials and cohort studies</p> <p>included studies: 347 (metformin use in 70490 patients-years, 55451 patient years with non-metformin use) analysis of subgroups/sensitivity: they planned subgroup analyses to explore the association with hypoxemic co-conditions, age, mono- or combination therapy, intervention; sensitivity analyses to explore the influence of unpublished studies, non-RCTs, unblinded trials, study quality, very long and large studies, funding by industry sponsors</p>	<p>fatal or non-fatal lactic acidosis: - no cases of fatal or nonfatal lactic acidosis in both groups (Poisson statistics: upper limit for the true incidence of lactic acidosis per 100000 patient-years was 4.3 cases in the metformin group and 5.4 cases in the non-metformin group) blood lactate levels: - no difference in lactate levels, either as mean or as change from baseline</p>	<p>Qualität - low RoB: 32 trials - moderate RoB: 63 trials - high RoB: 84 trials - Open-label non-randomised controlled trials: 30 trials - Observational cohort studies: 138 studies. - 94 doubleblind RCTs - 115 single-blind or open-label comparative trials (85 randomised and 30 non-randomised). - 138 cohort studies all open-label and observational.</p>

Anhang 4.5.2 Metformin / Literatur aus der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes, 2014 [2]

Zitat	Typ
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). Lancet 1998; 352(9131):854–65. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742977 .	RCT
Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005(3):CD002966. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034881 .	Systematische Übersichtsarbeit
Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007; 28(1):88–136. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220161 .	Guideline

ergänzt durch Leitlinien

Anhang 4.6 Evidenztabelle: DPP-4-Inhibitoren

Anhang 4.6.1 DPP-4-Inhibitoren / Strukturierte Recherche Medikamentöse Therapie des Typ-2-DM

Cochrane

Referenz	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte mit Datenqualität	Kommentar
Richter B. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2008(2):CD006739.	2008	8	<p>Suchzeitraum 01/2008</p> <p>Population: adults with type 2 diabetes mellitus</p> <p>Intervention/Vergleich: dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors</p> <p>Studiendauer: 12 to 52 weeks</p> <p>Studientyp: RCT</p> <p>eingeschlossenen Studien: 25 trials with good quality, 11=sitagliptin (n=6121), 14=vildagliptin (n=6121)</p> <p>Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen: they planned subgroup analyses for primary outcomes with significant effects (gender, age, co-morbidities); sensitivity analyses to explore the influence of unpublished studies, study quality, very long and large studies, diagnostic, language of the publication, source of funding</p>	<p>glycaemic control (measured by HbA1c):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sitagliptin and vildagliptin vs. placebo resulted in an HbA1c reduction of approximately 0.7% and 0.6% - data on comparisons with active comparators were limited but indicated no improved metabolic control following DPP-4 intervention vs. other hypoglycaemic agents <p>adverse effects:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sitagliptin and vildagliptin therapy did not result in weight gain but weight loss was more pronounced following placebo interventions - all-cause infections increased significantly after sitagliptin treatment <p>hypoglycaemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - no severe hypoglycaemia was reported for sitagliptin or vildagliptin <p>authors conclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DPP-4 inhibitors should currently be restricted to individual patients - long-term data especially on cardiovascular outcomes and safety are urgently needed before widespread use of these new agents - more information on the benefit-risk ratio is necessary especially analysing adverse effects on parameters of immune function - long-term data are needed investigating patient-oriented parameters like health-related quality of life, diabetic complications and all-cause mortality 	<ul style="list-style-type: none"> - No data published on mortality, diabetic complications, costs of treatment and health-related quality of life <p>Qualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> - low RoB as these studies generally had a randomised controlled, double-blind design, typically employing an ITT-analysis. <p>Allocation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 sitagliptin and no vildagliptin publication adequate information. - 1 sitagliptin publication adequate information. <p>Blinding:</p> <p>All double-blind design.</p> <p>Incomplete data:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Most reported an ITT (last-observation-carried-forward) - 1 per-protocol analysis - 1 did not describe an ITT approach.

AHRQ (DPP-4-Inhibitoren)

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2016): Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. An Update. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville (MD) (Comparative Effectiveness Reviews, 173)

PubMed-Link	Charakteristika	Schlüsselfragen	AMSTAR
-------------	-----------------	-----------------	--------

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2016): Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. An Update. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville (MD) (Comparative Effectiveness Reviews, 173)

<https://effective-healthcare.ahrq.gov/topics/diabetes-update-2015/research/>

ID: # 29540

Suchzeitraum: update des 2011 review, bis 04/2015 (update Medline: 12/2015)
Population: Patienten mit T2D, ≥ 18 Jahre
Ausschlusskriterien:
 - studies where everyone was required to have at least one of the following comorbid conditions: ESLD, EDRD, cancer, new onset diabetes after organ transplant, or a recent cardiovascular event within the 3 month prior to study start.
 - studies in which the observed intervention or exposure period was < 3 months, 12 weeks, or 90 days.
Intervention/Vergleich: siehe Tabelle A (S. 27/1215), keine Placebovergleiche.
Studientyp:
 - Frage 1: RCTs
 - Fragen 2 und 3: RCTs; nicht-randomisierte experimentelle Studien mit Vergleichsgruppe; qualitativ hochwertige Beobachtungsstudien
eingeschlossenen Studien: 219

1. Effektivität hinsichtlich intermediärer Endpunkte (HbA1c, Gewicht, Herzfrequenz, syst. Blutdruck)
 a. der Monotherapien
 b. der Metforminbasierten Kombinationstherapie
2. Effektivität hinsichtlich Langzeit-Endpunkten (all-cause mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality, retinopathy, nephropathy, and neuropathy):
 a. der Monotherapien
 b. der Metforminbasierten Kombinationstherapie
3. diverse Sicherheitsaspekte
 a. der Monotherapien
 b. der Metforminbasierten Kombinationstherapie
4. Unterschiede Subgruppen (age, sex, ethnicity, BMI)

11/11

Baselinedaten:

Schlüsselfrage 1a und b:

- 81 % were < 1 year
- 12 % of these trials no industry support, 14 % did not report on this
- Study participants: generally overweight or obese, had a baseline HbA1c 7 - 9 %.
- exclusion criteria were similar: significant renal, cardiovascular, and hepatic disease.
- 58% of trials excluded older subjects (generally ≥75 to 80 years)
- diverse male-female mix
- Of the few studies that evaluated longer timeframes (>2 years), most were consistent with the shorter term results.
- While an occasional longer study conflicted with the shorter study results, the high losses to follow-up (generally >20%) and frequent use of last observation carried forward analyses made it difficult to draw conclusions about longer term effects.

Schlüsselfragen 2a und 2b:

- 96 RCTs, 21 observational (mainly retrospective cohort). Most studies evaluated all-cause or cardiovascular mortality or cardiovascular morbidity.
- 33 RCTs: at least 1 year in duration; 11 had 2 ys or more of followup time, 10 of these had over 20% losses to followup.
- No trial specified mortality or a macrovascular or microvascular outcome as its primary outcome.
- Mean/median followup of the observational studies ranged from 6 m to 5 ys, with 12 lasting at least 2 ys.
- 7 observational studies were designed to evaluate cardiovascular outcomes. Because of low event rates and sample size, the pooled studies for most comparisons on these outcomes were underpowered.

Schlüsselfragen 3a und 3b:

- 137 RCTs, 8 observational (mainly retrospective cohort)
- Most RCTs lasted a year or less, with only about 5 % lasting more than 2 years.
- mean or median followup of the 8 observational studies ranged from 3 m to 5 years.
- few longer studies were generally consistent with the shorter term results; the losses to followup were often high (>20% in the majority of the longer studies), making it difficult to draw firm long-term conclusions.
- most safety comparisons represent shorter term results unless specifically stated in the text or a figure.

Die Darstellung der Vergleiche in der Evidenztabelle beschränkt sich auf Vergleiche zu **DPP-IV-Inhibitoren**.

Begründung:

- Zu SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA erfolgte eine systematische Literaturrecherche.
- Zu Sulfonylharnstoffen lag ein neuerer Cochrane-Review vor,
- TZD: spielen in der Versorgung der Diabetiker in Deutschland zum Zeitpunkt der Überarbeitung der NVL eine untergeordnete Rolle.

All-Cause Mortality

Kommentar:

- Strength of Evidence (SOE) low oder insufficient,

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2016): Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. An Update. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville (MD) (Comparative Effectiveness Reviews, 173)

- soweit im Review dargestellt, ergab sich aus den berechneten Metaanalysen der RCTs kein belastbarer Hinweis auf einen signifikanten Vorteil für eine der Vergleichstherapien.

Monotherapievergleiche (All-cause mortality)

Vergleich	Identifizierte Studien	Ergebnisse	Strength of evidence (SOE)
Met vs. DPP-4 (short-term)	5 RCTs, n=4792, Obs 1, n= 84756	4 RCTs (24 to 76weeks): Met: 7/1160, 0,6% vs. DPP-4: 3/1095, 0,3%, OR: 0,53 (95%CI 0,16; 1,82), one did not report on deaths in the DPP-4-arm and was imputed as 0	SOE low
		1 RCT (104w), Sitagliptin: no death, Metformin: 3 deaths (2 deaths in patients started on placebo and switched to metformin at 24 weeks; 1 death in metformin arm using 1000 mg as maximum dose; no deaths reported in metformin arm using 2000 mg as maximum dose), Effektschätzer nicht berichtet	
		1 retrospective Kohortenstudie (mean followup 0,9 – 1,8 ys): Met 3024/83528, 3,6% vs. Sitagliptin 49/1228, 3,9%, Adjusted RR 1,25 (95%CI 0,92; 1,71)	
SU vs. DPP-4	1 RCT, n=426	1 RCT (58 weeks): glipizide 7/212, 3,3% vs. sitagliptin 3/210, 1,4%, Effektschätzer nicht berichtet authors did not use ITT approach for mortality, losses to followup > 19% for both arms.	SOE low
DPP-4 vs. SGLT2	2 RCTs, n=1486	1 RCT, n=670: no deaths 1 RCT: Sitagliptin 1/155 <1% vs. SGLT2 0/495, Effektschätzer nicht berichtet Neither study used ITT approach for mortality, followup 24 to 26w, losses to followup 3 to 13% across arms of the trials	SOE insufficient
DPP-4 vs. GLP-1-RA	1 RCT, n=820	1 RCT: study arms: Sitagliptin (n=163), Exenatide (n=248), did not report on death in either arm, although it did report on death in other study arms. Effektschätzer nicht berichtet	SOE insufficient

Vergleiche Metformin-Monotherapie versus Kombinationstherapie (All-cause mortality)

Vegleich	Identifizierte Studien	Ergebnisse	Strength of evidence (SOE)
Met vs. Met+DPP-4 (<2y)	17 RCTs* (18 articles), n=12446	13 RCTS (≤52 w): no significant differences reported, Met+DPP-4 vs. Met: OR 0.89; (95%CI 0.28; 2.86) - 6 RCTs were included in the metaanalysis* - 3 RCTs did not report on event rates in metformin arm and were imputed as 0 - 7 RCTs: were excluded, no events in either arm 3 RCTs (78-104w): no metaanalysis, differences in dosing, low mortality rates did not differ more than ≈0,5%, losses to follow up: 20-48%* 1 RCT (12w): excluded, underdosed study drug, no deaths *Anmerkung ÄZQ: Darstellung uneindeutig, welche Studien in die Auswertungen (longer duration oder <2years) einbezogen wurden, Seite 165-167/1215.	SOE low
Met vs. Met+DPP-4 (longer duration)	2 RCTs, n=2140	3 RCTs* (78-104w): no metaanalysis, differences in dosing, low mortality rates did not differ more than ≈0,5%, losses to follow up: 20-48%*	SOE insufficient

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2016): Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. An Update. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville (MD) (Comparative Effectiveness Reviews, 173)

*Anmerkung ÄZQ: Darstellung uneindeutig, welche Studien in die Auswertungen einbezogen wurden, Seite 165-167/1215.

Vergleiche Kombinationstherapien

Met+SU vs. Met+DPP-4 (long)	5 RCTs (104w), n=6693, Met+SU 22/2929, 0,8% vs. Met+DPP-4 13/2972, 0,4%, OR 0,64 (95% KI 0,27; 1,52) 1 retrospective obs. Study (median followup 2,1y): Met+DPP-4 (n=11138) vs. Met+SU (n=25092): adjusted RR 0,65 (95%KI 0,54; 0,8)	SOE low
Met+SU vs. Met+DPP-4 (short)	1 RCT (52w): Met+SU 1/360, 0,3% vs. Met+Saxagliptin 1/360, 0,3% 1 RCT(30w): Met+SU 1/519, 0,2% vs. Met+Sitagliptin 0/516, 0,0%	SOE insufficient
Met+DPP-4 vs. Met+SGLT2	1 RCT (52w): Met+Sitagliptin 1/366, 0,3% vs. Met+Canagliflozin (300mg) 1/367, 0,3% vs. Met+Cana (100mg) 0/368, 0% 1 RCT (12w), n=212: no deaths	SOE low
Met+DPP-4 vs. Met+GLP-1-RA	1 RCT (104w): Met+Sitagliptin 1/302, 0,3% vs. Met+GLP-1-RA 3/302, 1,0% 1 RCT, 26 weeks: Met+Sitagliptin 0/315 vs. Met+Dulaglutid 0,75mg 0/302 vs. Met+Dulaglutid 1,5mg 0/304 52 weeks: Met+Sitagliptin 2/315, 0,6% vs. Met+Dulaglutid 0,75mg 0/302 vs. Met+Dulaglutid 1,5mg 1/304 (0,3%) 1 RCT, 26weeks): Met+Sitagliptin 1/172, 0,6% vs. Met+Exenatid NR/170	SOE insufficient

Kardiovaskuläre Mortalität

Kommentar:

- SOE low or insufficient
- soweit im Review dargestellt, ergab sich aus den berechneten Metaanalysen der RCTs kein belastbarer Hinweis auf einen signifikanten Vorteil für eine der hier dargestellten Vergleichstherapien.

Vergleich	Ergebnisse	Strength of evidence (SOE)
Met vs. DPP-4	3 RCTs, n=3188, no meta-analysis: duration and definition differed - 1 RCT (24w): Metformin 1g 0/142, 0% vs. Met 2g 1/147, 0,7% vs. Linagliptin 0/142, 0% - 1 RCT (76w): Metformin 3/328, 0,9% vs. Saxagliptin 1/335, 0,3% - 1 RCT (104w): Metformin 1g 0/182, 0% vs. Met. 2g 0/182, 0% vs. Sitagliptin 0/179, 0%	SOE low
SU vs. DPP-4 (52-58 weeks)	1 RCT: SU 0/151, 0% vs. Linagliptin 1/151, 0,7% 1 RCT: SU 2/212, 0,9% vs. Sitagliptin NR/211, no ITT approach	SOE insufficient
Met vs. Met+DPP-4	7 RCTs, n=6673: - 6 RCTs (12-76w): OR 0,51 (95% KI 0,15; 1,73) o 3 RCTs laut Tabelle "excluded": no events - 1 RCT (104w): Met+Sitagliptin 1 death, did not report on cardiovascular deaths in Met-Monotherapy Anmerkung ÄZQ: uneinheitliche Darstellung in Hintergrundtext und Tabelle (Anzahl der Studien (6 oder 7), Anmerkung zu Pftzner 2011, et al (S. 183/1215)	SOE low

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2016): Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. An Update. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville (MD) (Comparative Effectiveness Reviews, 173)

Met+SU vs. Met+DPP-4	4 RCTs: 104weeks, n=6184, fatal cardiovascular events: Met+DPP-4 vs. Met+SU: OR 0,57 (95% KI 0,19; 1,69) 1 obs. Study, n=36620, median followup 2,1y, Met+DPP-4 vs. Met+SU: adjusted rate ratio: 0,57 (0,4; 0,8)	SOE low
Met+SU vs. Met+DPP-4 (shorter duration studies)	1 RCT: 52weeks, fatal MI, Met+SU: NR/360 vs. Met+DPP-4 1/360, 0,3% 1 RCT: 30weeks, fatal stroke, Met+SU 1/519, 0,2%, Met+DPP-4 NR/516	SOE insufficient
Met+DPP-4 vs. Met+GLP-1-RA	1 RCT(26weeks): open-label, n=665, fatal cardiac arrest: Met+Sitagliptin 1/219, 0,5% vs. Met+Liraglutid 1,2mg 0/221, 0% vs. Met+Liraglutid 1,8mg 0/218, 0% 1 RCT (26weeks), n=921, fatal stroke: Met+Sitagliptin 0/315, 0% vs. Met+dulaglutid 1,5mg/w 1/304, 0,3% vs. Met+dulaglutid 0,75mg/w 0/302, 0%	SOE insufficient

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Morbidität

Kommentar: - SOE low or insufficient

- soweit im Review dargestellt, ergab sich aus den berechneten Metaanalysen der RCTs kein belastbarer Hinweis auf einen signifikanten Vorteil für eine der hier dargestellten Vergleichstherapien.

Monotherapievergleiche

Vergleich	Ergebnisse	Strength of evidence
Met. vs. DPP-4	1 RCT (26w): Alogliptin 1/112, 1% vs. pooled Metformin NR/220 1 RCT (76w): Metformin n=328, 2,1% vs. Saxagliptin NR/335 1 obs. Study (mean followup 0,9-1,8y), n= 84756: Sitagliptin vs. Metformin adjusted RR 1,22 (95% KI 0,92; 1,61)	SOE insufficient
SU vs. DPP-4 (55-58 weeks)	1 RCT: nonfatal MI: SU 1/76, 1,3% vs. Linagliptin 0/151, 0% 1 RCT: vascular events: SU 11/212, 5,2% vs. Sitagliptin 8/210, 3,8%	SOE low

Vergleiche Metformin-Monotherapie versus Kombinationstherapie

Met vs. Met + DPP-4 (shorter duration)	- 6 RCTs (12-30w): Metformin 2/760, 0,3% vs. Met+DPP-4 10/1040, 1%, OR 1,9 (95% KI 0,57; 6,36)* - 1 RCT (76w), n=651: Metformin 2,1% vs. Met+Saxagliptin (5mg) 0,3% vs. Met+Saxagliptin (10mg) NR, excluded: longer duration - 3 RCTs excluded: lack of reporting - 4 RCT reporting on nonfatal stroke: did not report on events in all arms *Anmerkung ÄZQ: uneinheitliche Darstellung in Text und Tabelle (number of events)	SOE insufficient
--	--	------------------

Vergleiche Kombinationstherapien

Met+SU vs. Met+DPP-4	4 RCTs, n=5049 - 3 RCTs (104w): non-fatal MI and showed a non-significant decrease in <i>fatal</i> myocardial infarction for the combination of metformin plus a DPP-4 inhibitor versus metformin plus a sulfonylurea (pooled OR, 0.68; 95% CI, 0.31 to 1.50)* - 1 RCT: qualitative statement: "incidences of CV AEs... were low and similar between treatment groups." Cerebrovascular morbidity: mixed results	SOE low
----------------------	---	---------

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2016): Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. An Update. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville (MD) (Comparative Effectiveness Reviews, 173)

	*Anmerkung ÄZQ: uneindeutige Darstellung der Ergebnisse (non-fatal MI versus fatal MI); welche RCTs (Nauck 2007 oder Seck 2010, gleiche Studie?), SOE moderate (Text, S. 203/1215) oder low (Tabelle, S. 210)	
Met+DPP-4 vs. Met+GLP-1-RA	2 RCTs (26w), n=991: suggested no difference in cardiovascular morbidity 1 study reported cerebrovascular accidents: Met+Sitagliptin 1 vs. Met+exenatide 0	SOE low
Met+DPP-4 vs. Met+basal insulin	1 RCT (25w), n=501: cardiovascular events: Met+Insulin 5/237, 2% vs. Met+Sitagliptin 2/264, 1%, no ITT-approach	SOE low

Retinopathie

Vergleich	Ergebnisse	Strength of evidence (SOE)
Met vs. Met+DPP-4 (shorter duration)	2 RCTs, n=437: 1 RCT: Metformin 1event vs. Met+Alogliptin 12,5mg 1event vs. Met+Alogliptin 25mg no event 1 RCT: Metformin 1 event vs. Met+Sitagliptin no event	SOE insufficient

Nephropathie

SU vs. DPP-4	1 RCT (54w), n=423 originally randomized, 20% lost to follow up, changes in eGFR: Glipizide -3,3ml/min vs. Sitagliptin -3,9ml/min, urine albumin-to-creatinine ratio: Glipizide 0,1 vs. Sitagliptin 0,06	SOE low
DPP-4 vs. GLP-1-RA	1 RCT (24w), n=56, Liraglutide vs. Sitagliptin: negligible changes in eGFR and urinary albumin excretion	SOE low
Met+DPP-4 vs. Met+GLP-1-RA	1 RCT (26w), n=514, percent change in urine ACR: Met+exenatide -16% (95%KI -28%; -2%) vs. Met+Sitagliptin -6,9% (95% KI -20% to unclear but greater than 0%)	SOE low

Neuropathie

Met vs. DPP-4	1 RCT (26w), n=527, Metformin no event vs. Met+Alogliptin 12,5mg 1/213 vs. Met+Alogliptin 25mg 1/210	SOE insufficient
Met vs. Met+DPP-4	1 RCT (30w), n=190, Metformin n=94, 2,1% vs. Met+Sitagliptin, n=96, 4,2%	SOE low

Intermediäre Endpunkte

HbA1c

Vergleich	Ergebnis	Strength of evidence (SOE)
Met vs. DPP-IV	6 trials, n=6700, -0.43% (95%KI -0.55% to -0.31%)	high

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2016): Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. An Update. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville (MD) (Comparative Effectiveness Reviews, 173)

SU vs. DPP-4	3 trials, n=1271, 54 weeks, no meta-analysis: differences in dosing and population	insufficient
DPP-4 vs. SGLT2	1 trials, n=899, 24 weeks, empagliflozin 25mg vs. sitagliptin 100mg between group difference 0,01% (95%KI -0,03; 0,3)	insufficient
DPP-4 vs. GLP-1-RA	2 trials, n=860: - 1 trials (26weeks): Sitagliptin vs. Exenatide between group difference 0,4% (95% KI 0,07; 0,49) - 1 trials (24 weeks), open label, n=40, Sitagliptin vs. liraglutid between group difference 1,3% (95% KI -0,6; 3,2)	low
Met vs. Met+DPP-4 (short)	30 trials (18056): - 27 trials (≤1y) Met vs. Met+DPP-4: mean between group difference 0.65% (0.6% to 0.7%) - 3 short-term studies excluded: differences in dosing, reporting median HbA1c	high
Met vs. Met+DPP-4 (longer)	- 4 trials, n=4013, (76-104w: pooled between group difference 0,53% (95%KI 0,47; 0,59)	moderate
Met+SU vs. Met+DPP-4 (shorter duration)	5 trials, n=3300, - 4 trials, ≤1y, pooled between group difference -0,09% (95% KI -0,21; 0,03), moderate dose SU, maximum dose DPP-4 - 1 trial excluded	SOE low
Met+SU vs. Met+DPP-4 (longer duration):	5 trials, n=7270, 104 weeks: pooled between group difference -0,03% (95% KI -0,15; 0,09)	SOE low
Met+DPP-4 vs. Met+SGLT2	4 trials, n=3423, ≤1y, MD 0,2% (95% KI 0,1; 0,3), 1 trial (90weeks), met+Sitagliptin vs. Met+Empagliflozin MD 0,2% (95%KI 0,0&; 0,5%)	moderate
Met+DPP-4 vs. Met+GLP-1-RA	4 trials, n=3322 - 3 trials, ≤1y, MD 0,65% (95% KI 0,54; 0,75) - 1trial, 104weeks, "metformin plus sitagliptin with metformin plus albiglutide, significantly favoring the metformin plus albiglutide arm by 0.4 percent"	moderate
Met+DPP-4 vs. Met+basal insulin	1 trial, 24 weeks, n=515, MD 0,59% (95%KI 0,42; 0,76)	low

Hypoglykämien

Vergleich	Ergebnis	Strength of evidence (SOE)
Monotherapie		
Met vs. DPP-4	Mild, moderate, total: 6 trials reported on hypoglycaemia, n=6710, 3 trials, 24-26weeks, Symptomatic hypoglycaemia: Met 40/1096 vs. DPP-4 19/1026, OR 0,52 (95%KI 0,3; 0,9)	SOE low
	Severe:	SOE low

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2016): Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. An Update. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville (MD) (Comparative Effectiveness Reviews, 173)

	4 trials (24-26weeks): 2 trials no severe events in either arm, 1 trial: 1 event Metformin, 0 events DPP-4; 1 trial: 2 events in DPP-4-Group, did not report on events in Metformin-group. 2 trial (76-104weeks): 1 trial: no events, 1 trial: 3 events Metformin, none event DPP-4.	
SU vs. DPP-4	mild, moderate, total: 4 trials, n=1065, SU vs. DPP-4 range in OR 3,8 to 12,4,	SOE moderate
	Severe: 2 trials, n=623: - 1 trial: SU 6/212 (2,8% vs. DPP-4 3/210, 1,4% - 1 trial: SU 0/64, 0% vs. DPP-4 0/137, 0%	SOE low
DPP-4 vs. SGLT2	Total (any hypoglycaemia): 1 trial, n=670, 24 weeks: Sitagliptin 1/223, <1% vs. empagliflozin 10mg 1/224, <1% vs. empagliflozin 25mg 1/225, <1%	SOE low
	Severe: 1 trial, n=670, 24 weeks: Sitagliptin 0/223, 0% vs. empagliflozin 10mg 0/224, 0% vs. empagliflozin 25mg 0/225, 0%	SOE low
DPP-4 vs. GLP-1-RA	Mild, moderate, total: 1 trial, n= 411, 26 weeks: Total hypoglycaemia: GLP-1-RA 13/248, 5,2% vs. sitagliptin 5/163, 3,1% Mild hypoglycaemia: GLP-1-RA 5/248, 2,0% vs. sitagliptin 0/163, 0%	SOE low
	Severe: 1 trial, n=411, 26 weeks: GLP-1-RA 0/248, 0% vs. sitagliptin 0/163, 0%	SOE low

Vergleiche Metformin-Monotherapie versus Kombinationstherapie

Met vs. Met+DPP-4	Mild, moderate: - 14 short term trials: Met+DPP-4 vs. Met: pooled OR 0,97 (95% KI 0,6; 1,5), - 1 trial (104weeks): Met 1% vs. Met+Sitagliptin 1,3% - 1 trial (26weeks): Met 4,8 events per person-year vs. Met+Sitagliptin 0,1 event per person-year Total hypoglycaemia: - 11 (12?) trials (<52 weeks): Met vs. Met+DPP-4 pooled OR 1,0 (95% KI 0,6; 1,7), 3 trials excluded: no events - 1 trial (76weeks) Met 20 events (6,1%) vs. Met+Saxagliptin 15 events (4,7%)	SOE high
	Severe: 13 trials, 10 davon: no event, - 1 trial 24 weeks: Metformin 1/179 vs. Met + DPP-4 1/181 - 1 trial 24 weeks: Met 1/147 vs. 0/143 - 1 trial 76 weeks: Met 0/328 vs. 1/320 Anmerkung ÄZQ: unterschiedliche Angaben in Hintergrundtext und zusammenfassender Tabelle (Anzahl Studien)	SOE low

Vergleiche Kombinationstherapien

Met+SU vs. Met+DPP-4	Mild, moderate, total: 4 trials, 12-52weeks, Met+DPP-4 vs. Met+SU: OR 0,2 (95% KI 0,1; 0,4), 4 trials, >52weeks, Met+DPP-4 vs. Met+SU: 88/2384 (3,7%) Met+DPP4 vs. 693/2381 (29,1%) Met+SU, OR 0,07 (95% KI 0,04; 0,14), I ² = 81,5%, 4 Studies	SOE high
	Severe: 6 trials, n=4717, (Zahlen differieren zwischen Darstellung 247/1215 und 260/1215, Zahlen aus der Abbildung wurden verwendet)	SOE high

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2016): Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. An Update. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville (MD) (Comparative Effectiveness Reviews, 173)

	3 trials <1y: Met+DPP-4 vs. Met+SU: OR 0,16 (95%KI 0,05; 0,56), 5 trials, 2y: Met+DPP-4 vs. Met+SU: 3/2972 (0,1%) Met+DPP4 vs. 42/2965 (1,4%) Met+SU, OR 0,09 (95%KI 0,03; 0,26), 1 of 5 trials excluded from metaanalysis (no events), I ² =0%,	
Met+DPP-4 vs. Met+SGLT2	Total: 12 to 78w, Five studies considered hypoglycemia for the comparison of a combination of metformin plus a DPP-4 inhibitor versus a combination of metformin plus a SGLT2 inhibitor, showing no clear between-group differences in hypoglycemia risk Anmerkung ÄZQ: Abweichende Darstellung in Tabelle und Hintergrundtext (Anzahl Studien)	SOE low
	Severe: 2 trials, n=1359, Four trials, with equipotent doses in each arm, showed no significant between-group differences in severe hypoglycemia risk. Anmerkung ÄZQ: Abweichende Angaben zwischen Hintergrundtext und Tabelle.	SOE low
Met+DPP-4 vs. Met+GLP-1-RA	Mild, moderate, total: 3 trials, n=1851, 26 to 104w: - 1 trial, 104weeks, mild-moderate asymptomatic: Met+ DPP-4 4/302, 1,3% vs. Met+GLP-1-RA 4/302, 1,3% mild-moderate symptomatic: Met+ DPP-4 5/302, 1,7% vs. Met+GLP-1-RA 9/302, 3% - 1 trial, 26 weeks mild-moderate symptomatic: Met+DPP-4 5/166, 3% vs. Met+GLP-1-RA 2/160, 1,3% - 1 trial, 52 weeks: mild,-moderate: Met+DPP-4 15/315, 4,8% vs. Met+ Dulaglutid 0,75mg 16/302, 5,3% Mild-moderate: Met+DPP-4 15//315, 4.8% vs. Met+ Dulaglutid 1,5mg 31/304, 10,2%	SOE low
	Severe: 3 trials, n=1851, 26 to 104w: 1 trial, 104 weeks: Met+ DPP-4 0/302 vs. Met+GLP-1-RA 0/302 1 trial, 26weeks: Met+ DPP-4 0/166 vs. Met+GLP-1-RA 0/160 1 trial, 52 weeks: Met+DPP-4 0/315 vs. Met+ Dulaglutid 0,75mg 0/302 Met+DPP-4 0/315 vs. Met+ Dulaglutid 1,5mg 0/304	SOE low
Met+DPP-4 vs. Met+basal insulin	total: 1 trial, 24 weeks, n=515, Met+DPP-4 28/264, 10,6% vs. Met+Basal insulin 86/237, 36,3%%	SOE low
	Severe: 1 trial, 24 weeks, n=515, Met+DPP-4 1/264, 0,4% vs. Met+Basal insulin 3/237, 1,3%	SOE low

Gewicht

Vergleich	Ergebnisse	Strength of evidence (SOE)
SU vs. DPP-4	3 trials, ≤54 weeks, n=1271, SU vs. DPP-4: MD ranged between 0,9kg and 1,8kg, no meta-analysis: differences in dosing and population Sulfonylureas increased weight by about 1.2 kg, and the DPP-4 inhibitors decreased weight by around 0.4 kg, in these studies	SOE low
DPP-4 vs. SGLT2	1 trial, n=899, 24weeks, DPP-4 vs. SGLT2: MD 2,5kg and 2,7kg for low dose and high dose SGLT2 respectively The sitagliptin-treated patients maintained weight, and the empagliflozin-treated patients decreased weight, over the 24 w.	SOE moderate
DPP-4 vs. GLP-1-RA	2 trials, n=860: 1 trial: 26weeks. Sitagliptin vs. exenatide: MD 1,2kg (95%KI 0,5; 1,9) 1 trial: open-label, n=40, 24 weeks: Sitagliptin vs. liraglutid MD 1,5kg (95%KI -24kg; 27kg)	SOE low

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2016): Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. An Update. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville (MD) (Comparative Effectiveness Reviews, 173)

Met vs. Met+DPP-4 (≤1y)	28 trials, n=16837: 20 trials, Met vs. Met+DPP-4 MD -0,1kg (95%KI -0,24; 0,03) 8 studies excluded: higher doses in metformin or absence of needed data	SOE moderate
Met vs. Met+DPP-4 (1,5-2y)	3 trials, Met vs. Met+DPP-4 MD 1,1kg (95%KI -2,3; 0,07)	SOE low
Met+SU vs. Met+DPP4 (≤1y)	5 trials, n=3300, Met+SU vs. Met+DPP4 MD 2,1kg (95%KI 1,8; 2,3) The metformin plus sulfonylurea arms all had weight gain, and the metformin plus DPP-4 inhibitor arms all had weight loss or weight maintenance.	SOE high
Met+SU vs. Met+DPP4 (2y)	5 trials, n=7270, Met+SU vs. Met+DPP4 MD 2,4kg (95%KI 1,9; 2,9) The metformin plus sulfonylurea arms all had weight gain, and the metformin plus DPP-4 inhibitor arms all had weight loss or weight maintenance.	SOE low
Met+DPP-4 vs. Met+SGLT2	5 trials, n=3423, no meta-analysis: differences in study duration and reporting of outcome, All five studies significantly favored the combination of metformin plus anSGLT2 inhibitor (range in mean between-group differences in weight of 1.8 kg to 3.6 kg)	SOE moderate
Met+DPP-4 vs. Met+GLP-1-RA	3 trials, Met+DPP-4 vs. Met+GLP-1-RA MD 1,8kg (95%KI 1,1; 2,5) Individuals in both arms lost weight but the metformin plus GLP-1 receptor agonist decreased weight more than the metformin plus DPP-4 treatment. 1 trial, 104 weeks, MD 0,4kg (95%KI -4,8;5,4)	SOE moderate
Met+DPP-4 vs. Met+basal insulin	1 trial, n=515, 24weeks, Met+DPP-4 vs. Met+basal insulin: MD -1,5kg (95%KI -2,1; -0,9) The metformin plus DPP-4 arm decreased weight, and the metformin plus insulin glargine arm increased weight.	SOE low

NR: not reported, DPP-4: DPP-IV-Inhibitoren, SGLT2: SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-RA: GLP-1-Rezeptor-Agonisten, Met: Metformin, SU: Sulfonylharnstoff, TZD: Thiazolidinedione, HR: Hazard ratio (95%-KI), w: weeks, MD: mean between group difference
 ACR: albumin-to-creatinin ratio, SOE: strength of evidence (Seite 71/1215, Owens DK et al. AHRQ series paper 5: grading the strength of a body of evidence when comparing medical interventions-agency for healthcare research and quality and the effective health-care program. J Clin Epidemiol. 2010 May;63(5):513-23. PMID: 19595577.

Anhang 4.6.2 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

-> Die Netzwerkmetaanalyse (Zheng et al, 2018) wurde in der AG Algorithmus diskutiert. Aufgrund der methodisch schweren Beurteilbarkeit wurde der Artikel nicht empfehlungsbe-gründend herangezogen.

Siehe auch Anhang 4.7.3

Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2018; 319(15):1580–91. DOI: 10.1001/jama.2018.3024.

PubMed-Link	Charakteristika	Eingeschlossene Studien	Baseline-Charakteristika
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/29677303 ID: #29542	<p>Fragestellung: To compare the efficacies of SGLT2 inhibitors, GLP-1 agonists, and DPP-4 inhibitors on mortality and cardiovascular end points using network meta-analysis.</p> <p>Suchzeitraum: from inception through October 11, 2017</p> <p>Population: DM-2, followup ≥12weeks, RCTs</p> <p>Intervention: SGLT2, GLP-1-RA, DPP-4</p> <p>Vergleich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Compared with each other (SGLT2, GLP-1-RA, DPP-4) - or placebo - or no treatment, <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - primary outcome: all-cause mortality; - secondary outcomes: cardiovascular (CV) mortality, heart failure (HF) events, myocardial infarction (MI), unstable angina, and stroke; safety end points: adverse events and hypoglycemia. <p>Additional drug class-specific safety end points: SGLT2: lower-limb amputation, urinary tract infection, and genital infection, GLP-1-RA: acute pancreatitis, retinopathy, DPP-4: acute pancreatitis.</p> <p>Study type: RCTs</p>	<p>236 trials (n=176310), including 9 cardiovascular outcome trials, enrolling n= 87162 participants at increased risk of or who had cardiovascular disease, making up</p> <ul style="list-style-type: none"> - 42.9% of all SGLT2 inhibitor trials (17162 of 40009, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS) - 60.0% of all in GLP-1 agonist trials (33457 of 55740, ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL) - 53.8% of all in the DPP-4 inhibitor trials 36543 of 67958, SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS). <p>Direct comparisons: GLP-1-RA vs. DPP-4: 14 trials SGLT2 vs. DPP-4: 8 trials SGLT2 vs. GLP-1-RA: 1 trial</p>	<p>Study participant characteristics: mean values/comparisons: Men (%): 50,9-57,9% Age (y): 52,9-58,0y BMI: 29,3-32,6kg/m2 HbA1c: 8,0-8,2%</p> <p>Risk of bias: Of 236 included studies, 104 (44,1%): low risk of bias across all domains (siehe S 5/12)</p>

- Bayesian network meta-analysis
- Anmerkungen Methodik:
 - o Studien nur durch mean HbA1c, mean BMI, Geschlecht, follow up (weeks), total randomised, drug, comparator charakterisiert, keine Angaben über Begleiterkrankungen oder Begleitmedikation; Dosierung, Land, Diabetes-Dauer.

Ergebnisse

All-cause mortality 97 trials, I²=12%

Treatment		Vergleichsintervention			
		Control group (placebo or no treatment)	DPP-4	GLP-1	SGLT2
Treatment	Control 88 trials, 2955/57022, 5,2%	Reference	HR 0,98 (0,90; 1,06)	HR 1,14 (1,06; 1,23)	HR 1,25 (1,12; 1,40)
	DPP-4 49 trials, 1171/30178, 3,9%	HR 1,02 (0,94; 1,11)	Reference	HR 1,17 (1,04; 1,30)	HR 1,28 (1,11; 1,47)

Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2018; 319(15):1580–91. DOI: 10.1001/jama.2018.3024.

	GLP-1-RA 32 trials, 1195/27373, 5,5%	HR 0,88 (0,81; 0,94)	HR 0,86 (0,77; 0,96)	Reference	HR 1,10 (0,96; 1,26)
	SGLT2 29 trials, 714/19587, 3,6%	HR 0,80 (0,71; 0,89)	HR 0,78 (0,68; 0,9)	HR 0,91 (0,79; 1,04)	Reference

Cardiovascular mortality, 56 trials, I²=19%

		Vergleichsintervention			
		Control group (placebo or no treatment)	DPP-4	GLP-1	SGLT2
Treatment	Control 50 trials, 1833/50869, 3,6%	Reference	HR 1,00 (0,90; 1,10)	HR 1,17 (1,06; 1,30)	HR 1,27 (1,10; 1,46)
	DPP-4 27 trials, 763/24519, 3,1%	HR 1,00 (0,91; 1,11)	Reference	HR 1,18 (1,02; 1,36)	HR 1,27 (1,07; 1,51)
	GLP-1-RA 19 trials, 704/23554, 3,0%	HR 0,85 (0,77; 0,94)	HR 0,85 (0,74; 0,98)	Reference	HR 1,08 (0,91; 1,29)
	SGLT2 19 trials, 468/18407, 2,5%	HR 0,79 (0,69; 0,91)	HR 0,79 (0,66; 0,94)	HR 0,93 (0,78; 1,10)	Reference

Heart failure events, 58 trials, I²=19%

		Vergleichsintervention			
		Control group (placebo or no treatment)	DPP-4	GLP-1	SGLT2
Treatment	Control 55 trials, 1370/48362, 2,8%	Reference	HR 0,88 (0,78; 1,00)	HR 1,08 (0,98; 1,18)	HR 1,6 (1,39; 1,84)
	DPP-4 24 trials, 544/22327, 2,4%	HR 1,13 (1,00; 1,28)	Reference	HR 1,22 (1,05; 1,42)	HR 1,81 (1,50; 2,18)
	GLP-1-RA 21 trials, 638/23363, 2,7	HR 0,93 (0,84; 1,02)	HR 0,82 (0,70; 0,95)	Reference	HR 1,48 (1,25; 1,76)
	SGLT2 19 trials, 266/15989, 1,7%	HR 0,62 (0,54; 0,72)	HR 0,55 (0,46; 0,67)	HR 0,67 (0,57; 0,80)	Reference

Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2018; 319(15):1580–91. DOI: 10.1001/jama.2018.3024.

All myocardial infarction, 97 trials, I²=15%

		Vergleichsintervention			
		Control group (placebo or no treatment)	DPP-4	GLP-1	SGLT2
Treatment	Control 87 trials, 2133/53099, 4,0%	Reference	HR 1,06 (0,99; 1,13)	HR 1,06 (0,98; 1,15)	HR 1,16 (1,04; 1,30)
	DPP-4 50 trials, 616/27462, 2,2%	HR 0,94 (0,88; 1,01)	Reference	HR 1,00 (0,90; 1,12)	HR 1,10 (0,96; 1,25)
	GLP-1-RA 30 trials, 1140/26400, 4,3%	HR 0,94 (0,87; 1,02)	HR 1,00 (0,90; 1,11)	Reference	HR 1,09 (0,95; 1,25)
	SGLT2 32 trials, 505/19958, 2,5%	HR 0,86 (0,77; 0,97)	HR 0,91 (0,80; 1,04)	HR 0,92 (0,80; 1,05)	Reference

Unstable angina, 50 trials, I²=20%

		Vergleichsintervention			
		Control group (placebo or no treatment)	DPP-4	GLP-1	SGLT2
Treatment	Control 48 trials, 470/36362, 1,3%	Reference	HR 0,99 (0,82; 1,19)	HR 1,07 (0,86; 1,32)	HR 1,03 (0,79; 1,35)
	DPP-4 21 trials, 227/21211, 1,1%	HR 1,01 (0,84; 1,22)	Reference	HR 1,08 (0,81; 1,43)	HR 1,04 (0,75; 1,45)
	GLP-1-RA 18 trials, 165/14278, 1,2%	HR 0,94 (0,76; 1,16)	HR 0,93 (0,70; 1,23)	Reference	HR 0,97 (0,68; 1,37)
	SGLT2 16 trials, 154/9875, 1,6%	HR 0,97 (0,74; 1,27)	HR 0,96 (0,69; 1,33)	HR 1,03 (0,73; 1,46)	Reference

All stroke, 873 trials, I²=18%

		Vergleichsintervention			
		Control group (placebo or no treatment)	DPP-4	GLP-1	SGLT2

Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2018; 319(15):1580–91. DOI: 10.1001/jama.2018.3024.

Treatment	Control 75 trials, 955/46012, 2,1%	Reference	HR 0,98 (0,85; 1,13)	HR 1,12 (0,99; 1,27)	HR 1,08 (0,92; 1,27)
	DPP-4 39 trials, 371/25106, 1,5%	HR 1,02 (0,88; 1,18)	Reference	HR 1,15 (0,95; 1,39)	HR 1,11 (0,89; 1,37)
	GLP-1-RA 28 trials, 455/23330, 2,0%	HR 0,89 (0,78; 1,01)	HR 0,87 (0,72; 1,05)	Reference	HR 0,96 (0,79; 1,18)
	SGLT2 30 trials, 243/15333, 1,6%	HR 0,92 (0,79; 1,08)	HR 0,90 (0,73; 1,12)	HR 1,04 (0,85; 1,27)	Reference

All adverse events (S. 62/88 Supplement)

		Vergleichsintervention			
		Control group (placebo or no treatment)	DPP-4	GLP-1	SGLT2
Treatment	Control 185 trials, 27792/45832, 60,6%	Reference	HR 0,98 (0,95; 1,01)	HR 0,89 (0,85; 0,92)	HR 0,98 (0,95; 1,02)
	DPP-4 93 trials, 17739/31243, 56,8%	HR 1,02 (0,99; 1,05)	Reference	HR 0,90 (0,87; 0,94)	HR 1,00 (0,96; 1,05)
	GLP-1-RA 60 trials, 14790/21823, 67,8%	HR 1,13 (1,09; 1,18)	HR 1,11 (1,06; 1,16)	Reference	HR 1,11 (1,06; 1,17)
	SGLT2 70 trials, 15811/22301, 70,9%	HR 1,02 (0,98; 1,05)	HR 1,00 (0,96; 1,04)	HR 0,90 (0,86; 0,94)	Reference

Any hypoglycaemia

		Vergleichsintervention			
		Control group (placebo or no treatment)	DPP-4	GLP-1	SGLT2
Treatment	Control 175 trials, 8116/48348, 18,7%	Reference	HR 0,77 (0,67; 0,89)	HR 0,70 (0,60; 0,80)	HR 0,81 (0,69; 0,94)
	DPP-4 79 trials, 2664/28508, 9,3%	HR 1,29 (1,12; 1,50)	Reference	HR 0,90 (0,75; 1,08)	HR 1,04 (0,85; 1,29)

Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2018; 319(15):1580–91. DOI: 10.1001/jama.2018.3024.

	GLP-1-RA 64 trials, 5221/26798, 19,5%	HR 1,44 (1,25; 1,66)	HR 1,11 (0,93; 1,34)	Reference	HR 1,16 (0,95; 1,43)
	SGLT2 63 trials, 4100/20657, 19,8%	HR 1,24 (1,06; 1,45)	HR 0,96 (0,78; 1,18)	HR 0,86 (0,70; 1,06)	Reference

Sensitivity analysis (Bayesian fixed effects model) excluding trials with low cardiovascular risk (Seite 34/88) im Supplement
All-cause mortality (23 trials, 5887 events, 92470 patients, 252293 patient-years)

Kommentar: nur geringe Abweichungen im Vergleich zur Gesamtauswertung		Vergleichsintervention			
		Control group (placebo or no treatment)	DPP-4	GLP-1	SGLT2
Treatment	Control 2901 events/43906 patients	Reference	HR 0,98 (0,90; 1,06)	HR 1,14 (1,05; 1,23)	HR 1,27 (1,13; 1,42)
	DPP-4 1129 events/18747 patients	HR 1,02 (0,93/1,11)	Reference	HR 1,16 (1,04; 1,30)	HR 1,30 (1,13; 1,49)
	GLP-1-RA 1166 events/17629 patients	HR 0,88 (0,81; 0,95)	HR 0,86 (0,77; 0,96)	Reference	HR 1,12 (0,97; 1,28)
	SGLT2 691 events/12188 patients	HR 0,79 (0,70; 0,88)	HR 0,77 (0,67; 0,89)	HR 0,90 (0,78; 1,03)	Reference

Sensitivity analysis (Bayesian fixed effects model) excluding trials with low cardiovascular risk (Seite 34/88) im Supplement
Cardiovascular mortality (20 trials, 3759 events, 92375 patients, 252345 patient-years)

Im Vergleich GLP-1-RA versus DPP-4 wird die 1 geschnitten, in der Gesamtauswertung HR 0,85 (0,74; 0,98), Sonstige Vergleiche: keine großen Abweichungen zur Gesamtauswertung.		Vergleichsintervention			
		Control group (placebo or no treatment)	DPP-4	GLP-1	SGLT2
Treatment	Control 1868 events/43597 patients	Reference	HR 1,01 (0,91; 1,12)	HR 1,17 (1,05; 1,29)	HR 1,29 (1,12; 1,49)
	DPP-4 742 events/18712 patients	HR 0,99 (0,90; 1,10)	Reference	HR 1,16 (1,00; 1,34)	HR 1,28 (1,08; 1,53)
	GLP-1-RA 695 events/17878 patients	HR 0,86 (0,78; 0,95)	HR 0,86 (0,75; 1,00)	Reference	HR 1,11 (0,93; 1,32)
	SGLT2	HR 0,77 (0,67; 0,89)	HR 0,78 (0,65; 0,93)	HR 0,90 (0,76; 1,08)	Reference

Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2018; 319(15):1580–91. DOI: 10.1001/jama.2018.3024.

454 events/12188 patients

Sensitivity analysis (Bayesian fixed effects model)
excluding trials enrolling participants with recent history of acute coronary syndrome (Seite 37/88) im Supplement
All-cause mortality (95 trials, 5275 events, 122712 patients, 270622 patient-years)

Kommentar: nur geringe Abweichungen im Vergleich zur Gesamtauswertung

Vergleichsintervention

Treatment		Vergleichsintervention			
		Control group (placebo or no treatment)	DPP-4	GLP-1	SGLT2
Treatment	Control 2559 events/51309 patients	Reference	HR 0,98 (0,90; 1,06)	HR 1,14 (1,06; 1,23)	HR 1,25 (1,12; 1,40)
	DPP-4 1018 events/27477 patients	HR 1,02 (0,94; 1,11)	Reference	HR 1,17 (1,04; 1,30)	HR 1,28 (1,11; 1,47)
	GLP-1-RA 984 events/24339 patients	HR 0,88 (0,81; 0,94)	HR 0,86 (0,77; 0,96)	Reference	HR 1,10 (0,96; 1,26)
	SGLT2 714 events/19587 patients	HR 0,80 (0,71; 0,89)	HR 0,78 (0,68; 0,90)	HR 0,91(0,80; 1,04)	Reference

Sensitivity analysis (Bayesian fixed effects model)
excluding trials enrolling participants with recent history of acute coronary syndrome (Seite 37/88) im Supplement
cardiovascular mortality (54 trials, 3437 events, 103901 patients, 251381 patient-years)

Kommentar: nur geringe Abweichungen im Vergleich zur Gesamtauswertung

Vergleichsintervention

Treatment		Vergleichsintervention			
		Control group (placebo or no treatment)	DPP-4	GLP-1	SGLT2
Treatment	Control 1679 events/445156 patients	Reference	HR 1,00 (0,90; 1,10)	HR 1,17 (1,06; 1,30)	HR 1,27 (1,10; 1,46)
	DPP-4 674 events/21818 patients	HR 1,00 (0,91; 1,11)	Reference	HR 1,18 (1,02; 1,35)	HR 1,27 (1,07; 1,51)
	GLP-1-RA 616 events/20520 patients	HR 0,85 (0,77; 0,94)	HR 0,85 (0,74; 0,98)	Reference	HR 1,08 (0,91; 1,29)
	SGLT2 468 events/16407 patients	HR 0,79 (0,69; 0,91)	HR 0,79 (0,66; 0,94)	HR 0,93 (0,78; 1,10)	Reference

Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2018; 319(15):1580–91. DOI: 10.1001/jama.2018.3024.

Auswahl weiterer Analysen:

- Differenzierte Betrachtung der cardiovascular outcome trials (Seite 31/88) im Supplement,
- Sensitivity analysis:
 - o restricted to trials with low risk of bias in all domains (Seite 40/88) im Supplement
 - o excluding trials < 52 weeks (Seite 43/88) im Supplement
 - o excluding open-label trials (Seite 46/88) im Supplement
- Forest plot for all-cause mortality of individual drugs: significant results for Empagliflozin, Exenatide und Liraglutide (S. 61/88 Supplement)

Breakdown direct and indirect evidence (S. 67/88)

NA: not applicable, control: placebo or no treatment,

Treatment angegeben als: No of trials, no. with events/total no. of patients, no with events (%)

Anhang 4.7 Evidenztabelle: Sulfonylharnstoffe

Anhang 4.7.1 Sulfonylharnstoffe / Strukturierte Recherche Medikamentöse Therapie des Typ-2-DM

Madsen KS, Kähler P, Kähler LK, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2019; 4:CD012368. DOI: 10.1002/14651858.CD012368.pub2. [50]

PubMed-Link	Charakteristika	Eingeschlossene Studien	Baseline-Charakteristika
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/30998259 ID: #29541	<p>Fragestellung: To assess effects of metformin and sulphonylurea (second- or third-generation) combination therapy for adults with type-2-DM.</p> <p>Suchzeitraum: last search date March 2018, update der AHRQ-Review Recherche (“We based our search on the results of this systematic AHRQ-report and added new references identified by a revised search strategy from 2015 onwards”)</p> <p>Population: ≥18y with DM2 on Met+SU Einschlusskriterien: ≥18y with DM2 on Met+SU, trial duration ≥52weeks Ausschlusskriterien: > 2 glucose-lowering agents, women with gestational DM Interventionen: Metformin plus second- or third-generation sulphonylurea (Met+SU)</p>	<p>Met+SU vs. Met: Derosa 2009a</p> <p>Met+SU vs. Met+Placebo: Ahren 2014, Nauck 2013</p> <p>Met+SU vs. Met+SGLT2-I: Del Prato 2015, Hollander 2017, Leiter 2015, Ridderstrale 2014</p> <p>Met+SU vs. Met+GLP-1-RA: Ahren 2014, Derosa 2010, Derosa 2011a, Gallwitz 2012a, Nauck 2013</p> <p>Met+SU vs. Met+DPP-IV-Inhibitor: Ahren 2014, Dei Cas 2017, Del Prato 2014, Filozof 2010, Gallwitz 2012b, Göke 2013, Matthews 2010, Scherthner 2015, Seck 2010</p> <p>Met+SU vs. Met+long-acting DPP-IV-Inhibitor: Handelsman 2017</p> <p>Met+SU vs. Met+Thiazolidinedione: Charbonnel 2005, Derosa 2005, Derosa 2009a, Derosa 2011b, Hamann 2008, Home 2009, Maffioli 2013, NCT00367055, Petrica 2009, Petrica 2011, Vaccaro 2017</p>	<p>- all trials were conducted in outpatient clinics, - mean age ranged from 52-73 years, one trial included only participants aged ≥65years (Scherthner 2015), - mean HbA1c ranged from 7,3-9,3%, - treatment duration ranged from 1 to 4 years, - comorbidities and comedication varied (412/574).</p>

Madsen KS, Kähler P, Kähler LK, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2019; 4:CD012368. DOI: 10.1002/14651858.CD012368.pub2. [50]

Vergleiche:

- Metformin alone OR
- Metformin + Placebo OR
- Metformin + another glucose-lowering intervention

Study type: RCTs

Met+SU v. Met+Glinide: Derosa 2009b, Gerich 2005, Ristic 2007

AMSTAR-II-Score: high

Die Darstellung der Vergleiche in der Evidenztabelle beschränkt sich auf Vergleiche zu GLP-1-RA, DPP-IV-Inhibitoren und SGLT2-Inhibitoren, da Glinide und TZD lt. Aussage der Arbeitsgruppe in der Versorgung der Diabetiker in Deutschland zum Zeitpunkt der Überarbeitung der NVL eine untergeordnete Rolle spielen.

Ergebnisse

Endpunkt: Gesamt mortalität (n)

Vergleich	Met+ antidiabetic drug	Met+SU	Relative effect (95% KI)	No of participants (trials)	GRADE	Kommentar
Met+Placebo	- 1 RCT: Met+Glimepirid 0/242 vs. Met+Placebo 0/121 - 1 RCT: Met+Glimepirid 6/307, 2% vs. Met+Placebo 1/101, 1%, RR 1,97 (0,24; 16,2)				low	SU: Glimepirid
Met+GLP-1-RA (follow-up 2-3 y)	11/1537 (0,7%)	11/1057 (1,0%)	RR 1,15 (0,49; 2,67)	2594 (3)	low	SU: Glimepirid
Met+DPP-4 (follow-up 1-3y)	26/6307 (0,4%)	33/5387 (0,6%)	RR 1,32 (0,76; 2,28)	11694 (9)	low	SUs: Glimepirid, Glipizide, Gliclazid, Glibenclamid (n=64, 0 deaths),
Met+SGLT2 (follow-up 2-4y)	19/3027 (0,6%)	13/2107 (0,6%)	RR 0,96 (0,44; 2,09)	5134 (4)	Very low	SU: Glimepirid, Glipizide (n=814, RR 2,49 (0,49; 12,75)),

Cardiovascular mortality (n)

Met+Placebo	- 1 RCT: Met+Glimepirid 0/242 vs. Metformin+Placebo 0/121 - 1 RCT: Met+Glimepirid 1/307, 0,3% vs. Met+Placebo 1/101, 1%, RR 0,33 (0,02; 5,21)				low	SU: Glimepirid
M+GLP-1-RA (follow-up 2-3y)	Comment: 1 RCT: Met+SU 1/307 (0,3%) vs. Met+GLP-1-RA 1/302 (0,3%), RR 0,98 (0,06; 15,66)				low	SU: Glimepirid
Met+DPP-4 (follow-up 1-3y)	9/3885 (0,2%)	11/2989 (0,4%)	RR 1,54 (0,63; 3,79)	6874 (6)	low	SUs: Glimepirid, Glipizide, Glibenclamid (n=64, 0 deaths)

Madsen KS, Kähler P, Kähler LK, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2019; 4:CD012368. DOI: 10.1002/14651858.CD012368.pub2. [50]

Met+SGLT2 (follow-up 2-4y)	6/2262 (0,3%)	4/1327 (0,3%)	RR 1,22 (0,33; 4,41)	3589 (3)	Very low	SU: Glipizide (n=814), Glimepirid
----------------------------	---------------	---------------	----------------------	----------	----------	-----------------------------------

Serious adverse events (n)

Vergleich	Met+ antidiabetic drug	Met+SU	Relative effect (95% KI)	No of participants (trials)	GRADE	Kommentar
Met+Placebo	24/222 (10,8%)	60/549 (10,9%)	RR 0,97 (0,59; 1,61)	771 (2)	Very low	SU: Glimepirid
Met+GLP-1-RA (follow-up 2-3 y)	194/1537 (12,6%)	128/1057 (12,1%)	RR 0,90 (0,73; 1,11)	2594 (3)	Very low	SU: Glimepirid
Met+DPP-4 (follow-up 1-3y)	779/6307 (12,4%)	735/5387 (13,6%)	RR 1,07 (0,97; 1,18)	11694 (9)	Very low	SUs: Glimepirid, Glipizide, Glibenclamid (n=64, 0 SAE), Gliclazid
M+SGLT2 (follow-up 2-4y)	375/3027 (12,4%)	315/2107 (15,5%)	RR 1,02 (0,76; 1,37)	5134 (4)	Very low	SU: Glipizide (n=814), Glimepirid

Non-fatal stroke (n)

Met+Placebo	Not reported					
Met+GLP-1-RA	Not reported, no adequate data for analysis					
Met+DPP-4 (follow-up 1-2y)	8/2995 (0,3%)	14/2098 (0,7%)	RR 2,21 (0,74; 6,58)	5093 (4)	Very low	SUs: Glimepirid, Glipizide, Glibenclamid (n=64, 0 no event)
M+SGLT2 (follow-up 2y)	7/1856 (0,4%)	3/919 (0,3%)	RR 0,87 (0,22; 3,34)	2775 (2)	Very low	SU: Glimepirid

Non-fatal myocardial infarction (n)

Met+Placebo	1/222 (0,5%)	2/549 (0,4%)	RR 0,63 (0,08; 5,10)	771 (2)	Very low	SU: Glimepirid
Met+GLP-1-RA (follow-up 2-3 y)	6/1026 (0,6%)	2/549 (0,4%)	RR 0,57 (0,12; 2,82)	1575 (2)	Very low	SU: Glimepirid
Met+ DPP-4 (follow-up 1-3y)	13/3885 (0,3%)	15/2989 (0,5%)	RR 1,45 (0,69; 3,07)	6874 (6)	Very low	SUs: Glimepirid, Glipizide, Glibenclamid (n=64, 0 non-fatal MI)

Madsen KS, Kähler P, Kähler LK, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2019; 4:CD012368. DOI: 10.1002/14651858.CD012368.pub2. [50]

Met+SGLT2 (follow-up 2-4y)	8/1374 (0,6%)	7/890 (0,8%)	RR 1,43 (0,49; 4,18)	2264 (2)	Very low	SU: Glipizide (n=814), Glimepirid
Heart failure (nicht in der summary of findings for the main comparison-Tabelle)						
Vergleich	Met+ antidiabetic drug	Met+SU	Relative effect (95% KI)	No of participants (trials)	GRADE	Kommentar
Met+Placebo	- 1 RCT: Met+Glimepirid 0/242 vs. Metformin+Placebo 0/121 - 1 RCT: Met+Glimepirid 1/307, 0,3% vs. Met+Placebo 0/101, 0%, RR 0,99 (0,04; 24,20)				NR	SU: Glimepirid
Met+GLP-1-RA	4/1537 (0,3%)	1/1057 (0,1%)	RR 0,54 (0,10; 2,77)	2594 (3)	NR	SU: Glimepirid
Met+DPP-4	14/5797 (0,2%)	15/4894 (0,3%)	RR 1,05 (0,47; 2,34)	10691 (8)	NR	SUs: Glimepirid, Glipizide, Glibenclamid (n=64, 0 event)
Met+SGLT2	0/2139 (0%)	4/1670 (0,2%)	Peto OR 9,21 (1,26; 67,24)	3809 (3)	NR	SU: Glipizide (n=814), Glimepirid
Microvascular complications (n), definition: end-stage renal disease, blindness or severe vision loss, amputation of lower extremity						
Met+Placebo	1 RCT reported: no participants had end-stage renal disease: Met+Glimepirid 0/242 vs. Metformin+Placebo 0/121				Very low	SU: Glimepirid
Met+GLP-1-RA	Not reported, no adequate data for analysis					
Met+DPP-4 (follow-up 1 y)	In 1 trial no participants had a lower-extremity amputation, developed blindness or severe vision loss, or end-stage renal disease			64 (1)	Very low	SU: Glibenclamid
Met+SGLT2 (follow-up 2y)	In 1 trial 1/437 (0,2%) participants had an amputation of the lower extremity in the Met+SU group compared with 1/888 (0,1%) in the Met+SGLT2 group.			1325 (1)	Very low	SU: Glimepirid
Health related quality of life: not reported						

Madsen KS, Kähler P, Kähler LK, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2019; 4:CD012368. DOI: 10.1002/14651858.CD012368.pub2. [50]

Not Reported

Intermediäre Endpunkte (außerhalb der Summary of findings tabelle for the main comparison)

Hypoglykämie (mild to moderate)

Vergleich	Met+ antidiabetic drug	Met+SU	Relative effect (95% KI)	No of participants (trials)	GRADE	Kommentar
Met+Placebo	21/222 (9,5%)	160/549 (29,1%)	RR 3,93 (0,71; 21,88)	771 (2)	NR	SU: Glimepirid, I ² =87%, fixed effect RR 2,87 (1,9; 4,34)
Met+GLP-1-RA	169/1537 (11,0%)	400/1057 (37,8%)	RR 3,24 (2,05; 5,13)	2594 (3)	NR	SU: Glimepirid, I ² =85%
Met+DPP-4	185/5438 (3,4%)	1359/4535 (30%)	RR 7,42 (4,77; 11,53)	9973 (7)	NR	SUs: Glimepirid, Glipizide, Glibenclamid (n=64, RR 14,76 (0,83; 262,70)), I ² =84%
Met+SGLT2	89/1639 (5,4%)	514/1670 (30,8%)	RR 5,60 (2,38; 13,14)	3309 (3)	NR	SU: Glipizide (n=814), Glimepirid, I ² =93%

Serious hypoglycaemia

Met+Placebo	- 1 RCT: Met+Glimepirid 0/242 vs. Metformin+Placebo 0/121 - 1 RCT: Met+Glimepirid 1/307, 0,3% vs. Met+Placebo 0/101, 0%, RR 0,99 (0,04; 24,20)				NR	SU: Glimepirid
Met+GLP-1-RA	2/1537 (0,1%)	1/1057 (0,1%)	RR 1,00 (0,16; 6,3)	2594 (3)	NR	SU: Glimepirid, I ² = 0%
Met+DPP-4	4/5797 (0,1%)	51/4894 (1,0%)	RR 8,04 (3,31; 19,53)	10691 (8)	NR	SU: Glimepirid, Glipizide, Glibenclamid (n=64, RR 4,92 (0,21; 116,17)), I ² =0%
Met+SGLT2	8/3027 (0,3%)	30/2107 (1,4%)	RR 6,16 (2,92; 12,97)	5134 (4)	NR	SU: Glipizide (n=814), Glimepirid, I ² =0%

Weight change (kg)

Madsen KS, Kähler P, Kähler LK, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2019; 4:CD012368. DOI: 10.1002/14651858.CD012368.pub2. [50]

Vergleich	Met+SU vs. Met+antidiabetic drug	No of participants (trials)	GRADE	Heterogeneity (I ²)	Kommentar
Met+Placebo	MD 3,4kg (1,4; 5,4)	476 (2)	NR	I ² =73%	SU: Glimepirid,
Met+GLP-1-RA	MD 5,5kg (3,6; 7,5)	1777 (5)	NR	I ² = 91%	4 trials: SU: Glimepirid, 1 trial: SU Glibenclamid (n=116), MD 12,7 (9,61; 15,79)
Met+DPP-4	MD 2,15 (1,71; 2,58)	10228 (9)	NR	I ² =78%	SU: Glimepirid, Glipizide, Glibenclamid (n=64, MD 4,5 (-4,81; 13,81)), Gliclazid,
Met+SGLT2	MD 4,4kg (4,1; 4,8)	3294 (3)	NR	I ² =0%	SU: Glipizide (n=299), Glimepirid,
Change in HbA1c					
Met+Placebo	MD -0,5% (-1,1; 0,1)	472 (2)	NR	I ² =82%	random MD -0.5% (-1.1 to 0.1), fixed MD -0.6% (-0.8 to -0.4)
Met+GLP-1-RA	MD 0,01% (-0,2; 0,2)	2346 (5)	NR	I ² = 88%	4 trials: SU: Glimepirid, 1 trial: SU Glibenclamid (n=116, MD -0,2 (-0,29; -0,11))
Met+DPP-4	MD -0,1% (-0,1; 0,03)	9320 (9)	NR	I ² =80%	Fixed MD -0,1% (-0,1; -0,04), SU: Glimepirid, Glipizide, Glibenclamid (n=64, MD 0,10 (-0,21; 0,41)), Gliclazid,
Met+SGLT2	MD 0,1% (-0,1; 0,2)	4182 (4)	NR	I ² =86%	Fixed MD 0,1% (0,02; 0,1), SU: Glipizide (n=150), Glimepirid,

- GRADE: Die GRADE-Bewertung bezieht sich auf die Bewertung durch die Review-Autoren
 - Betrachtete Substanzen (Sulfonylharnstoffe) in der Kommentarspalte berichtet; für Glibenclamid wurden die Anzahl der Studienteilnehmer und die Einzelauswertung angegeben. Wurden zwei unterschiedliche Sulfonylharnstoffe in die Auswertung einbezogen, wurde von einer Substanz die Anzahl der Studienteilnehmer angegeben.
 Met: Metformin, SU: Sulfonylharnstoff, GLP-1-RA: GLP-1-Rezeptor-Analoga, SGLT2: SGLT2-Inhibitor, DPP-4: DPP-IV-Inhibitor, TZD: Thiazolidinedione, NR: not reported, HR: Hazard ratio, MD: Mean difference,
 SAE: serious adverse event ("defined according to the International Conference on Harmonization Guidelines as any event that leads to death, that is life-threatening, required inpatient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, resulted in persistent or significant disability, and any important medical event that may have jeopardised the participant or required intervention to prevent it (ICH 1997), or as reported in trials.")

AHRQ

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2016): Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. An Update. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville (MD) (Comparative Effectiveness Reviews, 173)

Die Darstellung der Vergleiche in der Evidenztabelle beschränkt sich auf ausgewählte Vergleiche zu **Sulfonylharnstoffen**. Eine ausführlichere Beschreibung, Bewertung und Extraktion der Ergebnisse zu DPP-4-Hemmern zu finden.

Gewicht

Vergleich	Ergebnisse	Strength of evidence (SOE)
Met+SU vs. Met+DPP4 (≤1y)	5 trials, n=3300, Met+SU vs. Met+DPP4 MD 2,1kg (95%KI 1,8; 2,3) The metformin plus sulfonylurea arms all had weight gain, and the metformin plus DPP-4 inhibitor arms all had weight loss or weight maintenance.	SOE high
Met+SU vs. Met+DPP4 (2y)	5 trials, n=7270, Met+SU vs. Met+DPP4 MD 2,4kg (95%KI 1,9; 2,9) The metformin plus sulfonylurea arms all had weight gain, and the metformin plus DPP-4 inhibitor arms all had weight loss or weight maintenance.	SOE low
Met + SU vs. Met + insulin	Met + SU vs. Met + basal insulin 1 trial, n=75, 48 weeks, mean between group difference in weight -1,7kg (95% CI -3,1; -0,3), SOE low - Individuals in the metformin plus sulfonylurea arm had no change in weight, and those in the metformin plus insulin glargine arm gained weight.	SOE low
	Met + Su vs. Met + premixed insulin: 2 trials, n= 819, range in in between-group differences of -0.7 kg to -0.5 kg). - There was not a mean decrease in weight in any of the study arms.	SOE low
	- Of note, if we combine the three studies comparing metformin plus sulfonylurea with metformin plus a premixed or basal insulin (adding in the study described in the prior comparison), metformin plus sulfonylurea is favored, with a weighted mean between-group difference in weight of -0.67 kg (95% CI, -0.83 kg to -0.51 kg). No single study influenced the results and no substantial heterogeneity was identified. Since premixed and basal insulins may have similar effects on weight, it may be reasonable to combine these categories.	

Anhang 4.7.2 Sulfonylharnstoffe / Literatur aus der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes, 2014 [2]

Referenz	Typ
UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998b): Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). In: <i>Lancet</i> 352 (9131), S. 837–853.	RCT
Patel, A.; MacMahon, S.; Chalmers, J.; Neal, B.; Billot, L.; Woodward, M. et al. (2008): Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. In: <i>N. Engl. J Med</i> 358 (24), S. 2560–2572.	RCT

Anhang 4.7.3 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Rosenstock, Julio; Kahn, Steven E.; Johansen, Odd Erik; Zinman, Bernard; Espeland, Mark A.; Woerle, Hans J. et al. (2019): Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. The CAROLINA Randomized Clinical Trial. In: <i>JAMA</i> 322 (12), S. 1155–1166. DOI: 10.1001/jama.2019.13772.	<p>Objective: This trial assessed cardiovascular outcomes of linagliptin vs glimepiride (sulfonylurea) in patients with relatively early type 2 diabetes and risk factors for or established atherosclerotic cardiovascular disease.</p> <p>Studiendesign/Intervention: Randomized, double-blind, active-controlled, noninferiority trial, - 5mg of linagliptin once daily or 1 to 4mg of glimepiride once daily in addition to usual care. - Investigators were encouraged to intensify glycemic treatment, primarily by adding or adjusting metformin, α-glucosidase inhibitors, thiazolidinediones, or insulin, according to clinical need.</p> <p>Primary outcome: time to first occurrence of CV-death, nonfatal MI, or nonfatal stroke with the aim to establish noninferiority of linagliptin vs glimepiride, defined by the upper limit of the 2-sided 95.47%CI for the hazard ratio (HR) of linagliptin relative to glimepiride of less than 1.3.</p> <p>Einschlusskriterien: Adults with type 2 DM, HbA1c 6.5% to 8.5%, and elevated cardiovascular Risk were eligible for inclusion. Elevated cardiovascular risk: documented atherosclerotic CVD, multiple cardiovascular risk factors, aged at least 70 years, and evidence of microvascular complications. 6042 participants.</p>	<p>Baselinecharacteristics: 6042 participants randomized, 6033 (mean age, 64.0 years; 2414 [39.9%] women; mean glycated hemoglobin, 7.2%; median duration of diabetes, 6.3 years; 42% with macrovascular disease; 59% had undergone metformin monotherapy) were treated and analysed. - median duration of follow-up 6,3 years</p> <p>Ergebnisse: primary outcome: Linagliptin 356/3023 (11.8%) vs. Glimepiride 362/3010 (12.0%); (HR, 0.98 [95.47%CI, 0.84-1.14]; $P < .001$ for noninferiority), meeting the noninferiority criterion but not superiority ($P = .76$).</p> <p>intermediäre Endpunkte: HbA1c: weighted mean difference in adjusted means until week 256 0% (95% KI -0,05; 0,05%). Weight: modest weight gain in glimepiride group: weighted between-group difference -1,54 kg (95% KI -1,80; -1,28) Adverse events: Linagliptin 2822 (93.4%) vs. glimepiride 2856 (94.9%), 15 participants (0.5%) in the linagliptin group vs 16 (0.5%) in the glimepiride</p>	<p>Selection bias Randomisierung: low Allocation concealment: low Kommentar: Patient assignment to the treatment groups will be determined by a computer generated random sequence using an interactive voice and web-based response system (IXRS) (S. 45/175); The placebo tablets and capsules will be identical in appearance to the respective active treatments.</p> <p>Performance bias Verblindung von Teilnehmern und Personal: low Kommentar: After randomisation at Visit 2, neither the patients nor the investigators or sponsor will be aware of the treatment allocation.</p> <p>Detection bias Verblindung der Ergebnisevaluation: low Kommentar: The prospectively defined adjudication process will assess cardiac and neurological vascular events through an independent, blinded, external Clinical Event Committee (CEC).</p> <p>Attrition bias Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unclear Kommentar: 9 Patienten (5 Linagliptin, 4 Glimepirid) „Did not receive treatment as randomized“.</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
		<p>group with adjudicated-confirmed acute pancreatitis.</p> <p>Hypoglycaemic adverse event (at least one): Linagliptin 320 (10.6%) vs. glimepiride 1132 (37.7%) (HR, 0.23 [95%CI, 0.21-0.26]).</p>	<p>ITT-Analyse: low</p> <p>Kommentar: For the primary and key secondary endpoints a 'classical intention to treat (ITT) analysis on the FAS' will be done.</p> <p>Analysen zu treated set und treated set +0, +7 und +30.</p> <p>Reporting bias</p> <p>selektive Ergebnisdarstellung: unclear</p> <p>Kommentar: einige Protokolländerungen; darunter auch Änderungen der Endpunkte (z. B. exclusion of silent MI from primary endpoint, Deletion of stable angina pectoris as study endpoint; Inclusion of classical MACE endpoint as first key secondary endpoint and shift of previous first and second key secondary endpoints to second and third position.)</p> <p>Andere Biasursachen</p> <p>Baseline imbalance: low</p> <p>Kommentar: Baselinedaten ausgeglichen</p> <p>Interessenkonflikte/ Sponsoring: This study was sponsored by Boehringer Ingelheim and Eli Lilly and Company.</p> <p>Kommentar/Fragen:</p> <p>- "At any time during the study, glimepiride/glimepiride placebo can be down titrated to prevent recurrent hypoglycaemic events. Glimepiride/ glimepiride placebo dose adjustments can be done through IXRS in a blinded manner." (Seite 48/175),</p>

ergänzt

Anhang 4.8 Evidenztabelle: Insulintherapie

Anhang 4.8.1 Insulin / Strukturierte Recherche Medikamentöse Therapie des Typ-2-DM

Jahr	Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Kommentar, Datenqualität
2004	Goudswaard AN. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2004(4):CD003418. ID #19294	Suchzeitraum: 05/2004 Population: with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycaemic control despite oral hypoglycaemic agents Interventionen und Vergleiche: - Insulin monotherapy compared to combinations of insulin with single or multiple oral hypoglycaemic agents. Dauer: follow-up two months Studientyp: RCTs of any design Eingeschlossene Studien: 20 RCTs (mean duration 10 mo); n= 1,811, mean age 59.8 y; mean duration of diabetes 9.6 y. Subgruppen/ Sensitivitätsanalysen: - different oral hypoglycaemic agent(s) and different types of insulin, timing and frequency of insulin injections. - excluding unpublished studies. - study quality - excluding very long or large studies to establish how they dominate the results.	diabetes-related morbidity, mortality or total mortality: No studies glycaemic control: - Insulin-OHA combination therapy statistically significant benefits over insulin monotherapy only when the latter was applied as a once-daily injection of NPH: (pooled weighted mean difference) lowering of HbA1c of 0.3% (95% CI 0.0 to 0.6; I ² = 16,3%) - twice-daily insulin monotherapy (NPH or mixed insulin) superior to insulin-OHA combination therapy (when insulin as a single morning injection) - OHAs + bedtime NPH insulin comparable to insulin monotherapy (administered as twice daily, or multiple daily injections). total daily insulin requirement: insulin-OHA combination therapy associated with a 43% relative reduction compared to insulin monotherapy. frequency of symptomatic or biochemical hypoglycaemia: Of 14 studies (22 comparisons) reporting hypoglycaemia, 13 demonstrated no significant difference between insulin and combination therapy quality of life related issues: No significant differences weight gain: statistically significantly less in combination therapy with bedtime NPH insulin vs. insulin monotherapy, provided metformin was used ± sulphonylurea; In all other comparisons no significant differences	AMSTAR: 10 y-y-y-y-y-ca-y-y-y - ausführliche Darstellung der Ergebnisse Qualität - Overall quality: poor (mean: 2.6/ 7 points), - adequate allocation concealment: 5 - 85%: follow-up of less than 1y, long-term effects on glycaemic control, diabetes-related complications, other outcomes are unclear. - statistically heterogeneity: low or moderate (Except in one subcategory) - results should be interpreted against the background of these limitations.
2007	Horvath K. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human iso-	Suchzeitraum: keine Angabe Population: Pat. mit Typ-2-Diabetes Interventionen und Vergleiche: - long-acting insulin analogues (insulin glargine or insulin detemir) vs. NPH insulin	Metabolic control (by HbA1c) and adverse effects - did not differ in a clinical relevant way between treatment groups. severe hypoglycaemia rates - no statistically significant difference shown in any of the trials;	AMSTAR: 9 y-y-y-y-y-ca-y-y-n No evidence for a beneficial effect of long-acting analogues on patient-oriented outcomes like

Jahr	Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Kommentar, Datenqualität
	<p>phane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007(2):CD005613.</p> <p>ID #19409</p>	<ul style="list-style-type: none"> - combination therapy: additional antihyperglycaemic agent had to be part of each treatment arm. - Only studies reporting on insulin scheme with subcutaneous application included <p>Dauer: ≥ 24 weeks or longer</p> <p>Studientyp: RCTs (parallel or cross-over design, blinded or open-label)</p> <p>Eingeschlossene Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8 studies comparing the effects of long-acting insulin analogues to NPH insulin (6 insulin glargine (n = 1715); 2 insulin detemir (n = 578)) -Duration ranged from 24 to 52 weeks. <p>Subgruppen/ Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subgruppen nicht durchgeführt <p>repeating the analysis</p> <ul style="list-style-type: none"> - excluding unpublished studies; - restricting for study quality; - excluding very long or large studies - excluding studies using the following filters: language, source of funding (industry vs other). - using different measures of effect size (RD, OR etc.), different statistical models (fixed, random-effects). 	<ul style="list-style-type: none"> - Peto-OR 0.70 (95% CI 0.40 to 1.23) I²= 26% in favour of insulin glargine - Peto-OR 0.50 (95% CI 0.18 to 1.38; I² = 44%) under therapy with insulin detemir compared to NPH treatment. <p>rate of symptomatic, overall and nocturnal hypoglycaemia</p> <ul style="list-style-type: none"> - statistically significantly lower in patients treated with either insulin glargine or detemir <p>symptomatic hypoglycaemia:</p> <p>Glargine vs NPH: RR 0.84 (95% CI 0.75 to 0.95; I² = 44%, 3 Studien) in favour insulin glargine (nicht-poolbare Ergebnisse narrativ berichtet), Insulin glargin 379/717 (51,1%), NPH 465/741 (62,8%)</p> <p>Detemir vs NPH: RR 0.56 (95% CI 0.42 to 0.74) in favour insulin detemir</p> <p>overall hypoglycaemia:</p> <p>Glargine vs NPH: one study ,74% of patients treated with insulin glargine in the morning, 68% of patients treated with insulin glargine in the evening and 75% of patients treated with NPH insulin at bedtime experienced at least one episode of hypoglycaemia. Neither of the differences was statistically different.</p> <p>Detemir vs NPH: RR 0.82 (95% CI 0.74 to 0.90;I² = 0; 2 studies.) for treatment with insulin detemir versus NPH insulin, Insulin detemir 322/578 (55,7%), NPH 286/402(71,1%), 2 studies, n=980</p> <p>nocturnal hypoglycaemia:</p> <p>Glargine vs NPH: RR 0.66 (95% CI 0.55 to 0.80; I² = 33%, 3 studies) in favour of treatment with insulin glargine (nicht-poolbare Ergebnisse narrativ berichtet), Insulin glargin 180/717 (25%), NPH 280/741 (37,8%)</p> <p>Detemir versus NPH: RR 0.63 (95%CI 0.52 to 0.76; I² = 0%, 2 studies, n=980) for patients experiencing at least one nocturnal hypoglycaemic event in favour of insulin detemir; Detemir 130/578 (22,5%), NPH 158/402 (39,30%),</p>	<p>mortality, morbidity, quality of life obtained</p> <p>Qualität</p> <ul style="list-style-type: none"> - parallel trials: all included - 2 had a superiority design, 1 an equivalence and 2 a non-inferiority design. - 3 studies - all included studies: insufficient methodological quality ("C") - Mostly, due to the poor quality of key methodological elements or poor reporting on them.

Jahr	Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Kommentar, Datenqualität
2011	Swinnen SG. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2011(7):CD006383. # 27833	<p>Suchzeitraum: 01/2011</p> <p>Population: patients with type 2 diabetes mellitus</p> <p>Intervention/ Vergleich: trials comparing insulin detemir with insulin glargine in the treatment of type 2 diabetes mellitus</p> <p>Studiendauer: 24 to 52 weeks</p> <p>Studientyp: RCT</p> <p>eingeschlossenen Studien: 4 (n=2250)</p> <p>analysis of subgroups/sensitivity: they could not perform the two planned subgroup analyses due to lack of data</p>	<p>Glycaemic control (measured by HbA1c): no statistically significant difference between treatment groups incidence and rate of hypoglycaemia (event with < 3.1 mmol/L plasma glucose): no difference between the two insulins in the relative risk of having at least one hypoglycaemic event, similar for overall hypoglycaemia adverse effects: insulin detemir was associated with statistically significantly less weight gain than insulin glargine (-0.91 kg (95% CI -1.21 to -0.61), and with more people with injection site reactions (risk ratio 3.31 (95%CI 1.13 to 9.73), with little statistical heterogeneity (P = 0.36, I2 = 6%))</p> <p>insuline dose: mean difference in daily basal insulin dose was a significant 0.26 U/kg (95% CI 0.11 to 0.41), in favour of insulin glargine, there was substantial statistical heterogeneity between studies: P < 0.00001 and I2 = 94%</p> <p>variability of fasting glucose levels: Insulin glargine was associated with statistical significantly lower fasting glucose at study endpoint than insulin detemir (mean difference of 0.34mmol/L [95%CI 0.01 to 0.67], I² = 50%)</p> <p>health-related quality of life: only one study - no differences between treatment groups</p> <p>authors conclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - no clinically relevant difference in efficacy or safety - insulin detemir was often injected twice-daily in a higher dose but with less weight gain, while insulin glargine was injected once-daily, with somewhat fewer injection site reactions 	<p>AMSTAR: 10 y-y-y-y-y-y-y-y-y-y</p> <p>Qualität</p> <ul style="list-style-type: none"> - risk of bias was high; - no study was designed or adequately powered to investigate mortality
2016	Vos RC. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. Cochrane Database Syst Rev 2016; 9(9):CD006992.	<p>Suchzeitraum: 11/2015</p> <p>Population: people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control</p> <p>Intervention/Vergleich: effects of insulin monotherapy (IM) compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin monotherapy (CT); sulphonylureas (17 comparisons: glibenclamide =</p>	<p>adverse effects:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sulphonylureas CT resulted in an additional weight gain of 0.4 kg to 1.9 kg versus -0.8 kg to 2.1 kg in the IM group (n=220; 7 trials; low-quality evidence) - pioglitazone CT caused more weight gain compared to IM: MD 3.8 kg (95% CI 3.0 to 4.6); P < 0.01; n=288; 2 trials; low-quality evidence 	<p>AMSTAR: 11</p> <p>Qualität</p> <ul style="list-style-type: none"> - majority of trials: unclear risk of bias in several risk of bias

Jahr	Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Kommentar, Datenqualität
	ID #27842	<p>11, glipizide = 2, tolazamide = 2, gliclazide = 1, glimepiride = 1), metformin (11 comparisons), pioglitazone (4 comparisons), alpha-glucosidase inhibitors (4 comparisons: acarbose = 3, miglitol = 1), dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4 inhibitors) (3 comparisons: vildagliptin = 1, sitagliptin = 1, saxagliptin = 1) and the combination of metformin and glimepiride (1 comparison)</p> <p>Studiendauer: 2 to 12 months (parallel trials), 2 to 4 months (cross-over trials)</p> <p>Studientype: RCT</p> <p>eingeschlossenen Studien: 37 trials with 40 treatment comparisons (n=3227)</p> <p>analysis of subgroups/sensitivity: fixed-effect model only small differences vs. the random-effects model</p> <p>a) different oral glucose lowering agent(s) and different types of insulin; and b) timing and frequency of insulin injections; subgroup analyses regarding the diverse types, timing and frequency of insulin were not feasible, the required information was often not reported</p>	<p>- metformin CT was associated with weight loss: MD -2.1 kg (95% CI -3.2 to -1.1), P < 0.01; n=615; 7 trials; low-quality evidence)</p> <p>- DPP-4 inhibitors CT showed weight gain of -0.7 to 1.3 kg versus 0.6 to 1.1 kg in the IM group (n=362; 2 trials; low-quality evidence)</p> <p>- alpha-glucosidase CT compared to IM showed a MD of -0.5 kg (95% CI -1.2 to 0.3); P = 0.26; n=241; 2 trials; low-quality evidence</p> <p>- users of metformin CT (range 7% to 67% versus 5% to 16%), and alpha-glucosidase inhibitors CT (14% to 75% versus 4% to 35%) experienced more gastro-intestinal adverse effects compared to IM, kleine Studien, heterog</p> <p>- two trials reported a higher frequency of oedema with the use of pioglitazone CT (range: 16% to 18% versus 4% to 7% IM)</p> <p>glycaemic control (measured by HbA1c):</p> <p>- sulphonylurea CT compared with IM showed a MD in HbA1c of -1% (95% CI -1.6 to -0.5); P < 0.01; n=316; 9 trials; low-quality evidence</p> <p>- metformin CT compared with IM showed a MD of -0.9% (95% CI -1.2 to -0.5); P < 0.01; n=698; 9 trials; low-quality evidence</p> <p>- no pooled results of adding pioglitazone to insulin</p> <p>- alpha-glucosidase inhibitors CT compared with IM showed a MD of -0.4% (95% CI -0.5 to -0.2); P < 0.01; n=448; 3 trials; low-quality evidence</p> <p>- DPP-4 inhibitors CT compared with IM showed a MD of -0.4% (95% CI -0.5 to -0.4); P < 0.01; n=265; 2 trials; low quality evidence</p> <p>insulin dose:</p> <p>- In most trials the participants with CT needed less insulin, whereas insulin requirements increased or remained stable in participants with IM.</p> <p>Hypoglycaemic events: no meta-analysis (included studies used different definitions). In most trials the</p>	<p>- no trials assessed all-cause mortality, diabetes-related morbidity or health-related quality of life;</p> <p>- studies used different definitions of hypoglycaemia, not meta-analysis</p> <p>Authors conclusions:</p> <p>- addition of all oral glucose-lowering agents in people with T2D has positive effects on glycaemic control and insulin requirements</p> <p>- addition of SU results in more hypoglycaemic events</p> <p>- additional weight gain can be avoided by adding metformin to insulin</p> <p>- other AE of OAD have to be taken into account</p>

Jahr	Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Kommentar, Datenqualität
			<p>insulin-sulphonylurea combination resulted in a higher number of mild episodes of hypoglycaemia, compared to the IM group (range: 2.2 to 6.1 episodes per participant in CT versus 2.0 to 2.6 episodes per participant in IM; low-quality evidence). Pioglitazone CT also resulted in more mild to moderate hypoglycaemic episodes compared with IM (range 15 to 90 episodes versus 9 to 75 episodes, respectively; low-quality evidence. The trials that reported hypoglycaemic episodes in the other combinations found comparable numbers of mild to moderate hypoglycaemic events (low-quality evidence).</p>	
2018	<p>Lo C. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 9. Art. No.: CD011798. DOI: 10.1002/14651858.CD011798.pub2</p> <p>ID #30180</p>	<p>Suchzeitraum: to 12.08.2018 (Cochrane Kidney and transplant Register of studies) Population: adults and children with diabetes and CKD (eGFR < 60ml/min/1,73m²) Intervention/Vergleiche: head-to-head comparisons of active regimes of glucose-lowering therapy or active regimes compared with placebo/standard care. Studiendauer: keine Einschränkung Studientype: RCTs, quasi-RCTs, cross-over studies (first phase considered only) eingeschlossenen Studien: 44 studies, 128 records, 13036 participants: (Anzahl Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> - SGLT2-I vs. Placebo (9 studies) - DPP-4-I vs. Placebo (13) - GLP-1-RA vs. Placebo (2) - Glitazones vs. no glitazone treatment (8) - Glinide vs. no glinide (1) - Different types, doses or modes of administration of insulin (4) - Sitagliptin vs. glipizide (2) - Sitagliptin vs. Insulin (1) - Glitazars versus pioglitazone (1) - Vildagliptin vs. sitagliptin (1) - Linagliptin vs. voglibose (1) 	<p>(Nur für Insulin)</p> <p>Insulin:</p> <p>For types, dosages or modes of administration of insulin and other head-to-head comparisons only individual studies were available so no conclusions could be made</p> <p>Included Studies:</p> <p>Four studies compared different type, dosages, or modes of administration of insulin. One study compared 0.25 U/kg to 0.5 U/ kg of insulin glulisine and glargine in those with an eGFR ≤ 45 mL/ min/1.73 m² (Baldwin 2012), and one cross-over study compared insulin lispro to regular insulin in those with a GFR 50 to 60 mL/min (Ruggenenti 2003a). One parallel study (Diez 1987) and one cross-over study (Scarpioni 1994) compared intraperitoneal (IP) to subcutaneous (SC) insulin in those receiving PD. None of the studies could be included in the meta-analysis due to heterogeneity in the intervention or presentation of the results.</p> <p>(für weitere Vergleiche siehe Originalpublikation)</p>	<p>AMSTAR: 11</p> <p>Quality:</p> <p>Most studies had a high risk of bias due to funding and attrition bias, and an unclear risk of detection bias</p> <p>Evidence concerning the efficacy and safety of glucose-lowering agents in diabetes and CKD is limited.</p> <p>Anmerkung: sowohl Typ-1 Diabetes als auch Typ-2-DM eingeschlossen (die meisten Studien haben zwar Typ 1 DM ausgeschlossen, es wird aber nicht explizit und zusammenfassend beschrieben), angekündigte Subgruppenanalyse ist nicht auffindbar.</p> <p>- Baseline-daten werden bei den einzelnen Studien und nicht zusammenhängend berichtet (Studiendauer, eGFR).</p>

Jahr	Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Kommentar, Datenqualität
		<ul style="list-style-type: none"> - Albiglutid vs. Sitagliptin (1) <p>analysis of subgroups:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sex - Age - History of cardiac disease - Glucose-lowering agent and dose of glucose-lowering agent - Concomitant glucose-lowering agents (such as insulin) - Dose and duration of concomitant glucose-lowering agent used (such as insulin) - Concomitant medications (such as aspirin or BP medications) - Baseline HbA1c level - Type 1 diabetes versus type 2 diabetes - CKD stages (3, 4 and 5) - Primary cause of kidney disease (diabetes versus others). - <p>Analysis of sensitivity: siehe S. 22/211</p>		
2018	Fullerton B. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 12. Art. No.: CD013228. DOI: 10.1002/14651858.CD013228 .	<p>Update von Siebenhofer 2006, the former review was withdrawn and split into two Cochrane reviews (type 1 and type 2 diabetes mellitus).</p> <p>Suchzeitraum: bis 31.10.2018</p> <p>Population: adult, non-pregnant people with type-2-diabetes</p> <p>Intervention/Vergleich: short-acting insulin analogues (insulin lispro, insulin aspartate, insulin glulisine, or biosimilar) versus regular human insulin. Combination with long- or intermediate-acting insulins was possible, as long as any additional treatment was given equally to both groups; concomitant interventions had to be the same in both groups.</p> <p>Studiendauer: at least 24 weeks</p>	<p>Angegeben als Risk with regular human insulin (RHI) versus Risk with short-acting insulin analogues</p> <p>All-cause mortality (follow up 24-104 w, 6 trials, n=2519): 1/1000, versus 4/1000 (1 to 16), Peto OR 1,66 (0,41 to 6,64), Certainty of evidence (COE) (GRADE): moderate, comments: low event rate. Insulin analogues 5/1272 (0,4%) vs. RHI 3/1247 (0,2%)</p> <p>Macrovascular or microvascular complications: not reported</p> <p>Severe hypoglycaemic episodes (6 trials, n= 2509), COE: low, reporting of results too diverse to allow a meta-analysis; Overall, the incidence of severe hypoglycaemic events was low, and no trial showed a clear difference between the two treatment arms; (low-certainty evidence).</p>	<p>AMSTAR: 11</p> <p>Qualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> - None of the trials were blinded, so the risk of performance and detection bias especially for subjective outcomes was high in nine of 10 trials. - Several trials show inconsistencies in the reporting of methods and results. - No trial was designed to investigate possible long term effects (all-cause mortality, microvas-

Jahr	Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Kommentar, Datenqualität
		<p>Studientype: RCT eingeschlossenen Studien: 10 trials, n= 2751 (1388 participants insulin analogues, 1363 regular human insulin)</p> <p>Baseline-Characteristics: trial populations seemed within range of normal clinical practice in terms of age, gender, and diabetes duration.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Average age: 55 to 60 years - disease duration from 8 to 14 years, - proportion of female participants from 35% to 60%, - baseline HbA1c from 7.5 to 10.6%. - BMI ranged from 23 kg/mU to 35 kg/mU, but in all trials but NCT01650129, the mean BMI was above 27 kg/mU, indicating obesity. 	<p>Adverse events other than severe hypoglycaemic episodes (all non-severe hypoglycaemic episodes): 7 trials, n=2667, follow-up 24-52 weeks, all non-severe hypoglycaemic episodes ranged across RHI groups from 0,6 to 2,5 events per participant per month. The MD in non-severe hypoglycaemic episodes in short-acting insulin analogue groups was 0,08 events per participant per month higher (0,00 lower to 0,16 higher). COE: very low. HbA1c: follow-up 24-104weeks, 9 trials, n=2608, the mean change in HbA1c levels across RHI groups ranged from -0,1% to -2,3%. The mean change in HbA1c levels across short-acting insulin analogue groups was 0,03% lower (0,16% lower to 0,09% higher), COE: low. Health related quality of life (different scales used), follow-up 24-52 weeks, Health-related quality of life was either assessed in subpopulations of 2 trials, or insufficiently reported. The effects of short acting insulin analogues compared with regular human insulin for this outcome are uncertain (COE very low).</p>	<p>cular or macrovascular complications of diabetes), especially in participants with diabetes-related complications</p>
2005	Richter B. 'Human' insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005(1):CD003816.	<p>Suchzeitraum: 07/2004 Population: Diabetes mellitus (keine Differenzierung der Typen) Intervention/Vergleich: - any type/preparation of human insulin vs. any type/ preparation of animal insulin Studiendauer: ≥ 1 Monat Studientyp: RCT eingeschlossenen Studien: für Typ-II-Diabetes: Ho 1991; Lam 1988; Moffitt 1984; Tindall 1988: Subgruppen- /Sensitivitätsanalyse: - type of human insulin (semi-synthetic or recombinant human) - type of animal insulin (porcine or bovine) - duration of intervention (short, medium, long) - gender</p>	<p>Zusammenfassung aller Ergebnisse (sowohl T1D und T2D): - 45 RCTs consisting of 24 parallel group studies and 21 crossover studies - median follow-up of six months. - 2156 patients with diabetes mellitus - heterogeneous designs, participants, locations - neither parallel nor crossover trials suggested an important difference between insulin species regarding metabolic control (glycated haemoglobin, fasting plasma glucose, and insulin dose) - difference in antibody formation: Most did not detect a significant between human and porcine insulin; one report observed a significant decline in antibodies after switch from bovine to human insulin. - hypoglycaemic events: does not indicate any substantial difference between insulin species.</p>	<p>AMSTAR: 8 y-y-y-y-y-ca-ca-y-y-ca</p> <p>Qualität - most studies were of poor methodological quality ('C'). - one study higher quality ('B') described methodological issues in some detail - 86% did not define a primary endpoint, - 3 studies: power calculation. - crossover studies: none used wash-out period between 2 phases, - 3 analysed data for carryover and period effects.</p>

Jahr	Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Kommentar, Datenqualität
		<p>- age repeating the analyses: - excluding any unpublished studies; - taking account of study quality, - excluding any very long or large studies - using the following filters: diagnostic criteria, language of publication, source of funding (industry versus other), country</p>	<p>4 Studien haben ausschließlich T2D eingeschlossen, keine Subgruppenanalysen Ho 1991: Semi-synthetic vs. Purified porcine; 12 months - Insulin antibodies [%]: 78 vs 100 (hum. vs anim.) - Adverse effects: 0 severe hypoglycaemic episodes; drop-outs: 3 vs 1 (hum. vs anim.) Lam 1988: Semi-synthetic vs. Purified porcine; 3 months - HbA1c [%]: 6.8±0.9 vs 8.2±1.4 (hum. vs anim.) - Fasting plasma glucose [mmol/L]: 9.1±3.0 vs 8.9±3.3 (hum. vs anim.) - Insulin antibodies [%]: 21 vs 41 (hum. vs anim.) - Adverse effects: 0 severe hypoglycaemic episodes; 0 drop-outs Moffitt 1984: Semi-synthetic (?) vs. Purified porcine (?); 2 [months]: - HbA1 [%]: 9.8±0.8 vs 10.1±0.8 (hum. vs anim.) - Fasting plasma glucose [mmol/L]: 10.9 vs 10.1 (hum. vs anim.) - Adverse effects: 0 severe hypoglycaemic episodes; 0 drop-outs Tindall 1988: Recombinant DNA vs. Purified porcine; 6 months: - HbA1c [%]: 10.6 vs 11.2 (hum. vs anim.) [median] - Adverse effects: 46 vs 4 hypoglycaemic episodes (hum. vs anim.) - mainly nocturnal events</p>	<p>- Inclusion criteria described in 73% and exclusion criteria in 55%</p> <p>In der Diskussion in der Gruppe nicht weiter betrachtet, da Schweineinsulin im deutschen Versorgungsalltag eine untergeordnete Rolle spielt</p>
2006	<p>Siebenhofer A. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006(2):CD003287. #22172</p>	<p>Suchzeitraum: 03/2005 Population: type 1 or type 2 diabetes, any age or sex (2028 Pat. mit T2D) Interventionen und Vergleiche: short acting insulin analogue vs. regular human insulin >> whether the short acting insulin treatment was used with or without other long- or intermediate acting insulin, as long as any additional treatment was given equally to both groups.</p>	<p>HbA1c - type 2 diabetic patients: - 5 studies - weighted MD of HbA1c was estimated to be 0.0% (95% CI -0.1 to 0.0) - None of the five studies showed any significant difference of HbA1c values between insulin analogues and regular insulin. Overall hypoglycaemic episodes - type 2 diabetic patients</p>	<p>AMSTAR: 7 ca-y-y-y-y-ca-n-y-ca-y</p> <p>Zahlen im Text gerundet (siehe Forest Plot S. 71) Qualität: - 43 studies (88%) poor methodological quality ('C'),</p>

Jahr	Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Kommentar, Datenqualität
		<p>Dauer: > 4 Wochen Studientyp: RCTs (blinded and open, parallel, cross-over) Eingeschlossenen Studien: 17/ 42 included randomised studies were of parallel design, the others had a crossover design. All trials were published after 1995 - n= 8274; - 6184 type 1 diabetic; 2028 type 2 diabetic; 107 gestational diabetes Subgruppen/ Sensitivitätsanalysen: - different interventions; - duration of intervention; - different types of insulin analogues (Lispro vs. Aspart vs. Glulisine).</p>	<p>- weighted MD of the overall mean hypoglycaemic episodes per patient per month was -0.2 (95% CI - 0.5 to 0.1, heterogeneity: P = 0.8) for analogues in comparison to regular insulin. Severe hypoglycaemic episodes - type 2 diabetic patients - incidence ranged from 0 to 30.3 (median 0.3) episodes per 100 person-years for insulin analogues and from 0 to 50.4 (median 1.4) for people treated with regular insulin.</p>	<p>- 12% of the studies of higher quality ('B') and described methodological issues in some detail Im Volltextscreening ausgeschlossen: review was withdrawn and split into two Cochane reviews (type 1 and type 2 diabetes mellitus), siehe Fullerton B, 2018.</p>

Anhang 4.8.2 Insulin / Literatur aus der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes, 2014 [2]

Zitat	Typ
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). Lancet 1998; 352(9131):837–53. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742976 .	RCT

Anhang 4.8.3 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Zitat
Mertes B, Gödde S, Piorkowski M, et al. Successful Treatment with Bedtime Basal Insulin Added to Metformin without Weight Gain or Hypoglycaemia over Three Years. Journal of clinical medicine 2020; 9(4). DOI: 10.3390/jcm9041153. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32316649 .
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. 2. Auflage. AWMF-Registernummer: 057-013. 2018 [cited: 2020-06-12]. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2018-08.pdf .
Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: A data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6(5):361–9. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2. (siehe Anhang 4.2.2)

Anhang 4.9 Evidenztabellen: HbA1c-Zielkorridor

Anhang 4.9.1 Selektive Recherche

IQWiG Rapid Report zur normnahen Blutzuckersenkung

www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf

Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, IQWiG-Berichte – Jahr 2011, Nr. 87, Rapid Report, Auftrag A05-07, Version 1.0, Stand 06.06.2011[47]

Ziel der Untersuchung

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.

Literaturrecherche: letzte Suche 23.07.2009

Datenbanken RCTs: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Datenbanken Systematische Übersichtsarbeiten (nach dem 01.01.2008): MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluations) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments).

PICOs	<p>Population: ≥18J, DM Typ 2</p> <p>Intervention: Maßnahmen zur langfristigen „normnahen“ Blutzuckereinstellung (HbA1c-Senkung auf < 7,5%, oder Senkung des Nü-BZ auf Werte < 126 mg/dl bzw. 7 mmol/l).</p> <p>Vergleichsgruppe: keine oder geringer intendierte blutzuckersenkende Intervention (klinisch relevanter Unterschied des HbA1c-Zielwertes 0,4%). Einschluss-/Ausschlusskriterien: vergleichbare Auswahl an möglicher blutzuckersenkender Therapie in beiden Gruppe; jede zusätzliche Intervention (z. B: RR, Lipide) musste Bestandteil der Therapie in beiden Gruppen sein.</p> <p>Endpunkte: primär: Gesamtmortalität, sekundär: Folgekomplikationen des DM (wie Herzinfarkte, Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Amputation, Erblindung), gesundheitsbezogene Lebensqualität, therapieassoziierte Faktoren (wie schwere Hypoglykämien, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), Surrogate wie Veränderung des Augenhintergrundes, des Serumkreatinins und der eGFR.</p> <p>Interventionsdauer: mindestens 6 Monate</p>
--------------	--

Ergebnisse

7 RCTs, fast 28000 Teilnehmer,

- Teilnehmer und Personal nicht verblindet, verblindete Endpunkterhebung nur für wenige einzelne Endpunkte.
- ACCORD und UKPDS multifaktoriell, ADVANCE 2x2-faktorielles Studiendesign
- 1 Studie an einem Zentrum (KUMAMOTO), sonst multizentrisch (12-215 Zentren)

Baseline-charakteristika	<ul style="list-style-type: none"> - Mittleres Alter 47-66 Jahre, - Diabetesdauer 4-12 Jahre (UKPDS, UGDP: Neumanifestation), - mittlerer HbA1c zu Beginn zwischen 7,1% und 9,4%; (UGDP vor Einführung HbA1c-Messung) - in 3 Studien hatten 32-41% der Teilnehmer vor Studienbeginn ein kardiovaskuläres Ereignis (ACCORD, VADT, ADVANCE), van der Does 21% - Geschlechterverhältnis unterschiedlich (Frauenanteil zwischen 3 und 77%); - Gewicht: mittlerer BMI 28-31kg/m² (außer bei KUMAMOTO: mittlerer BMI 20-22kg/m²; bei UGDP keine Gewichtsangabe).
---------------------------------	--

Blutzuckerzielwertvorgabe	Studie	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
	ACCORD	HbA1c <6%	HbA1c 7-7,9%
	ADVANCE	HbA1c <6,5 %	Lokale Leitlinien

Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, IQWiG-Berichte – Jahr 2011, Nr. 87, Rapid Report, Auftrag A05-07, Version 1.0, Stand 06.06.2011[47]

KUMAMOTO	HbA1c <7% Nü-BZ <140mg/dl BZ 2h postprandial <200mg/dl	Diabetesbezogene Symptomfreiheit, Nü-BZ <140mg/dl
UGDP	Nü-BZ <110mg/dl BZ 1,5h postprandial (Frühstück) 50g oGTT 1h-Wert <210mg/dl	Kein Zielwert
UKPDS	Nü-BZ <108mg/dl	Diabetesbezogene Symptomfreiheit Nü-BZ <270 mg/dl
VADT	HbA1c <6%	HbA1c <9%
Van der Does	Nü-BZ <117mg/dl	Nü-BZ 153mg/dl

Studien

UKPDS 1998	<p>Intervention: SH (bei Bedarf in Kombination mit Metformin) oder Insulin; Eskalation durch Dosiserhöhung oder Kombination mit bzw. Umstellung auf andere Wirksubstanzen. Siehe Seite 57/148.</p> <p>Kontrollgruppe: Diät, bei Nichterreichen des BZ-Ziels sekundäre Randomisierung entsprechend jener in der IG zu SH oder Insulin. Eskalation wie in IG, aber mit anderen Zielwerten.</p> <p>Therapie in beiden Gruppen: Diät.</p>
ACCORD 2008	<p>Intervention: Mindesttherapie zu Beginn: Diät/Lebensstilmodifikation plus 2 OADs (darunter Rosiglitazon), bei Nicht-Erreichen des Therapieziels: Dosissteigerung bzw. Zugabe weiterer OADs oder Insulin.</p> <p>Kontrollgruppe: Mindesttherapie zu Beginn: Diät/Lebensstilmodifikation, bei Überschreiten der Zielwerte: Erweiterung der Therapie durch Dosiserhöhung oder Gabe einer zusätzlichen Substanz.</p> <p>- vorzeitig wegen erhöhter Sterblichkeit in der Interventionsgruppe abgebrochen</p>
ADVANCE 2008	<p>Intervention: Sulfonylharnstoff (Gliclazid), Eskalation durch Dosissteigerung oder Kombination mit weiteren OADs oder Insulin</p> <p>Kontrollgruppe: Standardtherapie (BZ-Senkung entsprechend den lokalen Leitlinien), Vortherapie mit Gliclazid wurde zu Studienbeginn durch einen anderen SH ersetzt. Keine weiteren Angaben zur Therapieeskalation.</p>
VADT 2009	<p>Intervention: Pat. ohne vorbestehende Insulintherapie: Kombination aus 2 OADs (Rosiglitazon mit Metformin bei Patienten mit BMI ≥ 27 kg/m² bzw. in Kombination mit Glimepirid bei Patienten mit BMI < 27 kg/m²), ggf. Eskalation durch Insulin und in der Folge Möglichkeit zu weiteren OADs.</p> <p>Vorbestehende Insulintherapie: Umstellung auf einmalig Langzeit- oder Intermediärinsulin abends. Therapieeskalation durch Intensivierung der Insulintherapie und Möglichkeit zu OADs</p> <p>Kontrollgruppe: Pat. ohne vorbestehende Insulintherapie: Kombination aus 2 OADs (Rosiglitazon mit Metformin bei Patienten mit BMI ≥ 27 kg/m² bzw. in Kombination mit Glimepirid bei Patienten mit BMI < 27 kg/m²), ggf. Eskalation durch Insulin und in der Folge Möglichkeit zur Dosissteigerung der OADs oder weitere OADs.</p> <p>Vorbestehende Insulintherapie: Umstellung auf einmalig Langzeit- oder Intermediärinsulin abends. Therapieeskalation durch Intensivierung der Insulintherapie und Möglichkeit zu OADs</p> <p>Siehe Seite 58/148.</p>
UGDP 1982	<p>Intervention: Insulin (HI oder Zink-Insuline: Lente, Semilente) mit Dosisanpassung zur Erreichung der Therapieziele.</p> <p>Kontrollgruppe: Insulin (HI oder Zink-Insuline: Lente, Semilente) in fixer Dosierung je nach KÖF 10 bis 16IE tgl. Änderung nur bei Gewichtsänderung.</p> <p>Therapie in beiden Gruppen: Diät.</p>
KUMAMOTO 1995	<p>Intervention: Mindestens 3x tgl. Insulin (kurzwirksam zu den Mahlzeiten, intermediäres abends). Dosisanpassung nach BG-Selbstmessung.</p>

Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, IQWiG-Berichte – Jahr 2011, Nr. 87, Rapid Report, Auftrag A05-07, Version 1.0, Stand 06.06.2011[47]

	Kontrollgruppe: 1-2x tgl. intermediäres Insulin. Dosisanpassung nach BG-Selbstmessung.
Van der Does 1998	<p>Intervention und Kontrollgruppe: BMI > 27 kg/m²: initial Metformin, wenn Zielwert nicht erreicht, Therapie mit SH (Glibenclamid, Gliclazid, Glipizid); BMI < 27: Therapie mit SH.</p> <p>Zielwerte in den Gruppen unterschiedlich.</p> <p>Alle Patienten: Wenn Zielwert nicht erreicht, intermediäres Insulin vor dem Schlafengehen (Metformin, ggf. abgesetzt.). Wenn Zielwert erneut nicht erreicht, SH abgesetzt und Insulintherapie mit 2-mal tgl. Mischinsulin begonnen.</p>
Bewertung des Verzerrungspotentials	<p>Auf Studienebene: bei VADT, ADVANCE und ACCORD niedrig, bei KUMAMOTO, UGDP, UKPDS, van der Does hoch.</p> <p>Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial entsprach dem Verzerrungspotenzial auf Studienebene bei allen Endpunkten. Ausnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ACCORD: Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, tödlicher MI und tödlicher Schlaganfall (laut Zusammenfassung: aller Endpunkte, Seite 6/148) potentiell hochverzerrt (vorzeitiger Studienabbruch, unklarer Einfluss konkurrierender Risiken) - ADVANCE: Endpunkt schwere Hypoglykämien potentiell hochverzerrt (studieninternen Definitionen, fehlende Verblindung der Endpunkterhebung) - VADT: Vorstufen der Erblindung (Ausnahme Fotokoagulation/Vitrektomie-Ergebnisse) auf Endpunktebene potentiell hochverzerrt.

SH: Sulfonylharnstoff; IG Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; BG: Blutglukose;

ergänzt durch Leitlinien.

	Patienten-zahl	Interventi- onsdauer	Alter ^a	Diabetes-dauer (Jahre) ^a	BMI (kg/m ²) ^a	HbA1c zu Beginn (%) ^a	HbA1c nach 12 Monaten (%) ^a	HbA1c Stu- dienende (%) ^a	HbA1c Be- ginn vs. Ende (abs. %)
ACCORD	IG 5128	Median 3,4 J	62 (7)	10 (Median)	32 (6)	8,3 (1,1)	6,4 ^b (IQR 6,1-7,0)	6,4 ^b (IQR 6,1-7,0)	-1,7
	KG 5123		62 (7)	10 (Median)	32 (6)	8,3 (1,1)	7,5 ^b (IQR 7,0-8,1)	7,5 ^b (IQR 7,1-8,1)	-0,8
ADVANCE	IG 5571	Median 5 J	66 (6)	8 (6)	28 (5)	7,5 (1,6)	k. A.	6,4 ^b (IQR 6,0-6,8)	-1,0
	KG 5569		66 (6)	8 (6)	28 (5)	7,5 (1,5)	k. A.	7,0 ^b (IQR 6,5-7,9)	-0,2
KUMAMOTO	IG-PP 28 IG-SP 27	8 Jahre	IG-PP 47 (9) IG-SP 49 (12)	IG-PP 7 (6) IG-SP 11 (5)	IG-PP 22(2) IG-SP20 (2)	IG-PP 9,5 (1,7), IG-SP 9,3 (1,5)	9,2 (1,6)	7,2 (1,0)	-2,2
	KG-PP 27 KG-SP 28		KG-PP 49 (14) KG-SP 53 (14)	KG-PP 7 (5) KG-SP 10 (5)	KG-PP 21 (2) KG-SP 20 (3)	KG-PP 8,8 (1,4), KG-SP 9,0 (1,5)	9,2 (1,4)	9,4 (1,3)	0,5
UKPDS	IG 2729	Median 11 J	53 (9)	k. A.	28 (5)	7,1 (1,5)	6,2 (k. A.)	7,0 ^b (6,2-8,2) ^f	k. A.
	KG 1138		53 (9)	k. A.	28 (6)	7,1 (1,4)	6,9 (k. A.)	7,9 ^b (6,9-8,8) ^f	k. A.
VADT	IG 892	Median 5,6 J	61 (9)	12 (8)	31 (3)	9,4 (2,0)	k. A.; 6,8 ^b (IQR 6,5-7,7)	7,0 ^b (IQR 6,8-7,8)	-2,2
	KG 899		60 (9)	12 (7)	31 (4)	9,4 (2,0)	k. A.; 8,3 ^b (IQR 7,6-9,3)	8,7 ^b (IQR 7,8-9,6)	-0,7
van der Does	IG 101	1 Jahr	64 (8)	4 (IQR 2-8)	28 (4)	7,2 (1,5)	k. A.	7,1 (1,2)	-0,1
	KG 98					7,8 (2,0)	k. A.	7,4 (1,5)	-0,4
UGDP	IG 204	Mittel 12,5 J	53	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	KG 210		52	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; k. A.: keine Angaben; IQR: Interquartilsabstand; IG-PP / KG-PP: Interventionsgruppe bzw. Kontrollgruppe der Primärpräventionskohorte (keine Retinopathie und Albuminexkretion im Urin < 30 mg/24 h zu Studienbeginn); IG-SP / KG-SP: Interventionsgruppe bzw. Kontrollgruppe der Sekundärpräventionskohorte (einfache Retinopathie und Albuminexkretion im Urin < 300 mg/24 h zu Studienbeginn); J: Jahre; a: Mittelwerte, ggf. gerundet mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders angegeben; b: Median; f: vermutlich Spannweite

Siehe auch Originalpublikation (Fußnoten in Tabellen)

Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, IQWiG-Berichte – Jahr 2011, Nr. 87, Rapid Report, Auftrag A05-07, Version 1.0, Stand 06.06.2011[47]

Ergebnisse	Metaanalyse	Einbezogene Studien/Anmerkungen
Gesamtmortalität	HR 1,01 (95% KI 0,91; 1,12), I ² : 27,2%	Studien: ACCORD, ADVANCE, KUMAMOTO, UGDP, UKPDS, VADT (bei Van der does nicht berichtet) - ACCORD: höheres Risiko für Patienten mit normnahe Therapieziel HR 1,22 (95% KI 1,01; 1,46)
Tödlicher Myokardinfarkt	HR 1,01 (95% CI 0,83; 1,23), I ² : 0%	Studien: ACCORD, ADVANCE, UGDP, UKPDS, VADT, (in Kumamoto und van der Does nicht vollständig berichtet)
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	HR 0,84 (95% CI 0,75; 0,94), I ² : 0%	Studien: ACCORD, ADVANCE, UGDP, UKPDS, VADT, (in Kumamoto und van der Does nicht vollständig berichtet) ACCORD geht mit 34% ein. Die Gesamtsterblichkeit war in dieser Studie erhöht (konkurrierende Ereignisse, Verzerrungspotential), Metaanalyse ohne ACCORD: HR 0,88 (95% CI 0,76; 1,01)
Schlaganfall	Tödlich: HR 0,88 (95% CI 0,64; 1,21), I ² : 0% Nicht-tödlich: HR 1,01 (95% CI 0,87; 1,16), I ² : 0%	Einbezogene Studien: ACCORD, ADVANCE, UKPDS, VADT
Terminale Niereninsuffizienz	HR 0,86 (95% KI 0,69; 1,08), I ² : 0%	Einbezogene Studien: UKPDS, ACCORD, ADVANCE Definition des Endpunktes: UKPDS: Notwendigkeit einer Dialyse oder Plasma-Kreatinin-Konzentration von > 250 µmol/l ACCORD: Notwendigkeit einer Dialyse oder Serumkreatinin-Konzentration von > 291,72 µmol/l ADVANCE: Komposit aus terminaler Niereninsuffizienz und Tod durch Nierenerkrankung.
Amputationen	HR 0,67 (95% KI 0,42; 1,05), I ² : 0%	Einbezogene Studien: VADT, UKPDS, UGDP
Erblindung: Nur in UKPDS berichtet (Studie mit hohem Verzerrungspotential), Erblindung an einem Auge: IG 78/2729 (2,9%) versus KG 38/1138 (3,3%), HR 0,84 (95% KI 0,51; 1,40)		
gesundheitsbezogene Lebensqualität: Keine ausreichend sicheren Informationen zur Bewertung des Effektes		
Hypoglykämien		Einbezogene Studien: ACCORD, ADVANCE, KUMAMOTO, UKPDS, VADT;

Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, IQWiG-Berichte – Jahr 2011, Nr. 87, Rapid Report, Auftrag A05-07, Version 1.0, Stand 06.06.2011[47]

	<ul style="list-style-type: none"> - ACCORD, VADT, ADVANCE: schwere Hypoglykämien signifikant häufiger in der Interventionsgruppe - UKPDS: keine detaillierten Angaben -KUMAMOTO, van der Does: es traten keine schweren Hypoglykämien auf 	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Angaben in UGDP, Aufgrund hoher Heterogenität keine metaanalytische Zusammenfassung. Verzerrungspotential durch fehlende Verblindung, unterschiedliche Definitionen des Endpunktes
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Bei ACCORD und VADT häufiger in der IG als in der KG.	<p>Informationen zu schweren unerwünschten Ereignissen nur in ACCORD und VADT</p> <ul style="list-style-type: none"> - ACCORD (ohne schwere Hypoglykämien): IG 113/5128 (2,2%) vs. KG 82/5123 (1,6%) - VADT (inklusive schwere Hypoglykämien): IG 215/892 (24,1%) vs. KG 158/899 (17,6%)

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe.

Fazit des IQWiG:

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist für keinen der hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Nutzen bzw. Schaden einer „normnahen“ Blutzuckersenkung belegt, d. h. weder für die Gesamtmortalität noch für Folgekomplikationen des Diabetes mellitus (tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen oder Erblindung) und auch nicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein belegter Nutzen bzw. Schaden hinsichtlich therapieassoziierter Faktoren (schwere Hypoglykämien oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) liegt ebenfalls nicht vor. Auch ein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf Surrogate wie Vorstufen der Erblindung oder Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist nicht nachgewiesen.

Allerdings bestehen Hinweise auf einen Schaden durch vermehrte schwere Hypoglykämien und vermehrte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig von Hypoglykämien. Dem steht ein Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Vermeidung nicht-tödlicher Herzinfarkte gegenüber.

Allgemeine Anmerkungen:

- Alte Studien
- Patientenpopulation aus der KUMAMOTO-Studie entspricht nicht dem typischen deutschen Versorgungsalltag
- Medikamente, die in den Studien verwendet wurden, wurden zwischenzeitlich vom Markt genommen (ACCORD, VADT: Rosiglitazon)
- Anmerkungen zur ACCORD-Studie: rasche Blutzuckersenkung (innerhalb der ersten 4 Mo von HbA1c 8,1% auf 6,7% in der Interventionsgruppe und auf 7,5% in der Vergleichsgruppe), sehr niedriger HbA1c-Zielwert von 6,0%, gemeinsame Verabreichung multipler oraler blutzuckersenkender Medikamente und von Insulin, Rosiglitazon: Interventionsgruppe 91%, Kontrollgruppe: 58%.

Anhang 4.9.2 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Zitat

Robert Koch-Institut (RKI) (2019): Diabetes in Deutschland – Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Diabetes_Surveillance/Diabetesbericht.pdf;jsessionid=15F4815C30234AC863009A5587FF63B5.2_cid390?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 23.01.2020

Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2014): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. Online verfügbar unter <http://doi.org/10.6101/AZQ/000213>, zuletzt geprüft am 12.01.2017

Anhang 4.10 Evidenztabelle: Spezifische Therapiezielfindung für Stoffwechsel und Bluthochdruck

Anhang 4.10.1 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Zitat

Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2019b): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1. Online verfügbar unter <http://doi.org/10.6101/AZQ/000419>, zuletzt geprüft am 11.04.2019 [27]

Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2014): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. Online verfügbar unter <http://doi.org/10.6101/AZQ/000213>, zuletzt geprüft am 12.01.2017 [2]

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2018a): Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. S2k-Leitlinie. 2. Auflage. AWMF-Registernummer: 057-013. Online verfügbar unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/LL_Alter_Gesamtdokument_20180713.pdf, zuletzt geprüft am 27.07.2020. [26]

Ludt, S.; Angelow, A.; Baum, E.; Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2017): Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-024, Version 2018-09 (DEGAM-Leitlinie, 19). Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-024!_S3_Hausaerztliche_Risikoberat_kardiovask_Praevention_2018-09.pdf, zuletzt geprüft am 16.03.2021. [25]

Anhang 4.11 Sicherheitsaspekte und Nutzenbewertungen

Die Sicherheitsaspekte der jeweils identifizierten Studien wurden in der Gruppe diskutiert. Darüber hinaus wurden folgende Institutionen als Quellen für die gezielte Suche herangezogen:

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (Rote-Hand Briefe, Bekanntgaben, weitere Risikoinformationen),
- Europäische Arzneimittelagentur (EMA) (Product information SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-RA).
- IQWiG (Nutzenbewertung des IQWiG) für SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA

Weitere Informationen, die in der selektiven Recherche identifiziert, oder von der Leitliniengruppe eingebracht wurden, werden ebenfalls aufgeführt.

Metformin

Zitat	Quelle/ Kommentar
European Medicines Agency (EMA). Anwendung von Metformin zur Behandlung von Diabetes nun auf Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung ausgeweitet. Empfehlungen für Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung in den Produktinformationen aktualisiert. EMA/868987/2016. 2016 [cited: 2020-06-04].	EMA
Bundärztekammer (BÄK). Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Zunahme von Spontanberichten über Metformin-assoziierte Laktatazidosen. Dtsch Arztebl 2013; 110(10):A-464	AkdÄ, Bekanntgaben 2013

SGLT2-Inhibitoren

Zitat	Quelle / Kommentar
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Risiko einer Fournier Gangrän (Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums) bei der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren ("Sodium-Glucose-Co-Transporter 2 Inhibitors") Rote-Hand-Brief vom 21. Januar 2019. 2019 [cited: 2019-02-15] [74]	AkdÄ, Rote-Hand-Brief 2019
U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. 2018 [cited: 2019-02-15].	FDA, 2018
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2018): Atypische diabetische Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT2-Hemmern (Gliflozine). In: <i>Dtsch Arztebl</i> 115 (38), A-1671–2	AkdÄ, Bekanntgabe 2018
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Information des BfArM zu SGLT-2-Inhibitoren: möglicherweise erhöhtes Risiko für Amputationen der unteren Extremitäten. 2017 (Drug Safety Mail; 2017-07) [cited: 2019-05-29].	AkdÄ, Drug Safety Mail 2017
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). SGLT-2-Inhibitoren: Beschluss der Europäischen Kommission zum möglicherweise erhöhten Risiko für Amputationen der unteren Extremitäten. 2017 (Drug Safety Mail; 2017-15) [cited: 2020-06-29]. [75]	AkdÄ, Drug Safety Mail 2017
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Aktualisierte Hinweise zum Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren. 2016 [cited: 2020-06-05].	AkdÄ, weitere Risikoinformationen, Informationsbrief 2016
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Informationsbrief Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren. 2015 [cited: 2020-06-05].	AkdÄ, weitere Risikoinformationen, Informationsbrief 2015
European Medicines Agency (EMA). SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information: Diabetes patients reminded of importance of preventative foot care. 2017 (EMA/118223/2017) [cited: 2019-07-02].	EMA, Ergebnisse PRAC - risk of toe amputation

Zitat	Quelle / Kommentar
<p>European Medicines Agency (EMA): PRAC assessment report: SGLT2 inhibitors and lower limb amputation (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin-containing medicines) Procedure number(s): - INVOKANA (canagliflozin) EMEA/H/A-20/1442/C/2649/0018 - VOKANAMET (canagliflozin / metformin) EMEA/H/A-20/1442/C/2656-0014 - FORXIGA (dapagliflozin) EMEA/H/A-20/1442/C/2322/0029 - EDISTRIDE (dapagliflozin) EMEA/H/A-20/1442/C/4161/0010 - XIGDUO (dapagliflozin/metformin) EMEA/H/A-20/1442/C/2672/0024 - EBYMECT (dapagliflozin/metformin) EMEA/H/A-20/1442/C/4162/0013 - JARDIANCE (empagliflozin) EMEA/H/A-20/1442/C/2677/0023 [last updated 05/07/2017] - SYNJARDY (empagliflozin/metformin) EMEA/H/A-20/1442/C/3770/0022</p>	<p>PRAC assessment report EMA/PRAC/637349/2016 (lower limb amputation)</p>
<p>European Medicines Agency (EMA). SGLT2 inhibitors (previously canagliflozin). Anhang IV. Scientific conclusions. 08/05/2017. 2017 [cited: 2020-06-24]. [76]</p>	<p>EMA, Scientific conclusion zu PRAC assessment report</p>
<p>European Medicines Agency (EMA) (2016b): SGLT 2 inhibitors. assessment report. EMA/PRAC/50218/2016 [cited 2019-06-19]</p>	<p>PRAC Assessment report DKA</p>
<p>European Medicines Agency (EMA). EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes. 28/04/2016. EMA/265224/2016. 2016 [cited: 2020-06-25]. [77]</p>	<p>EMA</p>
<p>European Medicines Agency (EMA). SGLT2 inhibitors. Annex IV. Scientific conclusions. 18/05/2016. 2016 [cited: 2020-06-25]. [78]</p>	<p>EMA, Scientific conclusion zu PRAC assessment report</p>
<p>Empagliflozin</p>	
<p>European Medicines Agency (EMA). Jardiance. empagliflozin. product information. 22/04/2020 Jardiance - EMEA/H/C/002677 - IB/0050/G. 2020 [cited: 2020-06-03].</p>	<p>EMA, Product information</p>
<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Empagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Auftrag A14-26. Version 1.0. 2014 (IQWiG-Berichte; 254) [cited: 2020-02-04].</p>	<p>IQWiG: Nutzenbewertung</p>
<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Empagliflozin (Addendum zum Auftrag A14-26). Auftrag: A14-50. Version 1.0. (IQWiG-Berichte, 271); [cited 2020-02-04]</p>	<p>IQWiG: Addendum zur Nutzenbewertung</p>

Zitat	Quelle / Kommentar
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Auftrag: A16-12. Version 1.0. 2016 (IQWiG-Berichte; 399) [cited: 2020-02-04].	IQWiG: Nutzenbewertung
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Empagliflozin – (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A16-12. Auftrag A16-46. Version 1.0. 2016 (IQWiG-Berichte; 417) [cited: 2020-02-04].	IQWiG: Addendum zur Nutzenbewertung
European Medicines Agency (EMA). Summary of the risk management plan for Jardiance (empagliflozin). 27/02/2019. EMA/188850/2014. 2019 [cited: 2020-06-25]. [79]	EMA, Risk Management Plan
European Medicines Agency (EMA). Jardiance. empagliflozin. Assessment report. 30/03/2017. EMA/11728/2017. EMEA/H/C/002677/III/0014. 2017 [cited: 2020-06-25]. [80]	EMA, Assessment report
European Medicines Agency (EMA). Jardiance. empagliflozin. Assessment report. 02/04/2014. EMA/CHMP/137741/2014. EMEA/H/C/002677/0000. 2014 [cited: 2020-06-25]. [81]	EMA, Assessment report
Inzucchi, Silvio E.; Iliev, Hristo; Pfarr, Egon; Zinman, Bernard (2018): Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. In: <i>Diabetes Care</i> 41 (1), e4-e5. DOI: 10.2337/dc17-1551. [82]	Analyse EMPA-REG Studie (gezielt gesucht)
Canagliflozin	
European Medicines Agency (EMA). Invokana. canagliflozin. product information. 13/01/2020 Invokana - EMEA/H/C/002649 - PSUSA/00010077/201903. 2020 [cited: 2020-06-03].	EMA, Product information
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Canagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A14-12. Version 1.0. 2014 (IQWiG-Berichte; 225) [cited: 2020-06-22].	IQWiG: Nutzenbewertung
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A14-12 (Canagliflozin). Auftrag: A14-24. Version 1.0. 2014 (IQWiG-Berichte; 232) [cited: 2020-06-22].	IQWiG: Addendum zur Nutzenbewertung
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Wichtige Arzneimittelinformation zu Canagliflozin-haltigen Arzneimitteln: INVOKANA (Canagliflozin) und VOKANAMET (Canagliflozin, Metformin) Risiko von Amputationen der unteren Gliedmaßen. 2016 [cited: 2020-06-05].	AkdÄ, weitere Risikoinformationen, Informationsbrief 2016
European Medicines Agency (EMA). Invokana. canagliflozin. Assessment report. 29/11/2013. EMA/374133/2013. EMEA/H/C/002649/0000. 2013 [cited: 2020-06-25]. [83]	EMA, Assessment report

Zitat	Quelle / Kommentar
European Medicines Agency (EMA). Summary of Risk Management Plan for INVOKANA (Canagliflozin) 03/10/2018. 2013 [cited: 2020-06-25]. [84]	EMA, Risk Management Plan
U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug approval package. FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density. 2015 [cited: 2020-06-25]. [85]	FDA
Dapagliflozin	
European Medicines Agency (EMA). Forxiga. dapagliflozin. product information. 11/12/2019 Forxiga - EMEA/H/C/002322 - IG/1171. 2019 [cited: 2020-04-01].	EMA Product information
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A12-18. Version: 1.0. 2013 (IQWiG-Berichte; 155) [cited: 2020-06-24]. [86]	IQWiG: Nutzenbewertung
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A12-18 (Dapagliflozin). Auftrag: A13-18. Version: 1.0. 2013 (IQWiG-Berichte; 164) [cited: 2020-06-24]. [87]	IQWiG: Addendum zur Nutzenbewertung
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Auftrag: A17-65. Version: 1.0. 2018 (IQWiG-Berichte; 610) [cited: 2020-06-24]. [88]	IQWiG: Nutzenbewertung
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Auftrag: A19-53. Version: 1.0. 2019 (IQWiG-Berichte; 820) [cited: 2020-06-24]. [89]	IQWiG: Nutzenbewertung
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A19-53. Auftrag: A19-92. Version: 1.0. 2019 (IQWiG-Berichte; 850) [cited: 2020-06-24]. [90]	IQWiG: Addendum zur Nutzenbewertung
European Medicines Agency (EMA). Forxiga. dapagliflozin. Assessment report. 07/12/2012. EMA/689976/2012. EMEA/H/C/002322. 2012 [cited: 2020-06-25]. [91]	EMA, Assessment report
European Medicines Agency (EMA). Part VI: Summary of the risk management plan for forxiga/edistrade (dapagliflozin). 28/08/2019. 2012 [cited: 2020-06-25]. [92]	EMA, Risk Management Plan
European Medicines Agency (EMA). Forxiga. dapagliflozin. Assessment report. 28/08/2019. EMA/476671/2019. EMEA/H/C/xxxx/WS/1539. 2019 [cited: 2020-06-25]. [93]	EMA, Assessment report

GLP-1-RA

Zitat	Kommentar
Gundert-Remy U. Vorläufige Bewertung der epidemiologischen Befunde bei inkretinbasierten Arzneimitteln (DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptor-Agonisten). Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2019; 46(3-4):126.	AkdÄ, vorläufige Bewertung
Abrahami D, Douros A, Yin H, et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: Population based cohort study. BMJ (Clinical research ed.) 2018; 363:k4880. DOI: 10.1136/bmj.k4880. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30518618 .	
European Medicines Agency (EMA). Assessment report for GLP-1 based therapies. EMA/474117/2013. 2013 [cited: 2020-06-08].	EMA assessment report
Liraglutid	
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid - Rapid Report. Auftrag: A17-09. Version: 1.0. 2017 (IQWiG-Berichte; 530) [cited: 2020-06-04].	IQWiG, Bewertung LEADER-Studie
European Medicines Agency (EMA). Saxenda. liraglutid. product information. 09/12/2019 Saxenda - EMEA/H/C/003780 - R/0024. 2019 [cited: 2020-06-03].	EMA, Product information
Semaglutid	
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A18-75. Version: 1.0. 2019 (IQWiG-Berichte; 721) [cited: 2020-06-04].	IQWiG Nutzenbewertung
European Medicines Agency (EMA). Ozempic. semaglutide. product information. 27/03/2020 Ozempic - EMEA/H/C/004174 - PSUSA/00010671/201905. 2020 [cited: 2020-06-03].	EMA, Product information
European Medicines Agency (EMA) (2020i): Rybelsus. semaglutide. product information. 19/05/2020 Rybelsus - EMEA/H/C/004953 - IAIN/0001/G. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_de.pdf , zuletzt geprüft am 14.12.2020.	EMA, Product information
Lixisenatid	
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lixisenatid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A13-11. Version: 1.0. 2013 (IQWiG-Berichte; 170) [cited: 2020-06-04].	IQWiG Nutzenbewertung
European Medicines Agency (EMA). Lyxumia. lixisenatide. product information. 07/02/2020 Lyxumia - EMEA/H/C/002445 - N/0026. 2020 [cited: 2020-06-04].	EMA, Product information

Zitat	Kommentar
Albiglutid	
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Außertriebnahme von Albiglutid® (Eperzan). 2018 [cited: 2020-06-08].	AkdÄ, weitere Risikoinformationen
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Weltweite Marktrücknahme von EPERZAN (Albiglutid). 2017 [cited: 2020-06-04].	AkdÄ, weitere Risikoinformationen
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Albiglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A14-36. Version: 1.0. 2014 (IQWiG-Berichte; 268) [cited: 2020-06-04].	IQWiG Nutzenbewertung
European Medicines Agency (EMA). Eperzan. albiglutid. product information. 14/09/2017 Eperzan - EMEA/H/C/002735 - II/0031. 2017 [cited: 2020-06-04].	EMA, Product information
Exenatid	
Bundärztekammer (BÄK). Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Pankreatitis unter Exenatid. Dtsch Arztebl 2008; 105(8):A-409.	AkdÄ, Bekanntgaben 2008
Bundärztekammer (BÄK). Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Pankreaskarzinome im Zusammenhang mit Exenatid (Byetta®). Dtsch Arztebl 2011; 108(19):A-1080.	AkdÄ, Bekanntgaben 2011
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2007): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide - Rapid Report. Auftrag: A05-23. Version: 1.0 (IQWiG-Berichte, 24). [cited 2020-06-04].	IQWiG, Rapid report
European Medicines Agency (EMA). Bydureon. exenatid. product information. 30/01/2020 Bydureon - EMEA/H/C/002020 - II/0066. 2020 [cited: 2020-06-04].	EMA, Product information
Dulaglutid	
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Auftrag: A20-09. Version: 1.0. 2020 (IQWiG-Berichte; 909) [cited: 2020-06-04].	IQWiG Nutzenbewertung
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dulaglutid (Addendum zum Auftrag A15-07). Auftrag: A15-22. Version: 1.0. 2015 (IQWiG-Berichte; 312) [cited: 2020-06-04].	IQWiG, Addendum zur Nutzenbewertung

Zitat	Kommentar
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dulaglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A15-07. Version: 1.0. 2015 (IQWiG-Berichte; 299) [cited: 2020-06-04].	IQWiG Nutzenbewertung
European Medicines Agency (EMA). Trulicity. dulaglutid. product information. 21/10/2019 Trulicity - EMEA/H/C/002825 - II/0040. 2019 [cited: 2020-06-04].	EMA, Product information

DPP-4-Inhibitoren

Zitat	Kommentar
Tkáč I, Raz I. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2017; 40(2):284–6. DOI: 10.2337/dc15-1707.	
U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug approval package. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. 2018 [cited: 2020-06-12].	FDA Drug safety communication
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Informationsbrief zu schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen und akuter Pankreatitis in Zusammenhang mit Saxagliptin (Onglyza®). 2012 [cited: 2020-06-24]. [94]	AkdÄ, weitere Risikoinformationen
Gundert-Remy U. Vorläufige Bewertung der epidemiologischen Befunde bei inkretinbasierten Arzneimitteln (DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptor-Agonisten). <i>Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)</i> 2019; 46(3-4):126.	AkdÄ vorläufige Bewertung
Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. <i>Diabetologie und Stoffwechsel</i> 2019; 14(Suppl 2):S167-87. DOI: 10.1055/a-0898-9617. [95]	Praxisempfehlung DDG 2019
Abrahami D, Douros A, Yin H, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: Population based cohort study. <i>BMJ (Clinical research ed.)</i> 2018; 360:k872. DOI: 10.1136/bmj.k872. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29563098 . [96]	Nach [95]
Li G, Crowley MJ, Tang H, et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and Risk of Inflammatory Bowel Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Diabetes Care</i> 2019; 42(7):e119-e121. DOI: 10.2337/dc18-1578. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31221707 . [97]	Nach [95]
Bundesärztekammer (BÄK). Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Hepatitis im Zusammenhang mit Sitagliptin bei vorbestehender nichtalkoholischer Fettlebererkrankung. <i>Dtsch Arztebl</i> 2010; 107(23):A-1176. [98]	AkdÄ Bekanntgaben 2010

Zitat	Kommentar
European Medicines Agency (EMA) (2020j): Trajenta. linagliptin. product information. 08/06/2020 Trajenta - EMEA/H/C/002110 - IB/0043/G. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trajenta-epar-product-information_de.pdf , zuletzt geprüft am 15.12.2020.	EMA product information
European Medicines Agency (EMA) (2020d): Januvia. sitagliptin. product information. 28/05/2020 Januvia - EMEA/H/C/000722 - WS/1803. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/januvia-epar-product-information_de.pdf , zuletzt geprüft am 14.12.2020.	EMA product information
European Medicines Agency (EMA) (2020g): Onglyza. saxagliptin. product information. 12/03/2020 Onglyza - EMEA/H/C/001039 - WS/1743. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onglyza-epar-product-information_de.pdf , zuletzt geprüft am 15.12.2020.	EMA product information
European Medicines Agency (EMA) (2020b): Galvus. vildagliptin. product information. 01/10/2020 Galvus - EMEA/H/C/000771 - WS/1907/G. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galvus-epar-product-information_de.pdf , zuletzt geprüft am 15.12.2020.	EMA product information

Anhang 5 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation

Anhang 5.1 Inhaltliche Kommentare aus der öffentlichen Konsultation (2. Auflage)

Anhang 5.1.1 Kapitel 1: Partizipative Entscheidungsfindung und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
6	Kapitel 1 (gesamtes Kapitel) Seite: 13 und folgend. Evidenzbasis und Versorgungsproblem:	<p>Das gesamte Kapitel muss aktualisiert und der aktuellen Evidenz angepasst werden.</p> <p>Warum zu dieser Fragestellung kontrollierte Studien unethisch sein sollen, ist nicht nachvollziehbar. Zu diesem Thema gibt es Ergebnisse aus einem Projekt, das in Deutschland während der letzten 10 Jahre durchgeführt und von der Europäischen Diabetesgesellschaft finanziert wurde. Insbesondere zur individuellen Therapiezielvereinbarung unter bisherigen Standardverfahren im Vergleich zum SDM/partizipative Entscheidungsfindung gibt es Ergebnisse in welcher Weise SDM wirksam in den Hausarztpraxen im Rahmen des DMPs für Typ 2 Diabetes umgesetzt werden kann.</p> <p>Die Literaturrecherche wird dem Thema nicht gerecht. Als Grundlage wird ein Meinungsartikel genutzt: Petrak F, Meier JJ, Albus C, et al. Motivation und Diabetes – Zeit für einen Paradigmenwechsel?: – Ein Positionspapier –. Diabetologie und Stoffwechsel 2019; 14(03):193–203. DOI: 10.1055/a-0868-7758.</p>	<p>Susanne Buhse, Nadine Kuniss, Katrin Liethmann, Ulrich Alfons Müller, Thomas Lehmann, Ingrid Mühlhauser. Informed shared decision-making programme for patients with type 2 diabetes in primary care: cluster randomised controlled trial. BMJ Open 8, e024004 (2018)</p> <p>Buhse S, Mühlhauser I, Heller T et al. (2015): Informed shared decision making programme on the prevention of myocardial infarction in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. BMJ Open 5: e009116. DOI:10.1136/bmjopen-2015-009116</p> <p>Weitere Publikationen und Materialien einschließlich Entscheidungshilfe und Dokumentationsblatt zum Shared Decision Making bei Typ 2 Diabetes in der Hausarztpraxis zu diesem Projekt: https://www.gesundheit.uni-hamburg.de/projekte/diabetes-und-herzinfarkt.html</p>	<p>Die genannten Arbeiten aus dem deutschen Versorgungskontext werden ohne erneute systematische Recherche berücksichtigt.</p> <p>Da die Arbeit von Buhse et al. 2015 bereits in der Metaanalyse von Saheb et al. 2018 enthalten ist, wird im Hintergrundtext auf die zweite Studie, Buhse et al. 2018, wie folgt eingegangen:</p> <p>„In der Konsultationsphase wurde selektiv eine weitere cluster-randomisierte Studie aus dem deutschen Versorgungskontext eingebracht, die nach Ende des Suchzeitraums des systematischen Reviews erschienen war. Diese bestätigt die Ergebnisse des Reviews. Durch Teilnahme an einem SDM-Programm (Entscheidungshilfe zur Herzinfarktprävention, Gruppenschulung, gemeinsame Vereinbarung spezifischer Therapieziele zu Bluthochdruck, HbA1c, Statineinnahme und Rauchstopp) ergab sich keine Verbesserung im primären Endpunkt (Medikamentenadhärenz). Wissen und Risikoverständnis wurden verbessert.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
		<p>Die Limitierung der Recherche zum Thema partizipative Entscheidungsfindung / individuelle Therapieziele auf systematische Übersichtsarbeiten übersieht aktuelle Veröffentlichungen. Die Recherche der genutzten Reviews bezieht sich auf einen Zeitraum bis 2016 (!). Es müsste in jedem Fall auch eine Recherche nach randomisiert-kontrollierten Studien erfolgen, die in den letzten 6 Jahren publiziert wurden.</p> <p>Zudem erfordert die Bewertung von Interventionen zur Patientenschulung und Patientenpartizipation sowie von Entscheidungshilfen als komplexe Interventionen eine Bewertung der Gesamtevidenz für ein bestimmtes Programm. Metaanalysen alleine werden diesem Anspruch nicht gerecht, wie mehrfach in der Literatur ausgeführt und bereits im Jahr 2010 auf der Jahrestagung des EbM Netzwerks in einem Hauptprogramm-punkt präsentiert.</p> <p>In jedem Fall müsste geprüft werden, ob ein evaluiertes Programm zur Implementierung in das spezifische deutsche Gesundheitssystem zur Verfügung steht.</p> <p>Da unsere Arbeitsgruppe an der Universität Hamburg während der letzten Jahre ein solches Programm zu SDM bei Typ 2 Diabetes zur Implementierung in der Hausarztpraxis entwickelt und evaluiert hat – in Kooperation mit der Universität Jena (AG Prof. UA Müller) (zwei randomisiert-kontrollierte Studien), müsste dieses Programm in die Leitlinie aufgenommen werden. Im benutzten Review aus dem Jahr 2017 ist nur die erste Publikation zu diesem Programm eingeschlossen worden. Auch die beiden weiteren systematischen Übersichtsarbeiten wurden schon 2017 veröffentlicht und berücksichtigen daher nicht aktuelle Publikationen.</p> <p>Die aktuellen Publikationen sind nicht gelistet, z.B. das RCT zur Implementierung – nächste Spalte.</p> <p>Auch zur Frage, wie viel Zeit die Implementierung von SDM in der Praxis in Anspruch nimmt, finden sich in dieser Publikation Ergebnisse.</p> <p>Auch zur Definition der individuellen Therapieziele gibt es aus diesem Projekt umfangreiche Unterlagen und empirische Evidenz aus den beiden randomisiert-kontrollierten Studien.</p> <p>Zudem stellt das Projekt eine detaillierte und evalu-</p>		<p>In der Evaluation gaben MFAs der teilnehmenden Praxen an, der zeitliche und Ressourcen-Aufwand des Programms sei vergleichbar einer DMP-Schulung gewesen.“</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
		<p>ierte Anleitung und Schulungsmaterialien zum Training der medizinischen Fachangestellten und der Ärzt*innen zur Verfügung. Darin finden sich auch praktische Beispiele, sodass im aktuellen Entwurf der Nationalen Versorgungsleitlinie nicht auf hypothetische, nicht evaluierte Beispiele, basierend auf anglo-amerikanischen Systemen, zurückgegriffen werden muss.</p> <p>Auch zu den möglichen Barrieren der Umsetzung von SDM bei Typ 2 Diabetes in der Hausarztpraxis gibt es in den Publikationen zu diesem Projekt hilfreiche Informationen.</p> <p>Auch evaluierte Patientenblätter gibt es dazu für die deutsche Arztpraxis – z.B. ein Dokumentationsblatt – für Patient*in (!) und Ärzt*in. Ebenso zur Priorisierung von Therapiezielen.</p> <p>Ebenso gibt es Anleitungen und Evaluationsergebnisse zur Risikokommunikation bei Typ 2 Diabetes einschließlich einer umfänglich evaluierten Entscheidungshilfe.</p> <p>Die Ergebnisse der Studien/des Projekts wurden auf mehreren nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt und diskutiert.</p>		
49	<p>Kapitel 1.2 (S. 13)</p> <p>Empfehlung 1-1: Menschen mit Typ-2-Diabetes und ihre Ärztin/ihr Arzt sollen initial und wiederholt im Erkrankungsverlauf gemeinsam individuelle Therapieziele vereinbaren und priorisieren.</p>	<p>Empfehlung 1-1: Menschen mit Typ-2-Diabetes und ihre Ärztin/ihr Arzt sollen initial und wiederholt im Erkrankungsverlauf gemeinsam individuelle Therapieziele vereinbaren, priorisieren und deren Umsetzung thematisieren.</p>	<p>Die Kommission stützt diese Empfehlung auf einem Expertenkonsens ohne Literaturrecherche. Aus Sicht von Roche Diabetes Care ist es zusätzlich zur Vereinbarung von krankheitsbezogenen Therapiezielen und deren Priorisierung aus unserer langjährigen Erfahrung heraus angezeigt, auch die Erreichung der krankheitsbezogenen Therapieziele mittels geeigneter Maßnahmen wie beispielsweise kapillare Punktmessungen oder interstitielle kontinuierliche Messungen zu thematisieren. [Kulzer 2018, Mannucci 2018]. Die Feststellung des wahrgenommenen Versorgungsproblems, dass die Therapieziele zu selten individuell an die Situation der Patient*innen angepasst werden, halten wir insofern für zutreffend. Digitale Lösungen zur Qualitätssicherung können hier perspektivisch zu einer Verbesserung beitragen [Brenner 2020].</p>	<p>Keine Änderung der Empfehlung.</p> <p>Begründung: Im Hintergrundtext wird deutlich gemacht, dass auch die Umsetzung thematisiert wird. Es wird auf Empfehlung 1-5 verwiesen, in der dieser Aspekt abgebildet wird.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>Brenner, S., Oberaigner, W. & Stummer, H. Should we care to adhere? Guideline adherence rates, glycemic control and physician perspective on adherence for type-2 diabetes. J Public Health (Berl.) (2020). https://doi.org/10.1007/s10389-019-01182-1</p> <p>Kulzer B, Daenschel W, Daenschel I, et al. Integrated personalized diabetes management improves glycemic control in patients with insulin-treated type 2 diabetes: Results of the PDM-ProValue study program. Diabetes Res Clin Pract. 2018;144:200-212. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.09.002</p> <p>Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of Structured Versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients With Non-insulin-treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Diabetes Sci Technol. 2018;12(1):183-189. https://doi.org/10.1177%2F1932296817719290</p>	
11	Kapitel 1 (S. 13ff)		<p>Kapitel 1 enthält viele hilfreiche Ansätze, ist aber weitgehend frei von wissenschaftlicher Evidenz und daher fraglich, ob dieses Kapitel überhaupt Bestandteil einer „Leitlinie“ mit Angabe von qualitativen Empfehlungsgraden sein kann.</p>	<p>Keine Änderung; Siehe auch Kommentar 6.</p> <p>Begründung: Neben der vorhandenen Evidenz (siehe Kommentar 6) basieren die Empfehlungen auf ethischen Grundannahmen, wie in der NVL beschrieben.</p>
12	Kapitel 1.2 (S. 13ff) Empfehlung: 1-1, 1-2, 1-3		<p>sicher sehr wünschenswert, aber worauf basiert der hohe Empfehlungsgrad und welche Studien mit welchen Endpunkten liegen dazu vor?</p>	<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung: - Kein konkreter Änderungsvorschlag. - Das methodische Vorgehen wird ausführlich erläutert und die Rationalen zu den einzelnen Empfehlungen legen transparent die Evidenzbasis bzw. die begründenden Überlegungen dar.</p>
37	Kapitel 1.2 (S. 14) Tabelle 2 Krankheitsbezogene Ziele '- Folgeschäden vermeiden	'- Folgeschäden vermeiden (Nierenfunktion erhalten, Blasenfunktion erhalten, keine Vorlagen benötigen,	<p>In der aktuellen Versorgungsleitlinie fehlt ein Hinweis auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) bei Patienten die mit T2D leben. Die Prävalenz einer NAFLD bei Patienten mit Diabetes mellitus in Europa beträgt 68% (Younossi</p>	<p>Textänderung nicht annehmen.</p> <p>Begründung: In der Tabelle wird erwähnt, dass nicht alle potentiellen Krankheitsziele abgebildet werden.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	(Nierenfunktion erhalten, Blasenfunktion erhalten, keine Vorlagen benötigen)	<u>Entstehung einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) vermeiden)</u>	<p>ZM et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2019.)</p> <p>Die American Diabetes Association (ADA), hat auf Grund der hohen Prävalenz der NAFLD von Patienten mit T2D, der Verfügbarkeit einfacher Diagnostik und der Entwicklung von Therapien zur Behandlung der NAFLD bei Patienten mit T2D, in diesem Jahr eine Empfehlung zum Screening auf eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) und fortgeschrittener Fibrose bei sonographischer Fettleber oder erhöhten Leberwerten ausgesprochen (American Diabetes, A. (2020). 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care, 43(Suppl 1), S37-S47. doi:10.2337/dc20-S004).</p> <p>Die Evidenz zu dieser Empfehlung leitet sich aus der erhöhten Gesamt-Mortalität von Patienten mit NAFLD und fortgeschrittener Fibrose ab (1. Dulai PS et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2017;65(5):1557-65; 2. Ekstedt M, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Hepatology. 2015;61(5):1547-54.)</p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Leberzirrhose (Wong RJ, et al. Significant burden of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis in the US: a cross-sectional analysis of 2011-2014 National Health and Nutrition Examination Survey. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(10):974-80.).</p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 ist mit einem 2.5-fach erhöhten Risiko ein HCC zu entwickeln, verbunden</p>	- Thema im Kapitel Folge- und Begleiterkrankungen, oder bei Risikofaktoren bearbeiten.

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>(El-Serag, H. et al. (2006). The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. Clin Gastroenterol Hepatol, 4(3), 369-380. doi:10.1016/j.cgh.2005.12.007).</p> <p>Einfache nicht-invasive Diagnostik ist verfügbar und kann Patienten mit fortgeschrittener Fibrose – und damit mit erhöhtem Mortalitätsrisiko - identifizieren (Schattenberg, J. M., & Geier, A. (2020). Neue diagnostische Methoden für Patienten mit Diabetes und Fettleber. Der Diabetologe. doi:10.1007/s11428-020-00648-1).</p>	
61	Kapitel 1.2 (S. 15) Abbildung 1	Ergänzung unter „krankheitsbezogenes Ziel“ Keinen Herzinfarkt bekommen	Bei Diabetes und Z.n. Schlaganfall ist das Herzinfarkttrisiko dramatisch erhöht	Keine Änderung in der Tabelle. Begründung: - siehe Seite 15 der Konsultationsfassung zur Tabelle. Das Beispiel wird in Klammerausdruck im Hintergrundtext aufgenommen: (z.B. eigenständiges Diabetes-Management, keinen Herzinfarkt bekommen und weitere)
50	Kapitel 1.2 (S. 16) Empfehlung: 1-3: Die Ärztin oder der Arzt soll die individuellen Therapieziele und ggf. ihr begründetes Nicht-Erreichen – nachvollziehbar für die Patientin/den Patienten und betreuende Berufsgruppen – dokumentieren und zur Verfügung stellen. Dies gilt auch für die Evaluation der Therapiezielerreichung. S. 16: "Mit der Dokumentation von Zielen sind im Kontext dieser Empfehlung das Festhalten übergeordneter Ziele wie auch	- Verweis auf geeignete digitale Lösungen zur Dokumentation dieser Ziele in der Arztpraxis.	<p>In den Erwägungen zur Begründung der Empfehlungen stellen die Autoren fest, dass mit der Dokumentation von Zielen im Kontext der Empfehlung auch die regelmäßige Erfassung anzustrebender Ergebnisse von Mess- und Labor-Parametern gemeint ist. Wir halten hier einen Verweis auf geeignete digitale Lösungen zur Dokumentation dieser Ziele in der Arztpraxis für angebracht [Brenner 2020].</p> <p>Brenner, S., Oberaigner, W. & Stummer, H. Should we care to adhere? Guideline adherence rates, glycemic control and physician perspective on adherence for type-2 diabetes. J Public Health (Berl.) (2020). https://doi.org/10.1007/s10389-019-01182-1</p>	Aktuell hier nicht berücksichtigen. Begründung: Es wird eine eigene Recherche zu digitalen Anwendungen geplant. Auf die geplante Recherche zu digitalen Anwendungen im Hintergrundtext verweisen. - siehe auch Kommentar 52, 53.

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	<i>die regelmäßige Erfassung anzustrebender Ergebnisse von Mess- und Labor-Parametern gemeint. Wichtig ist, Patient*innen diese Ziele in einfacher schriftlicher Form auszuhändigen (z. B. als Ausdruck, Notiz oder Eintrag im Gesundheitspass Diabetes)."</i>			
51	Kapitel 1.3 (S. 16) Empfehlung 1-4: Bei der Aufklärung über Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten des Typ-2-Diabetes sollen die unterschiedlichen Optionen mit ihren Vor- und Nachteilen umfassend und in verständlicher Form dargestellt werden.		In den Erwägungen zur Begründung der Empfehlungen stellen die Autoren fest, dass die angemessene Kommunikation von Risiken zu einer realistischen Abschätzung von Optionen und zur Entscheidungszufriedenheit beiträgt. Roche Diabetes Care unterstützt diese Sichtweise ausdrücklich. Gleichzeitig bemängeln wir, dass in den angeführten Beispielen lediglich pharmazeutische Produkte angeführt sind. Zu einer umfassenden Beratung gehört nach Sicht von Roche Diabetes Care auch die Risikokommunikation über Medizinprodukte bzw. Hilfsmittel (z.B. die Wahrscheinlichkeit von Messwertabweichungen bei Blutzuckermesssystemen oder die Möglichkeit von Hautreaktionen bei Anwendung von am Körper zu tragender Diabetestechnologie). Wie in Tabelle 3 dargestellt ist ein fairer Vergleich aller indizierten Handlungsoptionen geboten.	Keine Änderung der Empfehlung. Begründung: - Kein Änderungsvorschlag zu der Empfehlung. - die Empfehlung schließt Medizinprodukte nicht aus. - an anderer Stelle in der NVL die zunehmende Bedeutung von Medizinprodukten mit ihren Chancen und Risiken erwähnen.
1	Kapitel 1.3 (S. 17); Patientenblätter Tabelle 3 "Beispiel Empagliflozin, Gesamtmortalität: Von 1 000 Behandelten lebten nach 3 Jahren: 943, die mit Empagliflozin behandelt wurden, 917, die ein Scheinmedikament erhalten hatten. Empagliflozin hat also 26 von 1 000 Menschen vor einem vorzeitigen Tod bewahrt."	VORSCHLAG: Streichung. Ersetzen durch ein fiktives Beispiel zur Diskrepanz von relativen bzw. absoluten Risikoraten ohne Wirkstoffnennung, z.B.: " Ein neuer Wirkstoff wurde in einer mehrjährigen klinisch-kontrollierten Studie (RCT) geprüft: getestet wurde die Fähigkeit, Herzinfarkte, Schlaganfälle oder kardiovaskuläre Todesfälle (sog. MACE-Endpunkt) zu verhindern. Nach 3.1 Jahren erlitten - in der Wirkstoffgruppe 10,5 % aller Patienten diesen MACE-Endpunkt. - in der Placebogruppe 12,1 % aller Patienten diesen MACE-Endpunkt.	EINWAND: Die Aussage 'Empagliflozin habe 26 von 1 000 Menschen vor einem vorzeitigen Tod bewahrt' kann aus der EMPA-REG-Veröffentlichung [1] nicht abgeleitet werden. BEGRÜNDUNG: 1. Die Aussage ist statistisch zu unsicher: -Gesamtmortalität war kein Wirksamkeits-Endpunkt (S.44 ff. im verfügbaren Studienprotokoll [2]). -Gesamtmortalität war weder primärer noch sekundärer Sicherheits-Endpunkt (S.45 ff. im Studienprotokoll [2]). Als tertiärer Sicherheits-Endpunkt wurde in einem Korb von etwa 14 Signifikanztests ohne An-	Die Tabelle wird angepasst und der primäre Endpunkt dargestellt; die Zeitkomponente wird ergänzt.

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
		<p>Die absolute Risiko-Differenz beträgt 1,633 % (gerechnet: 12,087 % - 10,454 %).</p> <p>Die sog. NNT (number needed to treat) ist der Kehrwert der absoluten Risikodifferenz. Die NNT ist 61,2. Das bedeutet: wenn 61 Patienten diesen Wirkstoff durchgängig einnehmen, wird innerhalb von 3,1 Jahren hochwahrscheinlich ein MACE verhindert.</p> <p>Die relative Risiko-Differenz fällt immer höher aus: diese würde 14 % betragen (gerechnet: 1,6 % / 12,1 %). "</p>	<p>passung des Signifikanzniveaus (z.B. nach Bonferroni) getestet.</p> <p>-Die Aussagesicherheit bezüglich des Testergebnisses 'Gesamt mortalität' ist daher erheblich reduziert.</p> <p>-Der Test für Überlegenheit des Primären Endpunkts wäre mit Korrektur (s.o.) möglicherweise überhaupt nicht signifikant.</p> <p>-Wahrscheinliche Nichtunterlegenheit wiegt schwächer als signifikante Überlegenheit: die Aussage in Tabelle 3 ist damit recht unsicher.</p> <p>2. Die Aussage ist logisch unhaltbar:</p> <p>-Der Beweis, dass ausschließlich das Arzneimittel Empagliflozin die GESAMTsterblichkeit beeinflusst habe, kann natürlich nicht erbracht werden.</p> <p>-andererseits ist nicht bewiesen, dass nach Einnahme des Verum über 2,6 von 3.1 Jahren generell 26 von 1000 Tode weniger geschehen. (z.B. wäre das in der Gruppe der über 90 Jährigen 'wahrscheinlich' nicht der Fall). Die Aussage in Tabelle 3 ist damit m.E. irreführend.</p> <p>3. Die Zeitkomponente fehlt:</p> <p>Die EMPA-REG-Studie dauerte 3,1 Jahre (median treatment 2.6 years, median observation time 3.1 [1]). Ohne Zeitrahmen ist die Aussage in Tabelle 3 m.E. irreführend.</p> <p>4. Zum Verständnis ist die Nennung eines expliziten Wirkstoffs unnötig:</p> <p>Die Betonung der Robustheit absoluter Risiko- maße gegenüber potentiell suggestiver Relativ- prozente ist wichtig.</p> <p>Als Beispiel hat sich die NNT (number needed to treat) bewährt. Idealerweise mit 1-Jahresnormali- sierung [3].</p> <p>Die o.g. Aussage in der Beispiel-Spalte der Ta- belle 3 ist somit m.E. ungeeignet.</p> <p>[1] NEJM (2015);373:2117-28. [2] Trial protocol (BI Trial No.:1245.25, Rev.4) [3] Ann Intern Med (1997);126:712-20</p>	

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
13	Kapitel 1.4 (S. 18ff) Empfehlung 1-5: Bei anstehenden gesundheitsbezogenen Entscheidungen bezüglich des Typ-2- Diabetes soll die Gesprächsführung entsprechend dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung erfolgen (siehe Abbildung 2).		auch hier - sicher sehr wünschenswert, aber die Evidenz ist aufgrund der einen zitierten Referenz (ref. 30) eigentlich nicht überzeugend? <i>Referenz [30]: Saheb Kashaf M, McGill ET, Berger ZD. Shared decision-making and outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Patient Educ Couns 2017; 100(12):2159–71. DOI: 10.1016/j.pec.2017.06.030. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28693922.</i>	Keine Änderung. Begründung: - Kein konkreter Änderungsvorschlag. Methodik/Grundlage der Empfehlung sind ausführlich beschrieben.
114	Kapitel 1.5 (S. 21) Abbildung 3: Biopsychosoziales Krankheitsmodell (Wechselwirkungen zwischen Gesundheitsproblem und Kontextfaktoren) (modifiziert nach [23])	- Abbildung ohne Modifizierung verwenden, oder Abbildung streichen	- die ICF „ein anders amtliches Werk“ i.S. des § 5 Abs. 2 Urheberrechtsgesetz (UrhG). Es gelten das Änderungsverbot nach § 62 UrhG und das Gebot der Quellenangabe nach § 63 UrhG. Bei Beachtung des Änderungsverbot und des Gebots der Quellenangabe kann aus der ICF wissenschaftlich zitiert werden wie aus jedem anderen Werk. Konkret bedeutet das, dass die Abbildung nicht modifiziert werden darf. Dies sind Bedingungen, die von der WHO vorgegeben sind.	Die Abbildung bleibt bestehen. Begründung: Der Zusammenhang der unterschiedlichen Faktoren wird nach Meinung der Experten auf diese Weise auf einen Blick anschaulich dargestellt. Da die Abbildung nicht modifiziert werden darf (siehe links), wird sie ohne Modifizierung des Originals dargestellt.
122	Kapitel 1.5 (S. 21) Diese Kontextfaktoren spielen eine zentrale Rolle für das biopsychosoziale Modell. Dieses verdeutlicht die komplexen Wechselwirkungen zwischen den Kontextfaktoren, der gesundheitlichen Situation sowie der Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen (siehe Abbildung 3).		Verbindung zwischen Kontextfaktoren und biopsychosozialem Modell m.E. nicht klar? Es vermischen sich hier der ICF-Ansatz und das biopsychosoziale Modell?	Keine Änderung. Siehe Kommentar 114 (oben)
52	Kapitel 1.6 (S. 22) Empfehlung 1-7: Bei Nicht-Erreichung individueller Therapieziele, die nach dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung vereinbart wurden, soll nach Abbildung 4	<i>In Abbildung 4 sowie Tabelle 5 sollten die Möglichkeiten zur Unterstützung der Adhärenz durch digitale Lösungen in Patientenhand thematisiert werden.</i>	In Abbildung 4 sowie Tabelle 5 sollten die Möglichkeiten zur Unterstützung der Adhärenz durch digitale Lösungen in Patientenhand thematisiert werden. Dies ist begründeter politischer Wille des Gesetzgebers und wurde mit dem Digitale-Versorgung-Gesetz sowie der zugehörigen Rechtsverordnung umgesetzt. Eine im letzten Jahr veröffentlichte Studie zeigt, dass Menschen mit Typ-1 oder Typ-2 Diabetes,	Keine Änderung. Begründung: Es wird eine eigene Recherche zu digitalen Anwendungen geben. Sobald das Thema erarbeitet wurde, wird geprüft, ob es hier übernommen werden kann.

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	<p>und Abbildung 5 vorgegangen werden.</p>		<p>die Diabetes-Apps nutzen, ihre Erkrankung besser managen als Nicht-App-Nutzer, unabhängig von Alter und Geschlecht. Besonders die Dokumentation von Blutglukosewerten und Ernährungsverhalten durch die App habe den Studienteilnehmern am meisten geholfen [Kebede 2019]. Zudem ist es wesentlich komfortabler und zeitgemäßer, die eigenen Werte im Smartphone zu dokumentieren, als diese handschriftlich in einem Diabetestagebuch niederzuschreiben. Weiterhin zeigt eine Umfrage unter ca. 3.400 Menschen mit Diabetes (Typ-1 und Typ-2 Diabetes mellitus) und Eltern von Kindern mit Diabetes, dass jeder Zweite das Thema Diabetes-Apps für wichtig erachtet. Auch nutzt bereits jetzt ein beachtlicher Anteil der Befragten (ca. 43%) häufig Diabetes-Apps und das bei einem Durchschnittsalter von knapp 50 Jahren bei den erwachsenen Befragten mit Typ-1 und Typ-2 Diabetes [D.U.T. Report 2020].</p> <p>Positive Versorgungseffekte im Sinne einer Steigerung der Adhärenz konnten in 4 von insgesamt 7 Reviews empirisch gesichert werden [Wang et al. 2020]. Die Ergebnisse des positiven Effektes auf den HbA1c konnten in einem weiteren 2020 durchgeführten systematischen Review bestätigt werden. Die Ergebnisse von 11 Studien wurden in einer Meta-Analyse herangezogen und zeigten einen durchschnittlichen Effekt von -0.37 (-0.58, -0.15. 95% Konfidenzintervall) [Martos-Cabrera et al. 2020]. Auch die Reduktion von diabetes-spezifischen Belastungen konnte bei Nutzern einer Diabetes-App mit einer Effektstärke von $d=0,4$ nachgewiesen werden [Chiu et al. 2020].</p> <p>Chiu, C., Yu, Y., Du, Y., Yang, Y., Chen, J., Wong, L., Tanasugarn, C. (2019). Comparing social and communication apps, telephone, and usual care for diabetes self-management: A three arm quasi-experimental evaluation study (Preprint) JMIR mHealth and uHealth 8(6), e14024. https://dx.doi.org/10.2196/14024</p>	<p>- Siehe auch Anmerkung zu Kommentar 50 und 53.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>D.U.T – Digitalisierungs- und Technologiereport Diabetes 2020, hrsg. v. Bernhard Kulzer und Lutz Heinemann, 1. Auflage 2020. Verlag Kirchheim, Mainz 2020</p> <p>Kebede, M., Pischke, C. (2019). Popular Diabetes Apps and the Impact of Diabetes App Use on Self-Care Behaviour: A Survey Among the Digital Community of Persons With Diabetes on Social Media <i>Frontiers in Endocrinology</i> 10(), 135. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00135</p> <p>Martos-Cabrera, M.B., Velando-Soriano, A., Pradas-Hernández, L., et al (2020). Smartphones and Apps to Control Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) Level in Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Clin Med.</i> 2020;9(3):693. Published 2020 Mar 4. https://doi.org/10.3390/jcm9030693</p> <p>Wang, Y., Min, J., Khuri, J., Xue, H., Xie, B., Kaminsky, L., Cheskin, L. (2020). Effectiveness of Mobile Health Interventions on Diabetes and Obesity Treatment and Management: Systematic Review of Systematic Reviews <i>JMIR mHealth and uHealth</i> 8(4), e15400. https://dx.doi.org/10.2196/15400</p>	
79	Kapitel 1.6 (S. 22)		<p>Das in der NVL vorgesehene Angebot adäquater Beratungs – und Schulungsprogramme fördert in der bisherigen Form m.E. zwar die intellektuelle Befähigung zur Therapieumsetzung aber weniger die Motivation hierzu. Gerade die Umsetzung der nicht- medikamentösen Basistherapie in der Frühphase des Typ – 2 – Diabetes verlangt vom Betroffenen oft eine große Veränderung seines über Jahrzehnte gefestigten Lebensstils. Die damit verbundenen Therapieziele werden daher oft nicht erreicht. Das mühevoll Auffinden stimulierender Motivationsansätze zur Förderung der Therapieadhärenz ist in der Initialphase der Behandlung von besonderer Bedeutung. Die Frage</p>	<p>Hier keine Änderung.</p> <p>Begründung: Aspekt soll ggf. im Kapitel Schulungen berücksichtigt werden (z.B. niederschwellige Interventionen).</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
53	Kapitel 1.6 (S. 25) Tabelle 5	<p>Ergänzung digitaler Gesundheitsanwendungen</p> <p>Ergänzung unter Körperliche Funktion (NEU): Unregelmäßiger Glukosespiegel Ergänzung möglicher Lösungsansätze (digitale) Schulungen, Verwendung digitaler Gesundheitsanwendungen zur Unterstützung, Einbeziehung von An- und Zugehörigen, Umstellung der Therapie</p> <p>Unter: Soziale Kontextfaktoren Ergänzung digitaler Gesundheitsanwendungen als ergänzende Option zur konventionellen Therapie</p> <p>Unter: Person-bezogene Kontextfaktoren Ergänzung um digitale Unterstützungsangebote</p>	<p>stellt sich, inwieweit Strategien zur Verhaltensmodifikation in das Therapiekonzept einbezogen werden können. Kompetente Aussagen hierzu sollten von Medizinischen Fachpsychologen in der NVL – Gruppe gemacht werden.</p> <p>Die in der heutigen Diabetes-Therapie bereits eingesetzten digitalen Unterstützungsangebote (z.B. Apps, Telemedizin, cloud-basierte Anwendungen), die im Rahmen der Glukoseselbstmessung angeboten werden, sind in dem Konsensentwurf der NVL noch nicht abgebildet. Gleichwohl sind sie bereits in der Praxis etabliert.</p> <p>Auch werden durch die neuen digitalen Gesundheitsanwendungen im Sinne des § 33a SGB V zusätzliche digitale Leistungen zeitnah dem GKV-Versicherten zur Verfügung stehen und sollten daher als Therapieoption in der NVL aufgeführt werden.</p> <p>Die explizite Nennung der Anwendungsbeispiele auf den Seiten 27 (Tabelle 6) und 86 (Tabelle 2) sowie in Anhang 2 sind deshalb wichtig und werden vom VDGH ausdrücklich unterstützt. Sie decken den Umfang der heute zur Verfügung stehenden Anwendungen aber noch nicht vollständig ab und sollten daher im Text ergänzt werden, um den aktuellen Stand der Versorgung abbilden zu können.</p> <p>Da auch in der Ärzteschaft das Angebot und Potential digitaler Gesundheitsanwendungen iSd § 33a SGB V und anderer digitaler Anwendungen als Unterstützung noch wenig bekannt sind, wäre auch die Ergänzung eines eigenständigen Kapitels geeignet, den Einsatz und Nutzen dieser neuen Kategorien konkret an Beispielen zu erläutern.</p>	<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung: Es wird eine eigene Recherche zu digitalen Anwendungen geben. Sobald das Thema erarbeitet wurde, wird geprüft, ob es hier übernommen werden kann.</p> <p>- siehe auch Anmerkungen zu den Kommentaren 50 und 52.</p>
120	Kapitel 1.6 (S. 25) Tabelle 5 Person-bezogene Kontextfaktoren	<p>„Person-bezogene Kontextfaktoren“ der Aspekt der psychischen Komorbidität (!!)</p> <p>es reicht nicht aus bzw. ist komisch formuliert, wenn hier von krankheitsunangemessenem Verhalten gesprochen wird (es können</p>		<p>Ergänzung/Änderung des Klammerausdrucks (fett: neu)</p> <p>Tabelle 5: Krankheitsunangemessenes Verhalten:</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	Krankheitsunangemessenes Verhalten	verschiedene psych. Probleme hier bestehen: Depressionen, aber auch Angststörungen, Suchterkrankungen etc.). Das muss m.E. unbedingt inhaltlich ergänzt werden.		Ursachenanalyse, Veränderung negativ beeinflussender Kontextfaktoren (Arbeitsbedingungen, familiäre Stresssituation, Behandlung ggf. bestehender psychischer Erkrankungen Depression).
14	Kapitel 1.6 (S. 27) Tabelle 6 Beispiele für Barrieren bei der Umsetzung von vereinbarten Therapiezielen auf Seite der Behandelnden <i>Tabelle 5, Seite 25:</i> Person-bezogene Kontextfaktoren <i>Zeitmanagement:</i> <i>Unterstützungsangebote, Schulungen, Strategien zur Umsetzung entwickeln (SMARTe Ziele), Strukturierung des Tagesablaufs.</i> <i>Tabelle 6, Seite 27:</i> <i>Kommunikationsgestaltung:</i> • SMARTe Ziele vereinbaren (konkrete Etappenziele)		erscheint sehr umständlich, z. T. theoretisch oder unklar (z. B.: SMARTe Ziele)	Neue Formulierung und Erläuterung: Tabelle 5, Seite 25: - Unterstützungsangebote, Schulungen, Strategien zur Umsetzung entwickeln, konkrete, messbare und machbare Ziele (SMART) , Strukturierung des Tagesablaufs. Tabelle 6 Seite 27: • konkrete, messbare und machbare Etappenziele vereinbaren (SMART) In Abkürzungsverzeichnis ausformulieren: SMART: Akronym für spezifisch, messbar, erreichbar, realistisch und terminiert (Englisch: Specific, Measurable Achievable, Realistic, Time limited)
78	Kapitel 1.6 (S. 22-28) Abbildung 4 und 5, Tabelle 5 und 6	- nach 2 erfolglosen Behandlungsquartalen in der Grundversorgung ohne Erreichen der vereinbarten labormäßigen wie gewichtsmäßigen Therapieziele, einen Hinweis auf die Einholung einer diabetologischen Fachberatung geben.	Die in den Abb. 4 und 5 sowie den Tabellen 5 und 6 enthaltenen Vorschläge zum partnerschaftlichen Vorgehen bei Nichterreichen der Therapieziele und Non – Adhärenz sind sehr vielseitig und umfassend, aber wohl unstrittig auch zeitaufwendig. Wenn die Leitlinien – Gruppe „ als Versorgungsproblem aus klinischer Erfahrung wahrnimmt, dass die Ursachenforschung des Therapieversagens zu wenig durchgeführt wird “ (S. 30 der NVL), erscheint es mir sinnvoll nach 2 erfolglosen Behandlungsquartalen in der Grundversorgung ohne Erreichen der vereinbarten labormäßigen wie gewichtsmäßigen Therapieziele einen Hinweis auf die Einholung einer diabetologischen Fachberatung zu geben.	Keine Änderung. Begründung: Angesprochener Aspekt wird im Kapitel Versorgungskoordination bearbeitet.

Anhang 5.1.2 Kapitel 2: Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
15	<p>Kapitel 2.1 (S. 29)</p> <p><i>"Für die medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels stehen orale Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Insuline zur Verfügung. Als Grundlage für die Beurteilung der Wirkstoffe wurden Wirksamkeitsnachweise aus randomisierten kontrollierten Studien, beziehungsweise deren Metaanalysen, zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten herangezogen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität; • Kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz-Inzidenz und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen, Schlaganfall u.a.); • Renale Ereignisse (terminale Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit, renaler Tod u. a.); • Weitere mikrovaskuläre Ereignisse." 		<p>GLP-1 Rezeptorantagonisten können auch „orale Antidiabetika“ sein, daher in korrekt Angabe der Trennung zwischen beiden Gruppen. Desweiteren ist der Begriff „orale Antidiabetika“ nicht wirklich hilfreich und eig. inkorrekt, da es sich zumeist lediglich um oral verabreichte Blutglukose-senkende Medikamente handelt. Auch die Bezeichnung „... weitere mikrovaskuläre Ereignisse ...“ ist unpräzise und zumindest z. T. veraltet.</p>	<p>Änderung der Formulierung:</p> <p>- "Für die medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels stehen orale Antidiabetika, s.c. zu verabreichende GLP-1-RA und Insuline zur Verfügung."</p> <p>Die Formulierung wird an allen Stellen redaktionell geprüft.</p>
62	<p>Kapitel 2.1 (S. 29)</p>	<p>Hier wäre ein Bezug auf „Real-life“-Untersuchungen sinnvoll</p>		<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung:</p> <p>- kein konkreter Änderungsvorschlag und keine neu-eingebrachte Literatur.</p>
83	<p>Kapitel 2.1 (S. 29)</p> <p>„Für die medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels stehen orale Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Insuline zur Verfügung. Als Grundlage für die Beurteilung der Wirkstoffe wurden Wirksamkeitsnachweise aus randomisierten kontrollierten Studien, beziehungsweise deren Metaanalysen, zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten herangezogen:</p>	<p>„Für die medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels stehen orale Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Insuline zur Verfügung. Als Grundlage für die Beurteilung der Wirkstoffe wurden Wirksamkeitsnachweise aus randomisierten kontrollierten Studien, beziehungsweise deren Metaanalysen, zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten herangezogen:</p>	<p>Neben den Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, renale Ereignisse, weitere mikrovaskuläre Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelwirkungen sehen wir auch den Einfluss eines Wirkstoffes auf den HbA1c und das Gewicht als relevante Endpunkte zur</p>	<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der Absatz entspricht einer Beschreibung der Recherche. Die Literaturrecherche wurde entsprechend der in der Gruppe priorisierten Endpunkte durchgeführt. Eine nachträgliche Auswei-</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	<p>Beurteilung der Wirkstoffe wurden Wirksamkeitsnachweise aus randomisierten kontrollierten Studien, beziehungsweise deren Metaanalysen, zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität; • Kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz-Inzidenz und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen, Schlaganfall u.a.); • Renale Ereignisse (terminale Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit, renaler Tod u. a.); • Weitere mikrovaskuläre Ereignisse. <p>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (u.a. Hypoglykämien) wurden in den identifizierten Studien, sowie in Dokumenten der EMA und des IQWiG betrachtet und in die Diskussion mit einbezogen.“</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: • Gesamtmortalität; • Kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz-Inzidenz und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen, Schlaganfall u.a.); • Renale Ereignisse (terminale Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit, renaler Tod u. a.); • Gewicht: • Weitere mikrovaskuläre Ereignisse. <p>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (u.a. Hypoglykämien) wurden in den identifizierten Studien, sowie in Dokumenten der EMA und des IQWiG betrachtet und in die Diskussion mit einbezogen.“</p>	<p>Bewertung der Wirksamkeit einer Substanz sowie der Entscheidung für oder gegen einen Wirkstoff.</p>	<p>tung der betrachteten Endpunkte würde eine erneute Recherche notwendig machen.</p> <p>- HbA1c und Gewicht wurden in der identifizierten Evidenz ebenfalls berichtet und auf dieser Basis in der orientierenden, vergleichenden Betrachtung der Substanzklassen (Tabelle 8), sowie im HGT berücksichtigt.</p>
9	<p>Kapitel 2.1 (S. 29ff); 2.5; 2.5.3.5</p> <p>Tabelle 8</p>	<p>- <i>Pioglitazon bei den antiglykämischen Medikamenten erwähnen.</i></p>	<p>Nachteilig und unverständlich betrachte ich das Fehlen von Pioglitazon in der Wahl antiglykämischer Medikamente, aber die Erwähnung dazu hat wahrscheinlich in einer Leitlinie keinen Platz, wenn in Deutschland nicht erstattet? – andererseits sehe ich in der Studienauflistung auch die Ergebnisse für Albiglutide, welches soweit mir bekannt dzt. überhaupt nicht auf den Markt kommt.</p>	<p>Unterkapitel einfügen („Weitere Blutglukose-senkende Wirkstoffe“):</p> <p>In einem zusätzlichen Unterkapitel: Nennung der Wirkstoffe, die in der aktuellen NVL im Vergleich zur letzten NVL nicht mehr erwähnt werden und seltenen Sondersituationen vorbehalten sind.</p> <p>- siehe auch Kommentar 24, 74 und 124.</p>
74	<p>Kapitel 2; 2.5 (S. 29ff, 50)</p> <p>Wirkstoffe</p>	<p>Ergänzung hinsichtlich der Glinide: In der NVL wird zwar die Wirkstoffgruppe der Glinide beschrieben (Niereninsuffizienz). IN der Aufstellung unter den Medikamentengruppen fehlen die Glinide und sollten ergänzt werden</p>		<p>Unterkapitel einfügen („Weitere Blutglukose-senkende Wirkstoffe“):</p> <p>In einem zusätzlichen Unterkapitel: Nennung der Wirkstoffe, die in der aktuellen NVL im Vergleich</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
				<p>zur letzten NVL nicht mehr erwähnt werden und seltenen Sondersituationen vorbehalten sind.</p> <p>- siehe auch Kommentare 9, 24 und 124.</p>
24	Kapitel: 2.1-2.5 (S. 29ff)		<p>In der Leitlinie spiegelt es sich keineswegs wieder, dass die Insulinresistenz der eigentliche Risikofaktor des Diabetes Typ 2 ist. Seit der Arbeitsgruppe um Prof. Marx 2006 (damals Ulm, heute Aachen) ist bekannt, dass C-Peptid in direktem Zusammenhang mit dem Gefäßrisiko dieser Patienten steht.</p> <p>Auf dem Boden dieser Erkenntnis begann ich 2004 eine epidemiologische Studie, bei der ich konsequent Patienten auf ihre Insulinexpression untersuchte. Inzwischen sind ca. 2000 Patienten in dieser Studie dokumentiert. Es fällt auf, dass Patienten, die mit insulinotropen Medikamenten behandelt werden ein wesentlich schlechteres outcome haben als jene, die dies nicht bekommen.</p> <p>Erneut werden die Studien in der Leitlinie unterschlagen, die gezeigt haben, dass die PPAR-gamma-Agonisten (Thiazolidindione) in ihrem Risikoprofil fehlinterpretiert werden.</p> <p>Als die TZD 2011 vom Markt gingen, durch den Entscheid des GBA kamen die DPP4 Antagonisten und GLP-1-Agonisten auf den Markt, diese verhinderten die Weiterentwicklung der TZD. Denn die Metastudie des IQWiG Instituts wurde völlig fehlinterpretiert, dieses hatte zu einem überwiegenden Anteil dem Med. zugestimmt, 10 % war eher negativ und das Urteil war, dass man an den TZD weiter nach Wirkung und Nebenwirkung suchen sollte. Die Mehrzahl des GBA scheint die Studie gar nicht gelesen zu haben.</p> <p>Darüber hinaus stehen die TZD nach wie vor immer noch an 2. Stelle nach den Biguaniden sowohl in der Leitlinie der USA als auch der europäischen Diabetesgesellschaft.</p> <p>Wir behandeln nach wie vor Patienten mit T2D mit Pioglitazon und haben nur gute Erfahrungen</p>	<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kein konkreter Änderungsvorschlag. - ggf. im Kapitel Epidemiologie und Risikofaktoren berücksichtigen. <p>zu TZD:</p> <p>Unterkapitel einfügen („Weitere Blutglukose-senkende Wirkstoffe“):</p> <ul style="list-style-type: none"> - siehe auch Bemerkung zu Kommentar 9. <p>In einem zusätzlichen Unterkapitel: Nennung der Wirkstoffe, die in der aktuellen NVL im Vergleich zur letzten NVL nicht mehr erwähnt werden und seltenen Sondersituationen vorbehalten sind.</p> <p>(Siehe auch Kommentar 9, 74 und 124).</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>damit. In Deutschland floaten die Preise enorm, weswegen unsere Patienten ihr Medikament aus Holland beziehen, wo es wesentlich preiswerter zu bekommen ist. Ich hatte immer wieder gefordert, dass man in der DDG eine Arbeitsgruppe „Erkenntnisorientierte Diabetestherapie“ gründet, die sich mit den eigentlichen Ursachen der Insulinresistenz beschäftigt. Leider fand ich keine Koalitionäre.... Meine Patienten fragen mich immer wieder warum hohe Zuckerwerte zu Gefäßerkrankungen, den Risiken des T2D führen. Eine Erklärung die nachhaltig ist, hat Prof. Nikolaus Marx 2006 dargelegt. Die hohen C-Peptid-Werte sind isomolar mit dem Insulinbedarf des Pat. zur Entwicklung einer Glucosehomöostase. Fluoreszenzmikroskopisch konnte er C-Peptid-Ablagerungen sub-endothelial nachweisen.</p> <p>Übrigens: die Studie wird nach 20 Jahren 2024 beendet und zur Veröffentlichung frei gegeben.</p>	
124	<p>Kapitel 2.5; 2.6 (S. 38ff, 59)</p> <p><i>Beschreibung der Wirkstoffe</i></p>	<p>Da Repaglinid von einer Vielzahl von Kollegen noch verschrieben wird und bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mit einr eGFR <25 ml/min. eingesetzt werden darf (G-BA-Beschluss (nicht evidenz-basiert!!), sollte man ein paar Sätze dazu bringen.</p>		<p>Unterkapitel einfügen („Weitere Blutglukose-senkende Wirkstoffe“):</p> <p>In einem zusätzlichen Unterkapitel: Nennung der Wirkstoffe, die in der aktuellen NVL im Vergleich zur letzten NVL nicht mehr erwähnt werden und seltenen Sondersituationen vorbehalten sind.</p> <p>- siehe auch Kommentare 9, 24 und 74.</p>
129	<p>Kapitel 2.2 (S. 30)</p> <p>Empfehlung 2-2: Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll eine Therapie-Deeskalation oder eine Veränderung des Therapieschemas regelmäßig geprüft werden, insbesondere: • wenn die negativen Effekte der Therapie auf die Sicherheit</p>	<p>...oder eine Veränderung der Therapiestrategie...</p>		<p>Umformulierung in Therapiestrategie. Mehrheitlich wird „Therapiestrategie“ bevorzugt.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	und die Lebensqualität der/des Betroffenen überwiegen, • wenn die individuelle Situation dafür spricht, dass prognostische Aspekte eine geringere Rolle spielen als die aktuelle Lebensqualität, • wenn das individuelle Therapieziel unterschritten wird, • bei Multimorbidität und Polymedikation, • bei Auftreten von akuten Erkrankungen.			
16	Kapitel 2.2 (S. 29, 30, 52ff) Empfehlung: 2-1, 2-2, 2-5, Abbildung 7, Tabelle 11	Therapie-Eskalation und Deeskalation sollte doch klar definiert werden.		Ergänzen: Eskalation und Deeskalation gemäß Algorithmus (wo möglich mit Verweis).
17	Kapitel 2.3 (S. 31) Empfehlung 2-3:	Der hochrelevante Passus „... nach Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Basistherapie...“ wird hier überhaupt nicht behandelt und diesbezüglich auf das weitgehend nicht evidenzbasierte Kapitel 1 verwiesen. Also bleibt unklar wie lange eine solche Basistherapie durchgeführt werden kann oder soll und mehr noch was unter deren Ausschöpfung zu verstehen ist!		Hier keine Änderung. Begründung: Das Kapitel nicht-medikamentöse Therapie wird noch erstellt. Der Verweis auf die anstehende Bearbeitung wird im einleitenden Abschnitt der NVL noch deutlicher dargestellt.
118	Kapitel 2.3 (S. 31) "Vorbemerkung: Symptomatische Zustände, Koma, schwere Herzinsuffizienz und CKD 5 sind nicht im Algorithmus erfasst."	- ändern in „chronische Niereninsuffizienz Stadium 4“.	Im Kapitel 2.6 (Therapiemöglichkeiten bei höhergradiger Niereninsuffizienz (eGFR < 30ml/min/1,73m ²)) werden die Optionen bei einer eGFR < 30ml/min/1,72m ² beschrieben. Metformin ist ab einer eGFR von <30 kontraindiziert, daher sollte auf Seite 31 von chronischer Niereninsuffizienz Stadium 4 gesprochen werden.	Änderung in „chronische Niereninsuffizienz Stadium 4“
36	Kapitel 2.3 (S. 32) Abbildung 6 Entwurfstext der Leitlinie: Entscheidungsbaum zur medikamentösen Therapie	1. Gerade unter dem Aspekt der partizipativen Entscheidungsfindung sollte die Leitlinie sich um einen transparenten, auch für Laien nachvollziehbaren und konkreten Entscheidungsbaum bemühen. Dieser Kritikpunkt betrifft sowohl a. das individuelle HbA _{1c} -Ziel, als auch b. den Entscheidungsbaum zur medikamentösen Therapie [...]		Keine Änderung. Begründung: Über die Formulierung „klinisch relevante“ Erkrankung (kardiovaskulär bzw. renal) wurde in der Gruppe ausführlich diskutiert und sie bewusst im Rahmen der Kompromissfindung so gewählt. Die Darstellung der Effekte auf unterschiedliche Subgruppen (z. B. stratifiziert nach

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
		<p>Ad b: Der Grundgedanke der Komorbiditäts-adaptierten Therapie wird aus dem vorliegenden Entscheidungsbaum nicht klar: Auch hier ist das Original aus der EASD/ADA Empfehlung wesentlich klarer, zumal die sprachliche Abgrenzung zwischen Komorbiditäten und Risikofaktoren im NVL-Entwurf unsauber ist. So tauchen mit Niereninsuffizienz (CKD; welches Stadium ?), subklinischer Atherosklerose (ASCVD; wie definiert ?) bzw. kardiovaskuläre Erkrankung (KHK ? wie definiert ? – siehe ESC/EAS-Leitlinie) Komorbiditäten auf, und in der letzten Zeile nicht näher spezifizierte Komorbiditäten. Herzinsuffizient (HF) wird nicht genannt.</p> <p>Auch der zweite Gedanke, nach Metformin in erster Präferenz Substanzen mit gesichertem kardiovaskulären Vorteil einzusetzen, wird nicht klar genug herausgearbeitet. Das wird umso bedeutsamer, als für DPP4-Hemmer, SH und Insulin dieser Nachweis nicht erbracht ist. Das Kriterium „gesicherter kardiovaskulärer Vorteil“ erfüllen GLP1-RA und SGLT2-Hemmer. Das Kriterium „kardiovaskuläre Sicherheit“ erfüllen DPP4-Hemmer, SH und degludec/U100 glargin. Das sollte auch bei der Interpretation der Carolina Daten benannt werden. CAROLINA hat 2 Substanzen ohne gesicherten kardiovaskulärer Vorteil auf Nicht-Unterlegenheit untersucht.</p>		<p>eGFR) wird in der Rationale für den Algorithmus erwähnt und durch einen aktiven Link auf die Evidenztabellen unterstützt.</p> <p>Die Einschlusskriterien der Studien werden im Leitlinienreport dargestellt, insbesondere zu Spezifizierung der kardiovaskulären Erkrankungen.</p> <p>Die Abgrenzung von Risikofaktoren und Komorbiditäten bleibt schwierig, da Komorbiditäten teilweise als Risikofaktoren für kardiovaskuläre oder renale Outcomes gelten.</p>
18	Kapitel 2 (S. 29ff, 32ff) Abbildung 6	<p>Hier wird eine initiale Kombinationstherapie für klinisch relevant Erkrankte empfohlen. Beginn von Kombinationstherapien ohne vorherige Monotherapie erscheint mir von der Evidenzlage her nicht gut abgesichert, werden doch meist Studien mit neueren Konzepten auf Basis einer laufenden Therapie (häufig Metformin) durchgeführt, auch grundsätzlich erscheint mir in Hinblick auf Nebenwirkungen eine Monotherapie initial sinnvoller.</p>		<p>a) Initiale Kombinationstherapie: Keine Änderung im Algorithmus</p> <p>- Ergänzung im Hintergrundtext: Hinweis auf fehlende Evidenz bezgl. Evaluation als primäre Kombinationstherapie und Unsicherheit, Hinweis auf Anhang mit unterschiedlichen Bewertungen der einzelnen Fachgesellschaften.</p> <p>b) Stoffwechseldekompensation - auf Seite 31 unter „Vorbemerkung“ einfügen (fett: neu):</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
		Fußnote: auch die „schwere Stoffwechseldekompensation“ ist nicht hier definiert (Ketoazidose oder Glukose >250 mg/dl oder...!)		<p>"Symptomatische Zustände, schwere Stoffwechsellage (z.B. hohe Glukosewerte, hyperosmolare oder ketoazidotische Entgleisung, Koma), schwere Herzinsuffizienz und CKD-5–chronische Niereninsuffizienz im Stadium 4* sind nicht im Algorithmus erfasst."</p> <p>- zur chronischen Niereninsuffizienz* siehe auch Kommentar 118 (unten).</p>
35	<p>Kapitel 2.3 (S. 32) Abbildung 6</p> <p>Abschätzung des Risikos für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse</p>	Komorbiditätensuche: ASCVD – HF – CKD	Der Grundgedanke der Komorbiditäts-adaptierten Therapie wird aus dem vorliegenden Entscheidungsbaum nicht klar: Auch hier ist das Original aus der EASD/ADA Empfehlung wesentlich klarer, zumal die sprachliche Abgrenzung zwischen Risikofaktoren und Komorbiditäten unsauber ist: so tauchen mit der Niereninsuffizienz (welches Stadium ?) der subklinischen Atherosklerose bzw. kardiovaskuläre Erkrankung Komorbiditäten auf und in der letzten Zeile nicht näher spezifizierte Komorbiditäten.	<p>Komorbiditäten werden aus der Tabelle gestrichen. Diese waren nicht in den betrachteten Studien abgebildet.</p> <p>Fußnote in die Tabelle einfügen: „Hinweise auf weitere Komorbiditäten, die Einfluss auf die Behandlung haben können, werden im noch zu erstellenden Kapitel „Folge- und Begleiterkrankungen“ behandelt“.</p> <p>siehe auch Kommentar 31 und 39 (unten).</p>
19	<p>Kapitel 2.4.1 (S. 33)</p> <p>2.4.1 Stellenwert der nicht-medikamentösen Therapie: <i>Die nicht-medikamentöse Basistherapie (siehe noch zu erstellendes Kapitel nicht-medikamentöse Therapie) bietet eine wirkungsvolle Therapieoption und ist die Grundlage der Behandlung. Erst wenn nicht-medikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft sind, sieht die Leitliniengruppe die Indikation zur medikamentösen Therapie.</i></p>	Das Kapitel nicht-medikamentöse Therapie fehlt offenbar - noch? Ohne diese erscheint eine NVL zu diesem Thema wenig sinnvoll!		<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kein konkreter Änderungsvorschlag. - Das Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie soll möglichst zeitnah bearbeitet werden. Der Verweis an dieser Stelle unterstreicht die Bedeutung des Kapitels.
30	<p>Kapitel 2.4.1 (S. 33)</p> <p>Die nicht-medikamentöse Ba-</p>	Es wird wiederholt auf die in Arbeit befindliche NVL zur nicht-medikamentösen Diabetestherapie verwiesen. Angesichts des erforderlichen multimodalen		<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung:</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	sistherapie (siehe noch zu erstellendes Kapitel nicht-medikamentöse Therapie) bietet eine wirkungsvolle Therapieoption und ist die Grundlage der Behandlung.	Therapieansatzes sollte zusammen veröffentlicht werden, was zusammen gehört.		Das Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie soll möglichst zeitnah bearbeitet werden.
38	Kapitel 2.4.3 (S. 33) Patientengruppen und Komorbiditäten Eingeschränkte Nierenfunktion/renale Erkrankung: Gleiches gilt für Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion. Beide Wirkstoffgruppen reduzieren zwar renale Endpunkte, welche Patientengruppen von dieser Reduktion aber am ehesten profitieren, lässt sich auf Basis der Subgruppenanalysen stratifiziert nach Nierenfunktion nicht herleiten (siehe Evidenztabelle [16]).	<u>Eingeschränkte Leberfunktion/Leber Erkrankung/NASH:</u> <u>Der Nutzen einer anti-diabetischen Therapie auf das Lebererkrankungsstadium (Fibrose) ist nicht in großen RCTs belegt. Einzelstudien zeigen einen Nutzen für eine Therapie mit GLP-1-RA und SGL-T2 Hemmer auf die Aktivität und Surrogatparameter der NAFLD.</u>	Semaglutid zeigt in einer kardiovaskulären Endpunktstudie an Patienten mit T2D in der Subgruppe mit erhöhten Leberwerten (52% der Studienpopulation) in einer post-hoc Analyse einen Effekt auf die Leberwerte (Newsome, P., et al. (2019). "Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity." Alimant Pharmacol Ther 50(2): 193-203). Liraglutid zeigt in einer randomisierten, multizentrischen Studie an Patienten mit NAFLD und Übergewicht n=52; 32.7% mit T2D) einen Nutzen auf das Erkrankungsstadium (Fibrose) (Armstrong, M. J., et al. (2016). "Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study." Lancet 387(10019): 679-690.). Empagliflozin (10 mg) zeigte bei 50 Patienten mit T2D und NAFLD in einer RCT einen Nutzen auf die Leberverfettung (Kuchay, M. S., et al. (2018). "Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial)." Diabetes Care 41(8): 1801-1808.).	Keine Änderung. Begründung: Dieser Endpunkt wurde nicht priorisiert. Diskussion erfolgt im Kapitel Komorbiditäten, bzw. Folge- und Begleiterkrankungen.
84	Kapitel 2.4.3 (S. 33) „Kardiovaskuläre Erkrankung: Konsistente Ergebnisse zur Reduktion relevanter Endpunkte zeigen sich in einer Metaanalyse zu SGLT2-Inhibitoren [45] für Patient*innen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, wobei Ergebnisse teilweise stark durch die EMPA-REG OUTCOME-Studie [46] beeinflusst werden. <u>Auch bei den GLP-1 RA zeigen sich in einer Metaanalyse konsistente Ergebnisse zur Reduktion relevanter Endpunkte, darunter die Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen (MACE)</u>	„Kardiovaskuläre Erkrankung: Konsistente Ergebnisse zur Reduktion relevanter Endpunkte zeigen sich in einer Metaanalyse zu SGLT2-Inhibitoren [45] für Patient*innen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, wobei Ergebnisse teilweise stark durch die EMPA-REG OUTCOME-Studie [46] beeinflusst werden. <u>Auch bei den GLP-1 RA zeigen sich in einer Metaanalyse konsistente Ergebnisse zur Reduktion relevanter Endpunkte, darunter die Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen (MACE)</u>	Neben der Metaanalyse von Zelniker et al. zu den SGLT-2 Inhibitoren halten wir es für sinnvoll, auch die Aussage zu den GLP-1 RAs durch eine Metaanalyse zu referenzieren. Daher schlagen wir vor, die Metaanalyse Kristensen et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Oct;7(10):776-785 zu zitieren.	Ergänzung: Seite 33: „Kardiovaskuläre Erkrankung: Konsistente ErgebnisseAus den präspezifizierten Subgruppenanalysen stratifiziert nach vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung in den Einzelstudien zu den GLP-1-RA ergeben sich ähnliche Hinweise. Diese Aussage wird gestützt durch eine nach Abschluss der Recherche erschienene, selektiv eingebrachten Metaanalyse [Kristensen et al 2019]."

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	<p>EMPA-REG OUTCOME-Studie [46] beeinflusst werden. Aus den präspezifizierten Subgruppenanalysen stratifiziert nach vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung in den Einzelstudien zu den GLP-1-RA ergeben sich ähnliche Hinweise.“</p>	<p>um 12 % (HR 0,88, 95 % KI 0,82-0,94; p<0,0001) [47]</p>		
90	<p>Kapitel 2.4.3 / 2.5.2.3 / Patientenblätter (S. 33f / 41 / Patientenblätter 3)</p> <p>„In der DAPA-HF Studie wurden insgesamt 4 744 Teilnehmende mit LVEF ≤ 40% und NYHA II-IV zu 10 mg Dapagliflozin oder Placebo randomisiert. Bei 2 607 Personen (55%) lag der HbA1c-Wert < 6,5%, bei 1 750 (67%) ≥ 5,7% und bei 857 Personen (33%) < 5,7% [49]. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Diagnose eines Typ-2-Diabetes (vorbestehende Diagnose oder HbA1c-Wert ≥ 6,5% beim Screening). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 18 Monaten wurde der primäre kombinierte Endpunkt – kardiovaskuläre Todesfälle, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Notaufnahme-Besuch wegen Herzinsuffizienz – in der Gesamtpopulation mit 16,3% vs. 21,2% erreicht (HR 0,74; (95% KI 0,65; 0,85); ARR: 4,9%). In der Subgruppe der Patient*innen mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus (HbA1c ≥ 6,5%, 45% der Gesamtpopulation, n = 2 139) war der Effekt mit 20% (215/1 075) vs. 25,5% (271/1 064) (HR 0,75 (95% KI 0,63; 0,90); ARR 5,5%) konsistent [63]. Die Gesamtmortalität wurde bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus (13,3% vs. 16,7%; HR 0,73 (95% KI 0,63; 0,97), nicht jedoch bei Patient*innen ohne Diabetes mellitus signifikant reduziert (10,2% vs. 11,6%, HR 0,88 (95% KI 0,70; 1,12) [63].“</p>	<p>„In der DAPA-HF Studie wurden insgesamt 4 744 Teilnehmende mit LVEF ≤ 40% und NYHA II-IV zu 10 mg Dapagliflozin oder Placebo randomisiert. Bei 2 607 Personen (55%) lag der HbA1c-Wert < 6,5%, bei 1 750 (67%) ≥ 5,7% und bei 857 Personen (33%) < 5,7% [49]. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Diagnose eines Typ-2-Diabetes (vorbestehende Diagnose oder HbA1c-Wert ≥ 6,5% beim Screening). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 18 Monaten wurde der primäre kombinierte Endpunkt – kardiovaskuläre Todesfälle, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Notaufnahme-Besuch wegen Herzinsuffizienz – in der Gesamtpopulation mit 16,3% vs. 21,2% erreicht (HR 0,74; (95% KI 0,65; 0,85); ARR: 4,9%). In der Subgruppe der Patient*innen mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus (HbA1c ≥ 6,5%, 45% der Gesamtpopulation, n = 2 139) war der Effekt mit 20% (215/1 075) vs. 25,5% (271/1 064) (HR 0,75 (95% KI 0,63; 0,90); ARR 5,5%) konsistent [63]. Die Gesamtmortalität wurde bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus (13,3% vs. 16,7%; HR 0,73 (95% KI 0,63; 0,97), nicht jedoch bei Patient*innen ohne Diabetes mellitus signifikant reduziert (10,2% vs. 11,6%, HR 0,88 (95% KI 0,70; 1,12) [63].“</p> <p>„Dapagliflozin bei Herzschwäche“</p>	<p>Die Autoren weisen in der Konsultationsfassung der NVL Typ-2-Diabetes darauf hin, dass „Die DAPA-HF-Studie [49] [...] als begründende Evidenz für den Algorithmus ausgeklammert und in der NVL Herzinsuffizienz diskutiert [wird] [50], da das Haupt-Einschlusskriterium für diese Studie eine vorbestehende Herzinsuffizienz war und ein großer Teil der Patient*innen keinen Diabetes hatte.“</p> <p><i>Dennoch werden in der Evidenzdarstellung zum SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin (2.5.2.3, Seite 41) die Daten der DAPA-HF Studie ausführlich aufgearbeitet und auch in den Patientenblättern (Seite 3) wird in der Tabelle „Übersicht: Wie wirken die unterschiedlichen Diabetes-Medikamente“ auf die DAPA-HF Studie verwiesen. Wir stimmen den Autoren zu, dass die DAPA-HF Studie aus der NVL Typ-2-Diabetes ausgeklammert werden kann und sind daher der Meinung, dass weitere Verweise auf die Studie nicht notwendig sind und gegebenenfalls auch zu Unklarheiten führen könnten.</i></p>	<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung: Hier nur Darstellung der Daten für die Subgruppe der Menschen mit Typ-2-Diabetes, ggf. relevant bei Therapieentscheidung für Menschen mit HI und DM. Daher gerechtfertigt in der NVL.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	<p>≥6,5%, 45% der Gesamtpopulation, n = 2 139) war der Effekt mit 20% (215/1 075) vs. 25,5% (271/1 064) (HR 0,75 (95% KI 0,63; 0,90); ARR 5,5%) konsistent [63] Die Gesamtmortalität wurde bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus (13,3% vs. 16,7%; HR 0,73 (95% KI 0,63; 0,97), nicht jedoch bei Patient*innen ohne Diabetes mellitus signifikant reduziert (10,2% vs. 11,6%, HR 0,88 (95% KI 0,70; 1,12) [63].“</p> <p>„Dapagliflozin bei Herzschwäche“</p>			
40	<p>Kapitel 2.4.4 (S. 34)</p> <p>Priorisierung der Therapieziele nach Risikoprofil: Entsprechend sieht der Algorithmus vor, dass Menschen mit Diabetes und einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung primär eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA angeboten wird, wenn Patient*innen nach Abwägung der Wirkungen und Nebenwirkungen dazu bereit sind.</p>	<p>Priorisierung der Therapieziele nach Risikoprofil: Entsprechend sieht der Algorithmus vor, dass Menschen mit Diabetes und einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung primär eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA angeboten wird, wenn Patient*innen nach Abwägung der Wirkungen und Nebenwirkungen dazu bereit sind. <u>Beim Vorliegen einer Leberzirrhose im kompensierten Stadium mit erhaltener Leberfunktion ist der Einsatz von Metformin gemäß Fachinformation möglich.</u></p>	<p>Risiko einer Laktatazidose unter anderem bei eingeschränkter Leberfunktion (dekompensierte Zirrhose). Der Nutzen einer Metformin Therapie besteht in der Risikoreduktion in Bezug auf die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (siehe unterhalb)*.</p> <p>** siehe auch Kommentar: 41 (unten)</p>	<p>Hier keine Änderung.</p> <p>Begründung: Wichtiger Hinweis, aber hier nicht passend. Wird an anderer Stelle (Kapitel Komorbiditäten, Risikofaktoren) bewertet.</p>
64	<p>Kapitel 2.4.4 (S. 34) Tabelle 7</p> <p>Da einzelne geringgradige Grenzwertüberschreitungen keine große Risikoerhöhung zur Folge haben, ist eine umfassende Beurteilung der beeinflussenden Risikofaktoren wichtig.</p>	<p>Da einzelne geringgradige Grenzwertüberschreitungen keine große Risikoerhöhung zur Folge haben, ist eine umfassende integrative Beurteilung der beeinflussenden Risikofaktoren wichtig. Zu beachten ist, dass ein zu niedriger Blutzucker</p>	<p>Der Satz sollte eingefügt werden</p>	<p>Hier nicht übernehmen.</p> <p>Begründung: - hier nicht übernehmen, da nicht Inhalt der Tabelle. Diskussion bei Therapiezielen.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	fassende integrative Beurteilung der beeinflussenden Risikofaktoren wichtig.	und ein zu niedriger Blutdruck schädlich i.S. einer J-Kurve sein können. Dies gilt nicht für das LDL-Cholesterin; auch im Alter wird das kardiovaskuläre Risiko durch niedrigeres LDL-Cholesterin gesenkt.		
31	Kapitel 2.4.4 (S. 34) Tabelle 7 Integrierende Risikoeinschätzung (als Ergänzung zum Algorithmus)		Die sprachliche Abgrenzung zwischen Risikofaktoren und Komorbiditäten ist unsauber: so tauchen mit Niereninsuffizienz (welches Stadium ?), subklinischer Atherosklerose bzw. kardiovaskulärer Erkrankung Komorbiditäten auf und in der letzten Zeile nicht näher spezifizierte Komorbiditäten	siehe auch Bemerkung zu den Kommentaren 35 und 39.
39	Kapitel 2.4.4 (S. 34) Tabelle 7_ '- Komorbiditäten	Komorbiditäten (NASH)	Die nicht-alkoholische Fettleber Erkrankung ist bei Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland - unabhängig von Komorbiditäten - ein Risikofaktor, der zur Inzidenz von (1) kardiovaskulären Erkrankung (Labenz C, et al. Impact of NAFLD on the Incidence of Cardiovascular Diseases in a Primary Care Population in Germany. Dig Dis Sci. 2020;65(7):2112-9) und (2) chronischer Niereninsuffizienz beiträgt (Kaps L, et al. Non- alcoholic fatty liver disease increases the risk of incident chronic kidney disease. United European Gastroenterol J. 2020:2050640620944098).	siehe auch Bemerkung zu den Kommentaren 31 und 35. - Berücksichtigung von Lebererkrankungen im Kapitel „Folge- und Begleiterkrankungen“.
85	Kapitel: 2.4.4 / 2.5.2 / 2.5.3 Tabelle 8 (S. 35f), Tabelle 9 (S. 43f), Tabelle 10 (S. 48f)	Siehe Tabelle 8, 9, 10, 11 des Begleitdokumentes (Seite 1-8) <i>ÄZQ: Beschreibung der gewünschten Änderungen</i> '- <i>Tabelle 8: Aufnahme der Daten zu oralem Semaglutid (Pioneer-6-Studie), Insulin glargin und Insulin Degludec.</i> '- <i>Tabelle 9: Redaktionelle Bearbeitung und zusätzliche Darstellung von Endpunkten (CV-Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt).</i> '- <i>Tabelle 10: Aufnahme der Daten zu oralem Semaglutid (Pioneer-6-Studie), redaktionelle Bearbeitung und zusätzliche Darstellung von Endpunkten (CV-Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt).</i> '- <i>Tabelle 11 (neu): Erstellung einer Tabelle zu Kardiovaskulären Endpunktstudien zu Insulinen (Insulin</i>	Die Konsultationsfassung der NVL Typ-2-Diabetes ist in ihrer Darstellung der kardiovaskulären Endpunktstudien unvollständig. Auch für zwei langwirksame Insulinanaloga gibt es Daten zur kardiovaskulären Sicherheit (Insulin glargin 100 E/ml – ORIGIN und Insulin degludec – DEVOTE). Eine Integration dieser Studien würde die Wirksamkeit der Substanzen, insbesondere mit Blick auf die in Kapitel 2.1 formulierten patientenrelevanten Endpunkte unterstreichen. Ein weiterer CVOT, die in der NVL Typ-2-Diabetes Erwähnung finden sollte, ist die PIONEER-6 Studie. Die Autoren der NVL haben diese bisher nicht dargestellt. Die European Medicines Agency (EMA) hat orales Semaglutid im April 2020 für den europäischen Markt zugelassen,	Vorab-Bemerkung: - Ausführliche Tabellen wurden nur zu den neuen Substanzen (SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-RA) aufgrund der herausgehobenen Rolle im Algorithmus angefertigt. Die stark vereinfachte Übersicht (Tabelle 8) wurde auf Basis systematischer Übersichtsarbeiten erstellt. Die Diskussion der Evidenz erfolgt im Hintergrundtext. Die Recherche-strategie war nicht darauf ausgelegt, CVOT zu Insulinen oder DPP-4-Inhibitoren zu identifizieren. <u>Vorgehen:</u> Tabelle 8:

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
		<i>glargin / ORIGIN-Studie und Insulin degludec / DEVOTE-Studie)</i>	<p>daher halten wir es für unbedingt sinnvoll, auch die zugehörige Datenlage zu erläutern.</p> <p>Anpassungsvorschläge: Integration der CVOTs zu oralem Semaglutid, Insulinen und den DPP-4 Inhibitoren sowie eine einheitliche tabellarische Darstellung der Daten. Vorschläge für die einheitliche Darstellung der Tabellen 8, 9 und 10, sowie die Daten zu den CVOTs DEVOTE und ORIGIN (Tabelle 11) finden Sie auf den Seiten 5-12*. Die Anpassungen in den Tabellen 9, 10 und 11 (neu) im Vergleich zur Konsultationsfassung der NVL Typ-2-Diabetes sind in Gelb hervorgehoben. Einen Vorschlag für die Ergänzungen der Tabelle 8 finden Sie auf der Seite 5*. Die Anpassungen in der Tabelle 8 im Vergleich zur Konsultationsfassung der NVL Typ-2-Diabetes sind in Gelb hervorgehoben.</p> <p>In vergleichbarer Herangehensweise sollten die Daten aus den CVOTs zu DPP-4 Inhibitoren (EXAMINE – Alogliptin [14]; CAROLINA/CARMELINA – Linagliptin [15,16]; SAVOR-TIMI 53 – Saxagliptin [17]; TECOS – Sitagliptin [18]) dargestellt werden.</p> <p><i>*die Seitenangaben beziehen sich auf den Kommentierungsbogen. Entsprechende Tabellen sind im Begleitdokument abgebildet.</i></p>	<p>- orales Semaglutid ist bereits im Leitlinienreport aufbereitet. In Tabelle aufnehmen, da jetzt zugelassen.</p> <p>Tabelle 9:</p> <ul style="list-style-type: none"> - redaktionelle Anmerkungen werden vom ÄZQ überprüft, - Studiendauer wird aufgenommen. <p>Tabelle 10:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darstellung orales Semaglutid aufnehmen. <p>Daten zu den CVOTs zu Insulinen und DPP4-Inhibitoren nicht aufnehmen, da nicht systematisch auf Basis von Einzelstudien recherchiert.</p>
130	Kapitel 2.4.4 (S. 35) Tabelle 8: DPP-4-Hemmer: HbA1c: ↓	Die Studien haben in Bezug auf HbA1c-Senkung keine schwächeren Effekte als SGL2-Hemmer (0,6 - 0,8%). Daher ist nur ein Pfeil nach unten nicht nachvollziehbar		Der eine Pfeil nach unten wird in der Tabelle belassen, Begründung hierfür sind die Ergebnisse des Vergleichs DPP-4-Hemmer vs. Metformin aus dem HTA-Bericht der AHRQ. Im Hintergrundtext soll ausgeführt werden, wie sich die Unterschiede in der HbA1c-Senkung verändern, wenn Kombinationen gegeben werden.
26	Kapitel 2.4.4 (S. 37) [Zeile Insuline, Hypoglykämien] ↑↑	↑↑* *Hypoglykämierisiko in Abhängigkeit des verwendeten Basalinsulins (Insulin degludec, Insulin glargin 300 E/ml < Insulin glargin 100 E/ml, Insulin detemir < NPH Insulin)	Die inzwischen seit einigen Jahren verfügbare zweite Generation analoger Basalinsulin (bspw. Insulin glargin 300 E/ml), zeigt eine Senkung des Hypoglykämierisikos gegenüber Insulin glargin	Keine Änderung in der Tabelle. Begründung: In Tabelle nicht berücksichtigen, da die Insuline in der Tabelle nicht untereinander, sondern mit

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>100 E/ml und kann daher den Endpunkt Hypoglykämie noch weiter reduzieren (Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, Home PD; on behalf of the EDITION 3 study investigators. Diabetes Obes Metab. 2015 Apr;17(4):386-94; Escalada JF, Halimi S, Senior PA, Bonnemaire M, Cali AMG, Melas-Melt L, Karalliedde J, Ritzel RA. Diabetes Obes Metab. 2018 Dec;20(12):2860-2868; Ritzel R, Harris SB, Baron H, Florez H, Roussel R, Espinasse M, Muehlen-Bartmer I, Zhang N, Bertolini M, Brulle-Wohlhueter C, Munshi M, Bolli GB. Diabetes Care. 2018 Aug;41(8):1672-1680; Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S, Yki-Järvinen H. Diabetes Obes Metab. 2015 Sep;17(9):859-67).</p> <p>Dieser Unterschied wurde bereits von ADA und EASD anerkannt (Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Diabetes Care. 2018 Dec;41(12):2669-2701) und ist auch in den Praxisempfehlungen der DDG zu lesen (Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, Müller-Wieland D, Nauck MA, Reuter HM, Siegel E. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019 Dec;127(S 01):S73-S92).</p> <p>Auf Seite 58 wird der Vorteil von Insulin glargin 100 E/ml und Insulin detemir gegenüber gegenüber NPH-Insulin dargestellt und referenziert.</p>	<p>anderen Wirkstoffen verglichen werden, und in diesem Vergleich besteht ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko. Auch die Art der Insulintherapie findet hier keine Berücksichtigung (intensiviert vs. nicht intensiviert).</p> <p>→ Darstellung im Hintergrundtext zum Insulinkapitel prüfen (siehe Kommentare zu Insulinkapitel)</p>
29	<p>Kapitel 2.4.4 (S. 36) Tabelle 8:</p> <p>[Zeile Lixisenatid, Renale Endpunkte] k.A.</p> <p>Legende: k. A. keine Angabe (die Effektgrößen wurden in der Hauptpublikation nicht, oder ohne Konfidenzintervall angegeben)</p>	↓ senkt	<p>Muskiet und Kollegen (Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, Liu M, Saremi A, Heerspink HJL, van Raalte DH. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Nov;6(11):859-869) zeigten eine signifikante Senkung der UACR nach 108 Wochen mit Lixisenatid im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Makroalbuminurie (95 % KI -68,53 bis -9,84; p = 0,007), sowie nach Adjustierung für Baseline HbA1c ein verringertes Risiko für das Neuauftreten einer Makroalbuminurie (95 % KI 0,660 bis 0,991; p = 0,04).</p>	<p>Keine Änderung mit dem Hinweis auf Surrogat-Endpunkte und Schwäche der Auswertung.</p> <p>- Limitationen (aus dem Abstrakt): a.) Surrogat-Endpunkte, b.) die angeführte signifikante Senkung der UACR bezieht sich auf eine eingeschränkte Patientenpopulation (nur Patienten mit Makroalbuminurie, 7% der Studienteilnehmer, n=389). Keine Hinweise auf terminale Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
				<p>c.) Unsicherheit bezüglich der statistischen Signifikanz.</p> <p>Aus dem Abstract: "No significant differences in eGFR decline were identified between treatment groups in any UACR subgroup." Nach erster, methodischer Einschätzung stützt die Studie die Aussage (Pfeil nach unten) nicht. Finale Aussage ließe sich erst nach ausführlicher Aufbereitung und Bewertung der Studie treffen, die Limitationen werden vermutlich aber nicht relativiert werden, da schon im Abstract berichtet.</p>
7	Kapitel 2.4.4; 2.5.2 (S. 34ff., 39ff)	- Herzinsuffizienz als Treiber für die positiven Ergebnisse in den kardiovaskulären Outcome-Studien betonen.	In der Zusammenfassung zu den SGLT2-Hemmern fehlt mir immer – auch in Ihrer Beschreibung – die Betonung der Herzinsuffizienz als Treiber für die positiven Ergebnisse in den kardiovaskulären Outcome-Studien. Ein sonstiger kardiovaskulärer Effekt scheint aufgrund der nun auch vorliegenden VERTIS-CV Ergebnisse nicht existent.	Keine Änderung. Begründung: - nicht berücksichtigen, wurde im Hintergrundtext adressiert. Wobei oft die HI nicht als komorbide Erkrankung Treiber der Ergebnisse war, sondern die HI-bedingten Endpunkte (z.B. bei EMPAREG-OUTCOME). - Daten zu Vertis-CV lagen zum Zeitpunkt der Bearbeitung nicht in der Vollpublikation vor.
41	Kapitel 2.5.1 (S. 38) Empfehlung: Metformin Angaben zur Risikoreduktion in Bezug auf HCC fehlen im Text	Das Risiko ein HCC zu entwickeln wird durch den Einsatz von Metformin günstig beeinflusst.	Diabetes mellitus Typ 2 ist mit einem 2,5-fach erhöhten Risiko eines HCC verbunden (El-Serag, H. B., Hampel, H., & Javadi, F. (2006). The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. Clin Gastroenterol Hepatol, 4(3), 369-380. doi:10.1016/j.cgh.2005.12.007) Der Einsatz von Metformin reduziert das Risiko der HCC Entstehung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Evidenz: Metaanalyse über 7 Kohorten und Case- Control Studien) (Zhang, H. et al. (2013). Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a metaanalysis. Scand J Gastroenterol, 48(1), 78-87. doi:10.3109/00365521.2012.719926).	Keine Änderung. Begründung: - hier nicht berücksichtigen. Der Endpunkt wurde nicht priorisiert. - ggf. im Abschnitt zu Lebererkrankungen im Kapitel Folgeerkrankungen adressieren.

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
89	<p>Kapitel 2.5.1 (S. 38)</p> <p>„Da bislang keine neuen Studienergebnisse zur Überlegenheit von Metformin gegenüber Placebo oder nicht medikamentösen Maßnahmen identifiziert wurden und auch nicht zu erwarten sind, die den Konsens von 2014 infrage stellen, bleibt nach Ansicht der Leitliniengruppe Metformin das Mittel der ersten Wahl.“</p>	<p><u>„Es gibt keine neuen Studienergebnisse zur Überlegenheit von Metformin gegenüber Placebo oder nicht medikamentösen Maßnahmen. Insbesondere zu den patientenrelevanten Endpunkten kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität ist die Datenlage eingeschränkt. Es sollte jedoch bedacht werden, dass die Evidenzen für Substanzklassen wie SGLT-2 Inhibitoren und GLP-1 RAs insbesondere für eine kardiovaskuläre vorerkrankte Population vorliegen, die nicht vollumfänglich repräsentativ für den klinischen Alltag mit Menschen mit Typ-2-Diabetes sind. Aufgrund der langjährigen Erfahrung und klinischen Evidenz bleibt daher nach Ansicht der Leitliniengruppe Metformin das Mittel der ersten Wahl.“</u></p>	<p><i>Wir halten diese Argumentation für ein Beibehalten von Metformin als Erstlinientherapie als schwach, da sie ausschließlich darauf basiert, dass es keine neuen Daten zu Metformin gibt. Dies lässt außer Acht, dass es neue Substanzklassen gibt, für die positive Evidenzen für die patientenrelevanten Endpunkte (kardiovaskuläre Ereignisse, Gesamtmortalität etc.) nachweisbar sind. Metformin als Erstlinientherapie stellen wir nicht infrage, wir halten nur die Formulierung der Schlussfolgerung dieses Kapitels „Metformin“ für ungünstig gewählt.</i></p>	<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung: Textpassage gibt die Diskussion in der Gruppe wieder.</p>
92	<p>Kapitel: 2.5.2.1 / 2.5.3.1 (S. 40/44)</p> <p>„In der EMPA-REG OUTCOME-Studie war Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bezogen auf den primären Endpunkt (Komposit aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall) (HR 0,86 (95% KI 0,74; 0,99)) nicht unterlegen und knapp überlegen [46].“</p> <p>„In der LEADER-Studie war die einmal tägliche Gabe von Liraglutid im Vergleich zu Placebo bezogen auf den primären Endpunkt (Komposit aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall) nicht unterlegen und knapp überlegen (Liraglutid 13,0%, Placebo: 14,9%, HR 0,87 (95% KI 0,78; 0,97) [77].“</p>	<p>„[...] nicht unterlegen und überlegen [46].“</p> <p>„[...] nicht unterlegen und knapp überlegen [...]“</p>	<p>Die Formulierung „knapp“ erweckt den Eindruck einer Wertung. Die statistischen Aufwertungen des primären Endpunktes von EMPA-REG OUTCOME (HR 0,86 (0,74; 0,99) Nicht-Unterlegenheit p<0.001; Überlegenheit p=0.04), LEADER (HR 0,87 (0,78; 0,97) Nicht-Unterlegenheit p<0.001; Überlegenheit p=0.01) und beispielsweise CANVAS (HR 0,86 (0,75; 0,97) Nicht-Unterlegenheit p<0.001; Überlegenheit p=0.02) sind vergleichbar und rechtfertigen keine Differenzierung bzw. Wertung [1,2,5]</p>	<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung: Es ist nicht nachvollziehbar, warum die Darstellung unterschiedlich gewählt werden soll, obwohl eine Differenzierung nicht zu rechtfertigen ist.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	jeweilige GLP-1-Rezeptoragonist wurde gegen Placebo als Add-On zur Standardtherapie getestet.			
98	Kapitel 2.5.3 (S. 49) Tabelle 10 Fußnote „Unterschiedliche renale Kompositendpunkte“: Hinweis auf Excel fehlt	„EXCEL: Nierenversagen im Endstadium, Dialyse oder Nierentransplantation.“ Referenz Holman RR, et al. N Engl J Med 2017; 377(13):1228–39.[6]		Nicht berücksichtigen. Begründung: Die Fußnote erläutert die unterschiedlichen Einzelkomponenten der in der Tabelle aufgeführten renalen Kompositendpunkte. Bei EXCEL wird in der Tabelle kein Kompositendpunkt angegeben, sondern ein einzelner: Terminale Niereninsuffizienz. Konsistente Darstellung in der Tabelle als „nicht berichtet“. Angaben werden im HGT aufgenommen.
86	Kapitel 2.5.3 (S. 44ff) „Die zum Zeitpunkt der Bearbeitung zugelassenen Vertreter dieser Wirkstoffgruppe werden als Injektion verabreicht.“ „In der systematischen Literaturrecherche nach RCTs, die den Effekt der Therapie mit GLP-1-RA auf „harte“ patientenrelevante klinische Endpunkte verglichen, wurden sechs kardiovaskuläre Endpunktstudien zu Semaglutid (SUSTAIN-6 [76]), Liraglutid (LEADER [77]), Exenatid (EXSCEL [78]), Albiglutid (Harmony Outcomes [79]), Lixisenatid (ELIXA [48]) und Dulaglutid (REWIND [47]) identifiziert. Die Recherche war durch die Leitliniengruppe auf diese Substanzen eingegrenzt worden. Neben der initialen	„Die zum Zeitpunkt der Bearbeitung zugelassenen Vertreter dieser Wirkstoffgruppe werden als Tablette oder als Injektion verabreicht.“ „In der systematischen Literaturrecherche nach RCTs, die den Effekt der Therapie mit GLP-1-RA auf „harte“ patientenrelevante klinische Endpunkte verglichen, wurden sieben kardiovaskuläre Endpunktstudien zu Semaglutid (SUSTAIN-6 [76]) und PIO-NEER 6 [Husain et al., 2019] , Liraglutid (LEADER [77]), Exenatid (EXSCEL [78]), Albiglutid (Harmony Outcomes [79]), Lixisenatid (ELIXA [48]) und Dulaglutid (REWIND [47]) identifiziert. Die Recherche war durch die Leitliniengruppe auf diese Substanzen eingegrenzt worden. Neben der initialen Recherche im März 2018 erfolgte eine Update Recherche im Dezember 2019, um Studien, die im Laufe der Bearbeitung publiziert wurden, zu erfassen. Die kardiovaskuläre Endpunktstudie zu oralem Semaglutid wurden nicht in die Bewertung mit einbezogen [80]. Zum Zeitpunkt der Bearbeitung bestand noch keine Zulassung. „Die Grenze für Nicht-Unterlegenheit wurde in der SUSTAIN-6 und der PIONEER-6 -Studie bei < 1,8	Orales Semaglutid (Rybelsus®) ist seit dem 04.03.2020 durch die European Medicines Agency in Europa zugelassen [25]. Referenzen 25. European Medicines Agency, EPAR Semaglutide, 2020, 31/07/2020, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybelsus	Orales Semaglutid gemäß Ausarbeitung im Leitlinienreport mit in Tabelle 8, Tabelle 10 und entsprechend im Hintergrundtext aufnehmen Umformulieren: Tabelle 8: "GLP-1-RA: bei den meisten Wirkstoffen Injektionen notwendig"

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	<p>Recherche im März 2018 erfolgte eine Update-Recherche im Dezember 2019, um Studien, die im Laufe der Bearbeitung publiziert wurden, zu erfassen. Die kardiovaskuläre Endpunktstudie zu oralem Semaglutid wurden nicht in die Bewertung mit einbezogen [80]. Zum Zeitpunkt der Bearbeitung bestand noch keine Zulassung.“</p> <p>„Die Grenze für Nicht-Unterlegenheit wurde in der SUSTAIN-6-Studie bei < 1,8 als obere Grenze des 95% KI der HR festgesetzt, für Überlegenheit bei < 1,0.“</p> <p>„In der Studie zu Lixisenatid (ELIXA) werden beispielsweise ausschließlich Menschen mit Typ-2-Diabetes und Myokardinfarkt bzw. Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris innerhalb der vorangegangenen 180 Tage betrachtet, während die Kriterien zur Definition einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung in der SUSTAIN-Studie (Semaglutid) formal bereits dann erfüllt sind, wenn das Alter der Probandin/des Probanden mindestens 50 Jahre beträgt und die eGFR unter 60ml/min/1,73m² liegt.“</p> <p>Tabelle 8 Anmerkungen/Ausgewählte Sicherheitshinweise zu GLP-1 RA</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Injektionen notwendig“ 	<p>als obere Grenze des 95% KI der HR festgesetzt, für Überlegenheit bei <1,0.“</p> <p>„In der Studie zu Lixisenatid (ELIXA) werden beispielsweise ausschließlich Menschen mit Typ-2-Diabetes und Myokardinfarkt bzw. Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris innerhalb der vorangegangenen 180 Tage betrachtet, während die Kriterien zur Definition einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung in der SUSTAIN und PIONEER-Studie (Semaglutid) formal bereits dann erfüllt sind, wenn das Alter der Probandin/des Probanden mindestens 50 Jahre beträgt und die eGFR unter 60ml/min/1,73m² liegt.“</p> <p><u>•Injektionen notwendig</u></p>		

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
46	<p>Kapitel 2.5.3.1 (S. 44)</p> <p>In der LEADER-Studie war die einmal tägliche Gabe von Liraglutid im Vergleich zu Placebo bezogen auf den primären Endpunkt (Komposit aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall) nicht unterlegen und knapp überlegen (Liraglutid 13,0%, Placebo: 14,9%, HR 0,87 (95% KI 0,78; 0,97) [77]. In der explorativen Analyse der Einzelkomponenten des Endpunktes waren in der Liraglutid-Gruppe kardiovaskuläre Todesfälle seltener als in der Placebo-Gruppe (4,7 versus 6,0%, HR 0,78 (95% KI 0,66; 0,93)). Die Anzahl nicht-tödlicher Herzinfarkte (Liraglutid: 6,0%, Placebo: 6,8%) und nicht-tödlicher Schlaganfälle (Liraglutid: 3,4%, Placebo: 3,8%) unterschied sich kaum. Es ergaben sich Hinweise auf eine geringere Gesamtmortalität unter Therapie mit Liraglutid (8,2% versus 9,6%, HR 0,85 (95% KI 0,74; 0,97)) und eine geringere Rate an Teilnehmer*innen, die den renalen Kompositendpunkt erreichten (5,7 versus 7,2%, HR 0,78 (95% KI 0,67; 0,92)). Laut statistischem Analyseplan waren diese Effekte als hypothesengenerierend zu werten. Die Rate an schweren Hypoglykämien war unter Placebo höher (153/4 672, 3,3%) als unter</p>	<p>In der LEADER-Studie war die einmal tägliche Gabe von Liraglutid im Vergleich zu Placebo bezogen auf den primären Endpunkt (Komposit aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall) nicht unterlegen und knapp überlegen (Liraglutid 13,0%, Placebo: 14,9%, HR 0,87 (95% KI 0,78; 0,97) [77]. In der explorativen Analyse der Einzelkomponenten des Endpunktes waren in der Liraglutid-Gruppe kardiovaskuläre Todesfälle seltener als in der Placebo-Gruppe (4,7 versus 6,0%, HR 0,78 (95% KI 0,66; 0,93)). Die Anzahl nicht-tödlicher Herzinfarkte (Liraglutid: 6,0%, Placebo: 6,8%) und nicht-tödlicher Schlaganfälle (Liraglutid: 3,4%, Placebo: 3,8%) unterschied sich kaum. Es ergaben sich Hinweise auf eine geringere Gesamtmortalität unter Therapie mit Liraglutid (8,2% versus 9,6%, HR 0,85 (95% KI 0,74; 0,97)) und eine geringere Rate an Teilnehmer*innen, die den renalen Kompositendpunkt erreichten (5,7 versus 7,2%, HR 0,78 (95% KI 0,67; 0,92)). Laut statistischem Analyseplan waren diese Effekte als hypothesengenerierend zu werten. Die Rate an schweren Hypoglykämien war unter Placebo höher (153/4 672, 3,3%) als unter Liraglutid (114/4 668, 2,4%). Gastrointestinale Nebenwirkungen die zu einem anhaltenden Studienabbruch führten wie Übelkeit (1,6 vs. 0,4%), Erbrechen (0,7 vs. <0,1%) und Diarrhoe (0,6 vs. 0,1%) traten unter Therapie mit Liraglutid häufiger auf als unter Placebo. In Bezug auf akute Pankreatitiden war kein klinisch relevanter Unterschied nachweisbar (0,4 vs. 0,5%) Die Gesamtrate an benignen und malignen Neoplasien war in der Liraglutidgruppe im Vergleich zur Placebogruppe erhöht, der Unterschied war nicht signifikant (10,1 versus 9,0%). Akute Gallensteinleiden traten in der Behandlungsgruppe häufiger auf (Liraglutid 3,1% versus Placebo 1,9%).</p>	<p>Wie oben schon unter dem 1. Punkt* aufgeführt, werden die gastrointestinalen Nebenwirkungen bei den jeweiligen GLP-1-Rezeptor-Agonisten sehr unterschiedlich dargestellt. Wir bitten um eine einheitliche Darstellung (ggf. Informationen aus den jeweiligen Fachinformationen) oder eine detailliertere Beschreibung der ausgewählten Daten. Nur so kann eine objektive Darstellung der Ergebnisse und ein möglicher Vergleich der Nebenwirkungsprofile der Medikamente gewährleistet werden.</p> <p>ÄZQ: *bezieht sich auf den Kommentierungsbogen. Siehe Kommentar 43.</p>	<p>Einfügen: - ", die zu einem anhaltenden Studienabbruch führten,".</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	<p>Herzinfarkt (4,1% vs. 4,3%) keine klinisch relevanten Unterschiede ergaben. Alle weiteren Analysen sind als hypothesengenerierend zu werten. Ein renaler Kompositendpunkt, bestehend aus neu aufgetretener Makroalbuminurie, Verminderung der eGFR um mindestens 30% des Ausgangswertes oder dauerhafter Nierenersatztherapie, wurde in der Dulaglutidgruppe seltener erreicht als unter Therapie mit Placebo (Dulaglutid 848/4949, 17,1% vs. Placebo 970/4952, 19,6%, HR 0,85 (95% KI 0,77; 0,93)). Das Risiko für schwere Hypoglykämien unterschied sich zwischen den Gruppen nicht in klinisch relevantem Ausmaß (Dulaglutid 1,3%, Placebo 1,5%). Gastrointestinale Erkrankungen wurden unter den unerwünschten Ereignissen in der Dulaglutid-Gruppe häufiger berichtet als unter Placebo (47,4% versus 34,1%). Bezüglich des Auftretens einer akuten Pankreatitis, eines Pankreaskarzinoms und jeglicher anderer Neoplasie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.</p>	<p>In der Analyse der Einzelkomponenten war die Rate an nicht-tödlichen Schlaganfällen (2,7% vs. 3,5%) in der Dulaglutid-Gruppe verringert, während sich bezogen auf kar-diovasculären Tod (6,4% vs. 7,0%) und nicht-tödlichen Herzinfarkt (4,1% vs. 4,3%) keine klinisch relevanten Unterschiede ergaben. Alle weiteren Analysen sind als hypothesengenerierend zu werten. Ein renaler Kompositendpunkt, bestehend aus neu aufgetretener Makroalbuminurie, Verminderung der eGFR um mindestens 30% des Ausgangswertes oder dauerhafter Nierenersatztherapie, wurde in der Dulaglutidgruppe seltener erreicht als unter Therapie mit Placebo (Dulaglutid 848/4949, 17,1% vs. Placebo 970/4952, 19,6%, HR 0,85 (95% KI 0,77; 0,93)). Das Risiko für schwere Hypoglykämien unterschied sich zwischen den Gruppen nicht in klinisch relevantem Ausmaß (Dulaglutid 1,3%, Placebo 1,5%). Alle gemeldeten gastrointestinale Nebenwirkungen über den gesamten Studienverlauf wie Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen traten in der Therapiegruppe häufiger auf als unter Placebo (47,4% versus 34,1%), wobei schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse sich nicht unterschieden (2,4% versus 2,4%). Bezüglich des Auftretens einer akuten Pankreatitis, eines Pankreaskarzinoms und jeglicher anderer Neoplasie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.</p>	<p>Zweiter Punkt: Die Auflistung der gastrointestinalen Nebenwirkungen werden für die jeweiligen GLP-1-Rezeptor-Agonisten sehr unterschiedlich dargestellt. Dies liegt sicherlich an der Verfügbarkeit der Daten, da in den jeweiligen Publikationen zu den kardiovaskulären Endpunktstudien (REWIND, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, ELIXA und Harmony Outcomes) die gastrointestinalen Nebenwirkungen unterschiedlich dargestellt werden. So werden zum Beispiel in der REWIND Studie (3) alle gemeldeten gastrointestinale Nebenwirkungen über den gesamten Studienverlauf dargestellt und in der LEADER Studie (4) nur diese, welche zu einem dauerhaften Studienabbruch geführt haben. Diese doch sehr unterschiedliche Datenauswahl sollten dem Leser der NVL besser erklärt werden, um eventuelle Missverständnisse und eine bessere Vergleichbarkeit der Medikamente untereinander durchzuführen.</p> <p>(3) Gerstein HC et al., Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. (4) Marso SP et al. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311-22</p>	
128	<p>Kapitel 2.5.3.7 (S. 46) Retinale Komplikationen traten in der SUSTAIN-Studie in der Behandlungsgruppe häufiger auf als unter Placebo (siehe Kapitel 2.5.3.3 Semaglutid (SUSTAIN-6)). Bei den insge-</p>	<p>Einfügen: Patienten mit bestehender Retinopathie sind daher ophthalmologisch engmaschig zu überwachen.</p>		<p>Einfügen: „Daher ist es empfehlenswert, wie bei allen Patienten mit Retinopathie, auf die regelmäßigen augenärztlichen Kontrollen hinzuweisen.“</p> <p>- Es wird angemerkt, dass sich dieses Vorgehen nicht von anderen Wirkstoffen unterscheidet. Da gerade in dieser Studie aber vermehrt retinale</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	samt 79 von 3 297 (2,4%) Teilnehmenden mit einer solchen Komplikation war bei 66 (83,5%) bereits zu Beginn eine Retinopathie bekannt (Se-maglutid: 42/50, 84%, Pla-cebo: 24/29, 82,8%) [76]. Eine zu schnelle Blutzuckersenkung wurde hier als mögliche Ursache diskutiert.			Komplikationen beobachtet wurden, scheint ein Hinweis an dieser Stelle vertretbar. - Wichtig ist insbesondere die interdisziplinäre Kommunikation. - Aus der NVL Retinopathie 2. Auflage, 2015: Empfehlung 4-5: Patienten mit diabetischen Netzhautveränderungen (= ophthalmologisches Risiko) sollen je nach Befund 1-jährlich oder häufiger untersucht werden. Über den Termin für die nächste Untersuchung soll der Augenarzt entscheiden.
93	Kapitel 2.5.3.7 (S. 47) „GLP-1-RA können zu Gewichtsreduktion führen. Bei einigen Menschen mit Typ-2-Diabetes ist dies eine erwünschte Nebenwirkung, gerade bei älteren, gebrechlichen Patient*innen (frailty) muss dies aber als unerwünscht angesehen werden“	„GLP-1-RA können zu Gewichtsreduktion führen. Bei einigen Menschen mit Typ-2-Diabetes ist dies eine erwünschte Nebenwirkung, gerade bei älteren, gebrechlichen Patient*innen (frailty) muss dies aber als unerwünscht angesehen werden“	Wir halten den Verweis der durch GLP-1 RAS hervorgerufenen Gewichtsreduktion als Sicherheitsaspekt als unnötig. Zum einen ist Typ-2-Diabetes häufig assoziiert mit Übergewicht/Adipositas, sodass eine Gewichtsreduktion wünschenswert sein kann. Zum anderen repräsentieren ältere, gebrechliche Patient*innen einen Teil der Population der Menschen mit Typ-2-Diabetes der nicht nur in Bezug auf Gewichtsreduktion sondern auch auf Therapieeskalation, Zielwerte und ähnlichem in den Leitlinien differenziert adressiert werden sollten. Da dies in dem Kapitel „Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels“ derzeit nicht aufgegriffen wird, sehen wir keine Notwendigkeit, dies ausschließlich für die Substanzklasse GLP-1 RAs darzustellen.	Text mit folgender Anpassung belassen: „... muss dies aber zumeist als unerwünscht...“
33	Kapitel 2.5.4 (S. 51) "Als indirekte Evidenz für den Effekt auf mikrovaskuläre Outcomes ziehen die Autoren die UKPDS 33-Studie [93] sowie die ADVANCE-Studie [94] heran, die zwar eine andere Fragestellung untersucht haben, aus denen sich aber indirekte Hinweise auf die Wirksamkeit ziehen lassen [2]."	Verweis sollte entfallen	Die UKPDS als indirekte Evidenz für den behaupteten mikrovaskulären Vorteil heranzuziehen ist wissenschaftlich nicht haltbar: Der „Effekt“ geht maßgeblich auf die ophthalmologischen Daten zurück und das waren nicht-verblindet erhobene Surrogatparameter. Auch die indirekte Evidenz in ADVANCE beruht auf Surrogatparametern.	Satz modifizieren: „Als indirekte Evidenz [...] zogen die NVL-Autoren in der ersten Auflage 2014 [...]“ - Damit wird deutlich, dass es sich um eine rein deskriptive Aussage zur damaligen Diskussion handelt.

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
8	Kapitel 2.5.5 (S. 51)	- bullösen Pemphigus bei DPP-4 Hemmern ergänzen	Unter den DPP-4 Hemmern ist zwar die Pankreatitis nicht aber die zuletzt öfter publizierte Hautproblematik „bullöser Pemphigus“ erwähnt, dies würde ich noch zu ergänzen empfehlen.	Bullösen Pemphigus unter Nennung der absoluten Häufigkeit als UAW erwähnen.
73	Kapitel 2.5.5 (S. 51) Entwurfstext der Leitlinie: DPP IV Hemmer	Ergänzung des Textes: Es wäre begrüßenswert wenn die unterschiedliche wissenschaftliche Bewertung unter den Substanzgruppen der DPP IV Hemmer (Sitagliptin/Saxagliptin) differenzierter abgebildet wird. So hat der DPP IV Hemmer Sitagliptin in der Tecos Studie seine kardiovaskuläre Sicherheit zeigen können. Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen in freier Kombination nach Metformin hinsichtlich der Hypoglykämien.		Keine Änderung. Begründung: Methodik: Die Bewertung der Substanzgruppen erfolgte anhand von systematischen Übersichtsarbeiten. Im Nachhinein sollen nicht unsystematisch selektiv eingebrachte Einzelstudien aufgenommen werden, die keinen Einfluss auf den Algorithmus und die Empfehlungen haben.
82	Kapitel 2.5.6 (S. 51ff) "Erwägungen, die die Empfehlung begründen: Eine Therapie mit Insulin kann im Verlaufe der Behandlung des Typ-2-Diabetes als Mono- oder Kombinationstherapie intermittierend oder dauerhaft indiziert sein. Mögliche Gründe für eine vorübergehende Insulingabe sind z. B. eine initiale Stoffwechsellde-kompensation, eine unklare diagnostische Situation (Typ-1-Diabetes nicht sicher ausgeschlossen), Dekompensationen aufgrund von Infekten (siehe auch im noch zu erarbeitenden Kapitel Notfälle), Operationen, oder andere Begleiterkrankungen. Eine Dauertherapie mit Insulin kann durch die Möglichkeiten der medikamentösen antidiabetischen Therapie in vielen	- pathophysiologische Überlegungen und klinische Erfahrung bei der Therapieentscheidung zur Insulintherapie einfließen lassen.	Die in den LL- Empfehlungen angegebenen und auf Expertenkonsens beruhenden Kriterien für die Einleitung einer Insulintherapie sind anhand der verfügbaren Datenlage und dem Hinweis auf nicht belastbare MACE- Endpunktstudien unter Insulintherapie primär gut nachvollziehbar. Andererseits besteht gegenüber der früheren Formulierung in der NVL- 2014 , dass „Insulin das älteste und effektivste Medikament zur Glukosesenkung“ sei und „ Insulin in jeder Behandlungsphase gegeben werden kann “ eine Neuplatzierung der Insulintherapie erst nach Anwendung aller anderen Therapievarianten. Hierbei besteht bei unkritischer Handhabung das Risiko einer zu späten Insulinanwendung. Unstrittig wurden mit SGLT- 2 Inhibitoren und GLP- 1- Rezeptoragonisten Endpunktstudien vorgelegt, die in dieser Form für die Insulintherapie bislang nicht vorliegen. Auch wenn zweifellos die modernen Therapieoptionen ein Hinausschieben der Insulintherapie bei Typ 2 – Diabetes ermöglichen und für die Betroffenen eine Erleichterung in der Therapieführung bedeuten, sollten m.E. bei der Therapieentscheidung zur Insulintherapie auch pathophysiologische Überlegungen und klinische Erfahrung einfließen.	Keine Änderung. Begründung: Pathophysiologische Überlegung werden im Hintergrundtext bereits berücksichtigt: S. 52: "Bei Vorliegen eines ausgeprägten Defizits von endogenem Insulin (severe Insulin Deficient Diabetes SIDD), was nach Analyse einer schwedischen Arbeitsgruppe bei ca. 17,5% der Menschen mit neu-diagnostiziertem Typ-2-Diabetes vorlag [51], ist eine Insulintherapie früher indiziert."

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	<i>Fällen in spätere Erkrankungsphasen verschoben werden. Wegen der chronischen Progression der Erkrankung kann gemäß Algorithmus zur medikamentösen Therapie bei einem Teil der Menschen mit Typ-2-Diabetes im Verlauf der Erkrankung Insulin indiziert sein. Bei Vorliegen eines ausgeprägten Defizits von endogenem Insulin (severe Insulin Deficient Diabetes SIDD), was nach Analyse einer schwedischen Arbeitsgruppe bei ca. 17,5% der Menschen mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes vorlag [51], ist eine Insulintherapie früher indiziert. ..."</i>		Der Typ 2 – Diabetes ist durch einen progredienten relativen Insulinmangel gekennzeichnet und bei Plasmaglukosewerten oberhalb von 10 – 12 mmol/l stehen zum anderen die B- Zellen unter einem Dauerstress, dem durch eine begleitende Insulinapplikation (primär Basalinsulin) entgegengewirkt werden sollte. Die neuen Daten der Leif Groop aus Lund zu Subgruppen des Typ 2 – Diabetes und die Hinweise von Prof. Fritsche aus Tübingern zum C-Peptid / Glukose- Quotienten mögen hier zu einer differenzierteren Entscheidungsfindung beisteuern. Sie müssen jedoch angewendet werden.	
125	Kapitel 2.5.6 (S. 52) Empfehlung 2-5: Die Deeskalation der Insulintherapie soll bei Menschen mit Typ-2-Diabetes in folgenden Situationen geprüft werden: Wenn • die Indikation (zum Beispiel akute Erkrankung, metabolische Entgleisung, Verschlechterung der Nierenfunktion) nicht mehr besteht, • die Zielwerte des Glukosestoffwechsels erreicht sind oder unterschritten werden, • Hypoglykämien auftreten, • sich das individuelle Therapieziel ändert (zum Beispiel in Folge Multimorbidität).	Diese Aussage kann falsch verstanden werden; besser wäre z.B.: bei sehr rascher Erreichung der Zielwerte des Glukosestoffwechsel oder...		Keine Änderung. Begründung: Es geht zunächst um die Prüfung der Deeskalation. Die Gruppe schätzt die Gefahr gering ein, dass aus der Formulierung der Empfehlung Missverständnisse entstehen und zu früh deeskaliert wird.
135	Kapitel 2.5.6 (S. 54) Abbildung 7 Legende:	Unter Kontraindikation könnten SGLT2 Hemmer ebenso wie Metformin aufgeführt werden bei stark eingeschränkter Nierenfunktion.		Legende anpassen:

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	Die Kontraindikationen der eingesetzten Wirkstoffe (z. B. Metformin bei stark eingeschränkter Niereninsuffizienz) sind zu beachten.			"Die Kontraindikationen der eingesetzten Wirkstoffe sind zu beachten (z. B. bei stark eingeschränkter Nierenfunktion)."
47	Kapitel 2.5.6 (S. 56) Neben der richtigen Art und Weise der Applikation, ist das Verhalten in Notfallsituationen (z. B. Hypoglykämien) ein wichtiger Schulungsinhalt (siehe auch Kapitel Schulungen, das noch erstellt wird).	Ergänzung: Bei einem Risiko für schwere Hypoglykämien sollte die Verschreibung von Glukagon und die Schulung des Patienten und potenzieller Verabreicher darauf in Betracht gezogen werden.	In der NVL für Typ-1-Diabetes wird davon ausgegangen, dass alle Patienten mit Glukagon versorgt sind. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist das Risiko für schwere Hypoglykämien je nach Therapie sehr unterschiedlich. Die NVL für Typ-2-Diabetes sollte Hilfestellung anbieten, bei welchen Patienten eine Glukagonverschreibung in Frage kommt. In dem ADA Consensusreport von 2020 wird die Verschreibung von Glukagon spezifisch empfohlen für alle Patienten, die ein erhöhtes Risiko für Level 2 (<54 mg/dl bzw. < 3 mmol/L Hypoglykämien haben. Es wird aufgeführt, dass potenzielle Verabreicher auf das Glukagon geschult werden sollten. Im ADA Consensus Report basiert die Empfehlung allein auf dem Risiko für eine schwere Hypoglykämie, unabhängig vom Diabetestyp. Da es in Deutschland 2 getrennte NVLs gibt, sollte diese Notfallstrategie auch für Typ-2-Diabetes erwähnt werden. ADA Standards of Medical Care in Diabetes - 2020; Section 6; S72, Hypoglycemia Recommendations	Ergänzung einfügen: - „...sind das Verhalten und die Behandlung in Notfallsituationen (z. B. Hypoglykämien) ein wichtiger Schulungsinhalt...“ Nähere Details werden bei „Notfällen“ und „Schulungsinhalten“ abgedeckt.
3	Kapitel 2.5.6 (S. 57) Tabelle 11: Zeile 1: Basal-Insulin zur Nacht Kombination eines Basalinsulins mit oralen Antidiabetika (in der Regel Metformin)	Basal-Insulin in Kombination mit OAD Kombination eines Basalinsulins mit oralen Antidiabetika (in der Regel Metformin)	In quasi allen neueren Publikationen zu Verzögerungsinsulinanaloga der zweiten Generation wird als Injektionszeitpunkt entweder morgens oder die Zeit zwischen Abendessen und „bedtime“ gewählt. Bedauerlicherweise ist in der Literatur nach dem Cochrane Review aus 2007 (!) nur eine Arbeit zitiert, die durch einen der Mitautoren der NVL begleitet wurde und seitens der Ein- und Ausschlusskriterien zumindest als tendenziös einzustufen ist (die meisten relevanten Risikofaktoren für Hypoglykämien wurden per Ausschlusskriterien eliminiert, z.B. Kachexie, kognitive Einschränkungen, eingeschränkte Nierenfunktion)	Änderung in Tabelle: „Basal-Insulin in Kombination mit OAD Kombination eines Basalinsulins mit oralen Antidiabetika (in der Regel Metformin)“ Anmerkung im Hintergrundtext: Wenn ein NPH-Insulin eingesetzt wird, dann ist eine nächtliche Gabe zu empfehlen. - Siehe auch Kommentar 2 und 126.

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>...).</p> <p>Zudem wird in der Literaturstelle 103 erwähnt, dass in Deutschland insbesondere Insulinanaloge (der ersten oder zweiten Generation) zum Einsatz kommen. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass diese Therapie einfacher und sicherer ist. Auch dass es keine Vergleichsstudien zu NPH Insulin neueren Datums gibt liegt sicher an Argumenten, welche in der Gruppe in extenso diskutiert wurden.</p> <p>Aus meiner Erfahrung ist im ambulanten Bereich die „bed-time“-Gabe mit niedrigerer Therapieadhärenz insbesondere was die Dosierung anlangt assoziiert.</p> <p>Ich als ambulant tätiger Kollege erlebe oft, dass Patienten mit einer etablierten Insulintherapie und Injektionszeitpunkten 18 bis 20 Uhr nach Klinikentlassungen auf die Nachtgabe „umgestellt“ wurden trotz zuvor ordentlicher Diabeseinstellung.</p> <p>Die Formulierung in der Leitlinie ist kontraproduktiv und rückschrittlich</p> <p><i>Literaturstelle 103: Mertes B, Gödde S, Piorowski M, et al. Successful Treatment with Bedtime Basal Insulin Added to Metformin without Weight Gain or Hypoglycaemia over Three Years. Journal of clinical medicine 2020; 9(4). DOI: 10.3390/jcm9041153. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32316649.</i></p>	
2	<p>Kapitel 2.5.6 (S. 57) Tabelle 11:</p> <p>Basalinsulin zur Nacht</p>	<p>Basalinsulin</p>	<p>Basalinsulin zur Nacht präjudiziert eine NPH Insulingabe. (gefordert von DEGAM und AkdÄ). Eine Therapie mit langwirksame Analoginsulinen wird von DDG und DGIM präferiert. Diese kann aufgrund der 24 h Wirkung zu jeder Zeit des Tages gegeben werden.</p> <p>Somit sollte hier „zur Nacht“ gestrichen werden</p> <p>Lit: Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial.</p>	<p>Anpassen: „zur Nacht“ streichen.</p> <p>Zur Anmerkung zum Hintergrundtext, siehe Kommentar 3.</p> <p>- siehe auch Kommentar 3 und 126.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU; 4001 Study Group. Ann Intern Med. 2003 Jun 17;138(12):952-9. doi: 10.7326/0003-4819-138-12-200306170-00006.</p> <p>Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy. Yokoyama H, Tada J, Kamikawa F, Kanno S, Yokota Y, Kuramitsu M. Diabetes Res Clin Pract. 2006 Jul;73(1):35-40. doi: 10.1016/j.diabres.2005.12.009. Epub 2006 Mar 2.</p>	
126	<p>Kapitel 2.5.6 (S. 57) Tabelle 11:</p> <p>Basal-Insulin zur Nacht Kombination eines Basalinsulins mit oralen Antidiabetika (in der Regel Metformin)</p>	Die Injektionszeit ist nicht evident und unnötig. Basalinsulin-Analoga können zu jeder Tageszeit gespritzt werden.		<p>Anpassen: „zur Nacht“ streichen.</p> <p>Zur Anmerkung für den Hintergrundtext, siehe Kommentar 3.</p> <p>- siehe auch Kommentar 2 und 3.</p>
134	<p>Kapitel 2.5.6 (S. 57) Tabelle 11:</p> <p>Formen der Insulintherapie</p>	- bei der intensivierten Insulintherapie bitte auch angegeben, dass die Gewichtszunahme größer ist als bei Basalinsulin allein oder Kombinationsinsulin		<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung:</p> <p>- In Tabelle bei ICT: "Gewichtszunahme" bereits vermerkt.</p>
10	<p>Kapitel 2.5.6 (S. 51ff, 57) Tabelle 11</p> <p>CSII (Pumpe): Bei Typ-2-Diabetes selten indiziert</p>	- Indikation für die Insulinpumpentherapie bei Typ 2 Diabetes beschreiben.	Bei der Beschreibung der Insuline wird die Insulinpumpe bei Typ 2 Diabetes nur als „selten indiziert“ beschrieben. Diese seltenen Indikationen kurz zu beschreiben wie Insulinresistenz mit extrem hohen Insulindosen, etc. würden den Kolleginnen und Kollegen in der Praxis helfen.	<p>Keine Änderung.</p> <p>Indikation nicht näher beschrieben (Sondersituationen).</p>
87	<p>Kapitel 2.5.6 (S. 58) Tabelle 12 Insuline</p>	<p>Vorgeschlagene Textänderung, siehe Begleitdokument Tabelle 12 (S. 9 und 10)</p> <p>ÄZQ: Beschreibung der gewünschten Änderungen - Erweiterung der Tabelle 12: Insuline um die Charakteristika: Wirkung: Eintritt / Maximum / Dauer; redaktionelle Anpassungen, siehe auch Begründung (mit Literaturangabe)"</p>	Eine Differenzierung sowohl der kurz- als auch der langwirksamen Insuline würde den Anwendern neben den Bewertungen der Fachgesellschaften/Organisationen eine evidenzbasierte Entscheidung ermöglichen. Hierzu wäre eine Ergänzung in Tabelle 12 zu Wirkeintritt, Maximum und Dauer hilfreich, modifiziert nach Tabelle 6 Insulinarten, aus der S3 Leitlinie Therapie des Typ 1 Diabetes [19]).	<p>Nicht berücksichtigen.</p> <p>Begründung:</p> <p>Wunsch war eine kurze handhabbare Tabelle. Verweis auf die Tabelle in der S3-LL Typ-1-Diabetes (DDG) einfügen.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>Hinsichtlich der Pumpenstabilität bestehen Unterschiede der kurz wirksamen Insulinanaloga. Insbesondere Glulisin ist aufgrund der Formulierung der Beistoffe und des verwendeten Puffers nur 2 Tage in der Pumpe anwendbar (siehe Fachinformation Apidra) gegenüber bis zu 7 Tage bei Aspart bzw. bis zu 6 Tage bei FASTER aspart (siehe Fachinformationen NovoRapid und Fiasp. Fachinformation Humalog: keine Angabe). Laboruntersuchungen zeigten ebenfalls eine geringere Pumpenstabilität von Glulisin gegenüber Aspart und Lispro an, wohingegen Aspart die höchste Pumpenstabilität aufwies (Literatur: Kerr D et al. Laboratory-Based Non-Clinical Comparison of Occlusion Rates Using Three Rapid-Acting Insulin Analogs in Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Catheters Using Low Flow Rates. J Diabetes Sci Technol 2008;2(3):450-455)</p> <p>Anpassungsvorschläge: Besseres weil stabileres Pumpeninsulin (Aspart > Lispro > Glulisin)</p> <p>Der Bulletpoint wäre auch verzichtbar, da die Pumpentherapie bei Typ 2 Diabetes kaum Einsatz findet.</p> <p>Hinsichtlich der Flexibilität des täglichen Injektionszeitpunkts bestehen Unterschiede zwischen den lang wirksamen Insulinanaloga, die für einzelne Patientengruppen oder ihre Betreuer relevant sein können, so zum Beispiel für Menschen mit Diabetes in der häuslichen Pflege und Pflegedienste. Der tägliche Injektionszeitpunkt von Degludec kann bei Bedarf beliebig verschoben werden, unter Beachtung eines Mindestabstands von 8 Stunden zwischen den Injektionen, Glargin 300 E/ml kann ±3 Stunden um den einmal gewählten Injektionszeitpunkt verschoben werden, bei Glargin 100 E/ml und Detemir sollte der einmal gewählte Injektionszeitpunkt eingehalten werden (siehe jeweilige Fachinformation).</p>	

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>Anpassungsvorschlag: <i>Flexible Wahl der Tageszeit für die Gabe möglich (Degludec > Glargin 300 E/ml > Glargin 100 E/ml / Detemir)</i></p> <p>Einen Vorschlag für die Darstellung der Tabelle 12 finden Sie auf den Seiten 13/14* Die Anpassungen in der Tabelle 12 im Vergleich zur Konsultationsfassung der NVL Typ-2-Diabetes sind in Gelb hervorgehoben.</p> <p>Referenzen 19. Deutsche Diabetes Gesellschaft, S3 - Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2013, 20.03.2019, https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Auflage-2-Langfassung-09042018.pdf <i>*im Begleitdokument (Angabe bezieht sich auf den Kommentierungsbogen).</i></p>	
127	Kapitel 2.5.6 (S. 58) Tabelle 12 Besseres weil stabileres Pumpeninsulin	Besser, weil Stabilität in der Pumpe größer		Vorschlag nicht übernehmen. Begründung: Die Bewertung bezog sich auf die Qualität als Pumpeninsulin.
28	Kapitel 2.5.6 (S. 58) Tabelle 12 Glargin	Glargin* *Verschiedene Formulierungen mit unterschiedlichem Wirkprofil	Die 300 E/ml Formulierung von Insulin glargin zeigt ein gegenüber der ursprünglichen Formulierung mit 100 E/ml flacheres Wirkprofil (Bergental RM, Bailey TS, Rodbard D, Ziemien M, Guo H, Muehlen-Bartmer I, Ahmann AJ. Diabetes Care. 2017 Apr;40(4):554-560). Durch das flachere Wirkprofil wird mit Insulin glargin 300 E/ml das Hypoglykämierisiko gegenüber Insulin glargin 100 E/ml gesenkt (Bolli GB, Riddle MC, Bergental RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, Home PD; on behalf of the EDITION 3 study investigators. Diabetes Obes Metab. 2015 Apr;17(4):386-94; Escalada JF, Halimi S, Senior PA, Bonnemaire M, Cali AMG, Melas-Melt L, Karalliedde J, Ritzel RA. Diabetes Obes Metab. 2018 Dec;20(12):2860-2868; Ritzel R,	Anpassen: Fußnote ohne Sternchen: „Zu einigen Wirkstoffen sind verschiedene Formulierungen mit unterschiedlichem Wirkprofil verfügbar.“

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>Harris SB, Baron H, Florez H, Roussel R, Espinasse M, Muehlen-Bartmer I, Zhang N, Bertolini M, Brulle-Wohlhueter C, Munshi M, Bolli GB. Diabetes Care. 2018 Aug;41(8):1672-1680; Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S, Yki-Järvinen H. Diabetes Obes Metab. 2015 Sep;17(9):859-67).</p> <p>Dieser Unterschied wurde bereits von ADA und EASD anerkannt (Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Diabetes Care. 2018 Dec;41(12):2669-2701) und ist auch in den Praxisempfehlungen der DDG zu lesen (Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, Müller-Wieland D, Nauck MA, Reuter HM, Siegel E. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019 Dec;127(S 01):S73-S92).</p>	
88	<p>Kapitel 2.5.6 (S. 58)</p> <p>Langwirksame Insuline: In der strukturierten Recherche in der Cochrane-Datenbank wurde ein systematischer Review identifiziert, der Insulinanaloga (Insulin glargin oder Insulin detemir) mit NPH-Insulin bei Menschen mit Typ-2-Diabetes verglich [102]. Begleitende antihyperglykämische Therapie war erlaubt, solange sie in beiden Therapiegruppen gleich war. In 8 Studien mit einer Dauer zwischen 24 und 52 Wochen wurden insgesamt 2 293 Patient*innen untersucht (Insulin glargin 6 Studien, n = 1 715, Insulin detemir 2 Studien, n = 578). Keine der Studien war darauf ausgelegt, Langzeiteffekte der</p>	<p>Langwirksame Insuline: Neben humanem NPH-Insulin stehen langwirksame Insulinanaloga zur Verfügung. Hintergrund für die Entwicklung länger wirksamer Insuline ist, dass sich durch die Überlappung der Wirkprofile der einzelnen Injektionen ein relativ flaches Wirkprofil ausbildet, da „Tal- und Berg“-Spiegel im Vergleich zu einem Insulin mit kürzerer Wirkdauer flacher werden [20]*. Des Weiteren wird eine Verbesserung des Verzögerungsprinzips angestrebt, um eine gleichmäßigere Freisetzung des Insulins aus dem subkutanen Depot zu erreichen, sodass eine geringe Tag-zu-Tag Variabilität erreicht wird. Der klinische Vorteil, der sich aus einem flacheren, längeren, reproduzierbareren und damit stabileren Wirkprofil ableiten soll, ist eine Verminderung des Risikos für Hypoglykämien. Darüber hinaus ergibt sich die Möglichkeit einer zunehmenden Flexibilisierung des täglichen Injektionszeitpunktes. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Disease-Management Programm (DMP) Typ-1-Diabetes inzwischen unter anderem dahingehend</p>	<p>Eine differenziertere Darstellung der langwirksamen Insuline würde den Anwendern neben den Bewertungen der Fachgesellschaften/Organisationen eine evidenzbasierte Entscheidung ermöglichen. Dazu wäre eine textliche sowie tabellarische Aufarbeitung pharmakologischer Daten und aktueller Studien zu den langwirksamen Basalinsulinen in der Therapie des Typ-2-Diabetes hilfreich, wie unter Kommentar 2* und 3* sowie hier zum Abschnitt „Langwirksame Insuline“ in Gelb markiert vorgeschlagen.</p> <p>* Angaben beziehen sich auf den Kommentierungsbogen.</p>	<p>Nicht berücksichtigen.</p> <p>Begründung: An dieser Stelle erfolgt eine reine, neutrale Evidenzbeschreibung.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	<p>unterschiedlichen Therapieformen nachzuweisen. Bezüglich der Stoffwech-selkontrolle wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet. Symptomatische und nächtliche Hypoglykämien wurden in der Insulin glargin-Gruppe seltener berichtet als in der NPH-Gruppe (symptomatisch: Insulin glargin 379/717 (51,1%), NPH 465/741 (62,8%), RR 0,84 (95% KI 0,75; 0,95), I2 44%, nächtliche Hypoglykämien: Insulin glargin 180/717 (25%), NPH 280/741 (37,8%), RR 0,66 (95% KI 0,55; 0,80), I2 33%, jeweils 3 Studien, n = 1458). In den zwei betrachteten Studien waren Hypoglykämien allgemein und nächtliche Hypoglykämien unter Therapie mit Insulin detemir seltener als unter Therapie mit NPH-Insulin (Hypoglykämien allgemein: Insulin detemir 322/578 (55,7%), NPH 286/402 (71,1%) RR 0,82 (95% KI 0,74; 0,9), I2 0,0%; nächtliche Hypoglykämien: Insulin detemir 130/578 (22,5%), NPH 158/402 (39,30%), RR 0,63 (95% KI 0,52; 0,76), I2 0,0%, jeweils 2 Studien, n = 980). Schwere Hypoglykämien traten nicht signifikant häufiger auf. Die methodische Qualität der Studien wurde von den Review-Autoren als gering eingeschätzt. In vielen Studien wurde eine Nüchternplas-</p>	<p><u>aktualisiert, dass auf die Empfehlung, vorrangig Humaninsulin (statt Insulinanaloga) zu verwenden, verzichtet wird (https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/840/) (zuletzt aufgerufen am 08.03.2020).</u> In der strukturierten Recherche in der Cochrane-Datenbank wurde ein systematischer Review identifiziert, der Insulinanaloga (Insulin glargin oder Insulin detemir) mit NPH-Insulin bei Menschen mit Typ-2-Diabetes verglich [102]. Begleitende antihyperglykämische Therapie war erlaubt, solange sie in beiden Therapiegruppen gleich war. In 8 Studien mit einer Dauer zwischen 24 und 52 Wochen wurden insgesamt 2 293 Patient*innen untersucht (Insulin glargin 6 Studien, n = 1 715, Insulin detemir 2 Studien, n = 578). Keine der Studien war darauf ausgelegt, Langzeiteffekte der unterschiedlichen Therapieformen nachzuweisen. Bezüglich der Stoffwech-selkontrolle wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet. Symptomatische und nächtliche Hypoglykämien wurden in der Insulin glargin-Gruppe seltener berichtet als in der NPH-Gruppe (symptomatisch: Insulin glargin 379/717 (51,1%), NPH 465/741 (62,8%), RR 0,84 (95% KI 0,75; 0,95), I2 44%, nächtliche Hypoglykämien: Insulin glargin 180/717 (25%), NPH 280/741 (37,8%), RR 0,66 (95% KI 0,55; 0,80), I2 33%, jeweils 3 Studien, n = 1458). In den zwei betrachteten Studien waren Hypoglykämien allgemein und nächtliche Hypoglykämien unter Therapie mit Insulin detemir seltener als unter Therapie mit NPH-Insulin (Hypoglykämien allgemein: Insulin detemir 322/578 (55,7%), NPH 286/402 (71,1%) RR 0,82 (95% KI 0,74; 0,9), I2 0,0%; nächtliche Hypoglykämien: Insulin detemir 130/578 (22,5%), NPH 158/402 (39,30%), RR 0,63 (95% KI 0,52; 0,76), I2 0,0%, jeweils 2 Studien, n = 980). Schwere Hypoglykämien traten nicht signifikant häufiger auf. Die methodische Qualität der Studien wurde von den Review-Autoren als gering eingeschätzt. In vielen Studien wurde eine Nüchternplasmaglukose im normnahen Bereich bzw. Normbereich angestrebt. Unterschiede der verschiedenen Insuline bestehen zum Beispiel in der Anflutung und</p>		

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	<p>maglukose im normnahen Bereich bzw. Normbereich angestrebt.</p>	<p>Peakwirkung. Diese Unterschiede im Wirkprofil können in Abhängigkeit der individuellen Lebensgewohnheiten genutzt und als Vor- oder Nachteil gesehen werden.</p> <p><u>Humanes NPH-Insulin kann auf eine historisch lange Anwendung zurückblicken, hat aber keine Daten zu klinisch relevanten Endpunkten (in der UKPDS Studie wurden zu einem überwiegenden Teil tierische Insuline verwendet). Für Insulin glargin und Insulin degludec hingegen wurden in großen Endpunkt-Studien kardiovaskuläre Sicherheitsdaten erhoben - in der ORIGIN Studie zu Insulin glargin und in der DEVOTE Studie zu Insulin degludec (vergleiche Tabellen 8 und 11). Für beide Wirkstoffe ist die kardiovaskuläre Sicherheit belegt. Das Risiko für Hypoglykämien gehört zu einem wichtigen Faktor bei der Entscheidung für ein Therapieziel, eine Therapieform und die Wahl des Präparats und sollten bei der Empfehlung für antidiabetische Präparate wie langwirksame Insulinanaloga berücksichtigt werden. Klinische Studiendaten und Metaanalysen zeigten Vorteile der langwirksamen Insulinanaloga Insulin glargin 100 E/ml und Insulin detemir gegenüber NPH-Insulin hinsichtlich der Rate an Unterzuckerungen bei vergleichbarer glykämischer Wirksamkeit [21,22]*. Die Metaanalyse klinischer Daten von Menschen mit Typ-2-Diabetes zeigte für Insulin degludec eine geringere Rate bestätigter Hypoglykämien im Tagesverlauf und bestätigter nächtlicher Hypoglykämien im Vergleich mit Insulin glargin 100 E/ml [23]*. Entsprechend der aufgeführten Aspekte empfiehlt die Leitliniengruppe neben dem Schema der Insulintherapie auch die Insulinart individuell der Lebenssituation anzupassen (Empfehlung 2-6). [...]</u></p> <p><i>Referenzen:</i></p> <p>20. Heise T, Meneghini LF. <i>Insulin stacking versus therapeutic accumulation: understanding the differences. Endocr Pract</i> 2014; 20: 75-83</p> <p>21. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. <i>Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract</i> 2008; 81: 184-189</p>		

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
		<p>22. Horvath K, Jeitler K, Berghold A et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2007: Cd005613</p> <p>23. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2013; 15: 175-184</p>		
27	<p>Kapitel 2.5.6 (S. 58)</p> <p>"Symptomatische und nächtliche Hypoglykämien wurden in der Insulin glargin-Gruppe seltener berichtet als in der NPH-Gruppe (symptomatisch: Insulin glargin 379/717 (51,1%), NPH 465/741 (62,8%), RR 0,84 (95% KI 0,75; 0,95), I2 44%, nächtliche Hypoglykämien: Insulin glargin 180/717 (25%), NPH 280/741 (37,8%), RR 0,66 (95% KI 0,55; 0,80), I2 33%, jeweils 3 Studien, n = 1458)."</p>	<p>Symptomatische und nächtliche Hypoglykämien wurden in der Insulin glargin 100 E/ml -Gruppe seltener berichtet als in der NPH-Gruppe (symptomatisch: Insulin glargin 100 E/ml 379/717 (51,1%), NPH 465/741 (62,8%), RR 0,84 (95% KI 0,75; 0,95), I2 44%, nächtliche Hypoglykämien: Insulin glargin 100 E/ml 180/717 (25%), NPH 280/741 (37,8%), RR 0,66 (95% KI 0,55; 0,80), I2 33%, jeweils 3 Studien, n = 1458).</p>	<p>Der hier beschriebene Vorteil von Insulin glargin gegenüber NPH-Insulin wurde mit Insulin glargin 100 E/ml erwiesen. Die inzwischen seit einigen Jahren verfügbare zweite Generation Insulin glargin, Insulin glargin 300 E/ml, zeigt eine Senkung des Hypoglykämierisikos gegenüber Insulin glargin 100 E/ml und kann daher den Endpunkt Hypoglykämie noch weiter reduzieren (Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, Home PD; on behalf of the EDITION 3 study investigators. <i>Diabetes Obes Metab</i>. 2015 Apr;17(4):386-94; Escalada JF, Halimi S, Senior PA, Bonnemaire M, Cali AMG, Melas-Melt L, Karalliedde J, Ritzel RA. <i>Diabetes Obes Metab</i>. 2018 Dec;20(12):2860-2868; Ritzel R, Harris SB, Baron H, Florez H, Roussel R, Espinasse M, Muehlen-Bartmer I, Zhang N, Bertolini M, Brulle-Wohlhueter C, Munshi M, Bolli GB. <i>Diabetes Care</i>. 2018 Aug;41(8):1672-1680; Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S, Yki-Järvinen H. <i>Diabetes Obes Metab</i>. 2015 Sep;17(9):859-67).</p> <p>Dieser Unterschied wurde bereits von ADA und EASD anerkannt (Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. <i>Diabetes Care</i>. 2018 Dec;41(12):2669-2701) und ist auch in den Praxisempfehlungen der DDG zu lesen (Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, Müller-Wieland D,</p>	<p>Neutrale Nennung, welche Formulierung genutzt wurde, ohne dies zu bewerten. Die Bewertung kann in den Anwenderversionen der Fachgesellschaften erfolgen.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>Nauck MA, Reuter HM, Siegel E. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019 Dec;127(S 01):S73-S92).</p> <p>Daher sollte bzgl. des Endpunkts Hypoglykämien nach Insulinart und auch zwischen Insulin glargin 100 E/ml und Insulin glargin 300 E/ml unterschieden werden</p>	
111	Kapitel 2.6 (S. 59)	Im Kapitel 2.6 „Therapiemöglichkeiten bei Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min/1,73m2)“ adressieren die Autoren der Konsultationsfassung der NVL Typ-2-Diabetes die wichtige Thematik der Anpassung medikamentöser Therapien bei Menschen mit einer eingeschränkten/stark eingeschränkten Nierenfunktion. Gerne würden wir hier detaillierte Informationen zu den einzelnen Substanzklassen dargestellt sehen. Auch eine offizielle Empfehlung durch die Autoren halten wir für angebracht.	Integration detaillierter Informationen zu Therapiemöglichkeiten bei höhergradiger Niereninsuffizienz sowie Formulierung einer Empfehlung durch die Autoren.	Im Rahmen der NVL ist die Erstellung und Pflege (regelmäßige Prüfung des Aktualisierungsbedarfs) einer Tabelle zu Dosisreduktionen oder Kontraindikationen bei Niereninsuffizienz aufgrund der aktuellen Dynamik nicht möglich. Es kann nur auf die aktuell gültigen Fachinformationen verwiesen werden. AkdÄ um Prüfung einer solchen Tabelle gebeten.
21	<p>Kapitel 2.6 (S. 59)</p> <p>... Die Leitliniengruppe schlägt vor, Patient*innen mit höhergradiger Niereninsuffizienz, bei denen die individuellen Therapieziele nach Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Therapie nicht erreicht worden sind, unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus und der Fachinformation mit einem der folgenden Wirkstoffen zu behandeln (alphabetische Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"> • DPP-4-Inhibitoren oder • Glinide oder • GLP-1-RA oder • Insulin <p>Werden die individuellen Therapieziele nicht erreicht, schließt sich eine Kombination aus Basalinsulin mit einem der oben genannten Wirkstoffe an</p>	Die Darstellung von verschiedenen Versionen für eine eindeutig zu beantwortende Fragestellung erscheint nicht einer Leitlinie entsprechend. Hier fehlt die sonst (Orale Glukosesenkende Medikamente) z. T. exzessive Analyse der Evidenz in diesem Manuskript.		<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kein konkreter Änderungsvorschlag, - siehe auch Kommentar 111.

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	<p><i>(immer unter Berücksichtigung der Nierenfunktion). Die nächste Eskalationsstufe sieht eine Kombination von Basalinsulin mit kurzwirksamem Insulin vor.</i></p> <p><i>Die Auswahl der Medikamente erfolgt im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung unter Berücksichtigung der individuellen Therapieziele, Kontextfaktoren, sowie Vor- und Nachteile der Wirkstoffe (siehe Tabelle 7). Bei Dialyse-pflichtigen Patienten kann eine Anpassung des Insulinschemas an die Behandlungstage mit und ohne Nierenersatztherapie erforderlich sein.</i></p>			
42	<p>Kapitel: 2.7 Empfehlung: 2-7 Seite: 60 Entwurfstext der Leitlinie: Menschen mit Typ-2-Diabetes soll unter anderem für folgende Parameter die Vereinbarung und Priorisierung individualisierter somatischer Therapieziele bzw. Therapiestrategien angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukosestoffwechsel • Lipidstatus • Körpergewicht • Blutdruck 	<p>Menschen mit Typ-2-Diabetes soll unter anderem für folgende Parameter die Vereinbarung und Priorisierung individualisierter somatischer Therapieziele bzw. Therapiestrategien angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukosestoffwechsel • Lipidstatus • Körpergewicht • Blutdruck • <u>Vermeidung einer Leberzirrhose</u> 	<p>Evidenz siehe oberhalb.</p> <p>*(Kommentar 37, 38, 41)</p>	<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung: - nicht berücksichtigen: Es sind messbare Therapieziele gemeint.</p>
66	<p>Kapitel 2.7 (S. 60)</p> <p>Ob beispielsweise der Einfluss der Gewichtsreduktion auf die individuellen Langzeitziele so groß ist, dass er den individuell empfundenen Verlust an Lebensqualität rechtfertigt,</p>	<p>Ob beispielsweise der Einfluss der Gewichtsreduktion auf die individuellen Langzeitziele so groß ist, dass er den individuell empfundenen Verlust an Lebensqualität rechtfertigt, muss in jedem Einzelfall geprüft werden. Dagegen ist das Erreichen des Zielwertes für LDL-Cholesterin hocheffektiv und oft</p>	<p>Der Satz sollte eingefügt werden</p>	<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung: Der Satz beinhaltet eine versteckte Empfehlung. Bezüglich der Strategie zur Lipidsenkung hat sich die Leitliniengruppe entschieden, aufgrund bestehender Differenzen (Zielwert versus feste</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	muss in jedem Einzelfall geprüft werden.	einfach, weshalb in der Regel eine medikamentöse Therapie erfolgen sollte.		Dosis) auf die NVL chronische KHK zu verweisen.
110	<p>Kapitel 2.7 (S. 60) Tabelle 13</p> <p>„Ob beispielsweise der Einfluss der Gewichtsreduktion auf die individuellen Langzeitziele so groß ist, dass er den individuell empfundenen Verlust an Lebensqualität rechtfertigt, muss in jedem Einzelfall geprüft werden.“</p>	<p>Gewichtsreduktion sollte nicht nur ein Ziel der nicht-medikamentösen Therapie sein, sondern auch bei der Medikationsauswahl eine Rolle spielen</p> <p>a) Kapitel 2.7 „Spezifische Therapiezielfindung für Stoffwechsel, Gewicht und Bluthochdruck“ verweist in Tabelle 13 darauf, dass Gewichtsabnahme bei Übergewicht in dem noch ausstehenden Kapitel „Nicht-medikamentöse Therapie“ thematisiert wird. Wir sind der Auffassung, dass die Thematik der Gewichtssituation weiterhin auch in diesem hier zur Kommentierung gestellten Kapitel "Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels" adressiert und als Bestandteil der Medikationsauswahl berücksichtigt werden sollte. Für Substanzklassen wie GLP-1 Rezeptoragonisten und SGLT-2 Inhibitoren gibt es Evidenzen für positive Effekte auf das Körpergewicht, wohingegen eine medikamentöse Therapie mit Insulin häufig zu einer Gewichtszunahme führen kann.</p> <p>b) Weiterhin nimmt die Konsultationsfassung der NVL Typ-2-Diabetes auf Seite 60 Bezug auf die Thematik Gewichtsreduktion: „Ob beispielsweise der Einfluss der Gewichtsreduktion auf die individuellen Langzeitziele so groß ist, dass er den individuell empfundenen Verlust an Lebensqualität rechtfertigt, muss in jedem Einzelfall geprüft werden.“ Uns ist nicht klar, welche Evidenz zu einer Assoziation zwischen einer Gewichtsreduktion und dem Verlust an Lebensqualität vorliegt. Typ-2-Diabetes geht häufig einher mit Übergewicht oder Adipositas. Daher erscheint es uns problematisch, in der NVL Typ-2-Diabetes in einem Kapitel zur Therapiezielfindung auf einen negativen Einfluss einer Gewichtsreduktion zu verweisen. Dies mag durchaus für einige Personen mit Typ-2-Diabetes zutreffen, mehrheitlich erscheint uns jedoch eine Gewichtshaltung oder –reduktion erstrebenswert. Daher möchten wir noch einmal darauf verweisen, dass eine Berücksichtigung des Körpergewichts und eines möglichen gewichtssenkenden</p>	<p>Aufnahme der Thematik Gewicht in die patientenrelevanten Endpunkte zur Wirksamkeitsbeurteilung der Wirkstoffe (Kapitel 2.1 „Einleitung und Evidenzgrundlage, Seite 29), Darstellung der Evidenzen zu den Einflüssen auf das Körpergewicht in den Kapiteln der einzelnen Substanzklassen (Metformin, SGLT-2 Inhibitoren, GLP-1 Rezeptoragonisten, Sulfonylharnstoffe, DPP-4 Hemmer und Insuline; Tabellen 9, 10, 11). Bei der Auswahl der antihyperglykämischen Therapie sollten bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und Übergewicht sowie der Begleiterkrankung Adipositas Substanzen mit gewichtsneutralem bzw. gewichtsreduzierendem Effekt empfohlen werden.</p>	<p>Nicht berücksichtigen.</p> <p>Begründung: Das Gewicht zählt nicht zu den in der Leitliniengruppe priorisierten Endpunkten. - Weitere Bearbeitung im Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie.</p> <p>Zum Hintergrundtext ("individuell empfundene Verlust an Lebensqualität"): Der Passus wird gestrichen und in das Kapitel nicht-medikamentöse Therapie verschoben.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
		Effekts der Medikation in der NVL Typ-2-Diabetes von großer Bedeutung ist.		
22	Kapitel 2.7 (S. 60)	- <i>Lipidstatus: präzise definieren, was gemessen und kontrolliert wird</i>	Was ist unter dem Term „Lipidstatus“ zu verstehen. Hier sollte präzise definiert werden was gemessen und kontrolliert wird - analog zu Glukosestoffwechsel - also Lipidstoffwechsel (Therapieziel LDL-C, TG? oder Therapie unabhängig von Laborparametern), inklusive Hinweis aus die therapeutische Beeinflussbarkeit durch Lebensstil (TG, LDL-C) und Glukosesenkende Medikamente (TG)	Änderung Empfehlung 2-7 (Seite 60): - Lipide anstelle von Lipidstatus. - Die verschiedenen Strategien zur Lipidsenkung werden anhand der NVL Chronische KHK kurz dargelegt. - Weitere Besprechung der zu erhebenden Laborwerte im Kapitel Diagnostik.
67	Kapitel 2.7 (S. 60) Folgende Tabelle einfügen (*siehe Begleitdokument Seite 12)	Therapie-Ziele für LDL-Cholesterin	siehe unten (<i>Begleitdokument Seite 12</i>): Therapieziele LDL-Cholesterin für Patientinnen und Patienten mit Diabetes ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen)	Aussagen aus der NVL KHK zur Wahl der Strategie sollen übernommen werden (Statin-Therapie: zielwertorientiert versus feste Dosis). Es wird auf die verschiedenen Positionen der Fachgesellschaften im Anhang verwiesen. Weitere Besprechung (Lipide) im Kapitel Diagnostik und nicht-medikamentöse Therapie (z.B. Triglyceride).
68	Kapitel 2.7 (S. 60) Folgende Tabelle einfügen (*siehe Begleitdokument Seite 13) - in Tabelle 13 bisher: „gemäß der individuellen Zielvereinbarung [105]“ [105]: Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30165516 .	Therapie-Ziele für Blutdruck	siehe unten (<i>Begleitdokument Seite 13</i>): Therapieziele Blutdruck für Patientinnen und Patienten mit Diabetes unabhängig vom Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung)	Der Verweise auf die ESC-Leitlinie in Tabelle 13 soll entfallen. Auch wenn der Zusatz in der ESC-Tabelle „if tolerated“ berücksichtigt wird, scheinen diese Werte für einen Teil der Patienten zu niedrig zu sein. - Die Gruppe einigt sich auf Basis eines Expertenkonsenses auf einen prinzipiellen Orientierungswert von 140/90mmHg mit individuellen Gründen, von diesem Ziel nach oben oder unten abzuweichen. Beeinflussende Aspekte können z. B. sein: - wie wird die Therapie vertragen? - weitere Begleiterkrankungen? - ist der Patient funktionell abhängig? - ist der Patient kognitiv eingeschränkt? - Es soll auf die S2k-Leitlinie Diabetes mellitus im Alter (2018) verwiesen werden.

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
				<p>- Im noch zu erstellenden Kapitel „Folge- und Begleiterkrankungen“ wird sich die Leitliniengruppe differenzierter mit dem Zielwert für den Blutdruck beschäftigen. Ggf. kann zu diesem Zeitpunkt auf die NVL Hypertonie verwiesen oder die dort durchgeführte Recherche genutzt werden.</p>
112	Kapitel 2.8 (S. 61) Abbildung 8	<p><i>Ergänzung des Kapitels 2.8 „HbA1c Zielkorridor“ durch eine genauere Definition der HbA1c Ziele und der zu berücksichtigenden Aspekte und die Integration von Zielkorridoren für Nüchtern- und postprandiale Glukosewerte.</i></p>	<p>HbA1c Zielkorridor - breiter Zielkorridor und fehlende Zielwerte für Nüchtern- und postprandiale Glukose</p> <p>Die in Kapitel 2.8 „HbA1c Zielkorridor“ ausgesprochene Empfehlung „2-8 Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes sollen individualisierte Therapieziele für HbA1c vereinbart werden.“ halten wir prinzipiell für eine gut gewählte, Patienten-individuelle Empfehlung. Der in Abbildung 8 festgelegte Zielkorridor von 6,5 % (48 mmol/mol) bis 8,5 % (59 mmol/mol) erscheint uns jedoch vor dem Hintergrund des bekannten Effektes des HbA1c auf die Folgekomplikationen (Laiteerapong N et al. Diabetes Care 2019; [24]) sehr breit gefasst und ohne Evidenzbasis. Auch die Aspekte, die bei der Festlegung der Therapieziele berücksichtigt werden sollen, erscheinen uns zu wenig definiert. Wird beispielsweise eine Diabetesdauer von 5 Jahren als kurz oder lang angesehen, rechtfertigt eine hohe Belastung durch die Therapie einen hohen HbA1c Wert? Wir würden uns wünschen, dass – auch mit Blick auf die Planung von klinischen Studien – weitere Empfehlungen zu den Zielwerten und Rahmenbedingungen in der NVL Typ-2-Diabetes ausgesprochen würden. Dies trifft nicht nur auf den HbA1c zu, sondern auch auf die nüchtern- und postprandiale Glukose, die in der Konsultationsfassung derzeit nicht aufgegriffen werden.</p> <p>Anpassungsvorschläge: Ergänzung des Kapitels 2.8 „HbA1c Zielkorridor“ durch eine genauere Definition der HbA1c Ziele und der zu berücksichtigenden Aspekte und die Integration</p>	<p>Keine Änderung. Zielkorridore für nüchtern- und postprandiale Glukosewerte sollen hier nicht angegeben werden.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>von Zielkorridoren für Nüchtern- und postprandiale Glukosewerte.</p> <p><i>Referenz:</i> 24. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y et al. <i>The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study)</i>. <i>Diabetes Care</i> 2019; 42: 416–426</p>	
34	Kapitel 2.8 (S. 61) Abbildung 8: HbA1c-Zielkorridor	<p>Gerade unter dem Aspekt der partizipativen Entscheidungsfindung sollte die Leitlinie sich um einen transparenten, auch für Laien nachvollziehbaren und konkreten Entscheidungsbaum bemühen. Dieser Kritikpunkt betrifft sowohl</p> <p>a. das individuelle HbA1c-Ziel, als auch</p> <p>b. den Entscheidungsbaum zur medikamentösen Therapie</p> <p>ad a: Die Originalabbildung aus der EASD/ADA-Empfehlung bietet die Möglichkeit, jedem Kriterium einen konkreten Zahlenwert zuzuordnen und einen Durchschnittswert zu kalkulieren. Das ist auch für den Patienten nachvollziehbar und würde eine partizipative Entscheidung über den Zielwert ermöglichen. Die vorliegende Tabelle ist ungenau, intransparent und unkonkret. Beispiel mit konkreten Zahlenwerten, <i>siehe Begleitdokument Seite 11</i></p>	<p>s.u. / "Vorgeschlagene Textänderung" u. Tabelle*</p> <p>Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. <i>Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018</i>. <i>Diabetes Care</i> A2018; 41(12):2669–701.</p> <p>*Abbildung HbA1c im Begleitdokument Seite 11</p>	<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung: Die ADA/EASD-Abbildung war Grundlage der Diskussion für die Abbildung in der NVL und wurde entsprechend der Diskussion modifiziert. Die Abbildung stellt den Kompromiss im Rahmen der Leitlinienarbeit dar.</p>
81	Kapitel 2.8 (S. 61)	<p>Die Angabe des erweiterten HbA1c – Zielbereiches von 6, 5 – 8, 5 % halte ich für zu breit und dies könnte zu großzügiger Auslegung der Therapieergebnisse verleiten. Das schließt nicht aus, dass auch solche Ergebnisse unter bestimmten Bedingungen akzeptiert werden müssen. Die für die Ausweitung des Zielbereiches sprechenden Gründe konnte ich der NVL nicht entnehmen. Nach meiner Kenntnis geht diese Ausweitung des HbA1c – Zielkorridors deutlich über die 2018 erschienene S2K - Leitlinie der DDG bei Diabetes im Alter hinaus, die einen HbA1c-Wert von > 8 % nur bei ausgeprägter Multimorbidität und kurzer Lebenserwartung vorsieht.</p>		<p>Keine Änderung.</p> <p>Begründung: - Kein konkreter Änderungsvorschlag. - die Formulierung in der NVL stellt den Kompromiss im Rahmen der Leitlinienarbeit dar.</p>

Anhang 5.1.3 Kapitelübergreifend / NVL gesamt

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
75	Kapitel: NVL gesamt neu	Es wäre wünschenswert, wenn eine Kapitelergänzung dahingehend erfolgen könnte in dem auf die wissenschaftliche Wertigkeit von Kontrollmessungen wie Urinzuckermessungen, Blutzuckermessungen und kontinuierlicher Glukosemessung eingegangen wird		Keine Änderung. Begründung: - Glukosemessungen werden im Kapitel Diagnostik/Behandlungsplanung/Monitoring adressiert. - siehe auch Kommentare 49, 48 und 54.
48	Kapitel: NVL gesamt		<p>Roche Diabetes Care stellt fest, dass abgesehen vom Kapitel „Formen der Insulintherapie“ in den Unterkapiteln „Basalinsulin zur Nacht“ und „Intensivierte Insulintherapie“ die Glukosemessung – seien es kapillare Punktmessungen oder interstitielle kontinuierliche Messungen - keine Erwähnung findet. Aus unserer Sicht schafft die strukturierte Erfassung von Glukosewerten die Basis für das in Kap. 1 beschriebene Vorgehen zur Festlegung individueller Therapieziele, partizipativer Entscheidungsfindung und Monitoring der Adhärenz [Polonsky 2011, Kulzer 2018, Mannucci 2018].</p> <p>Die alleinige Festlegung auf den HbA1c als glykämischen Zielparameter der NVL sehen wir kritisch. Glykämische Variabilität und Time in Range (sobald standardisiert) sollten vermehrte Beachtung auch bei Menschen mit Diabetes Typ 2 finden [Wright 2017].</p> <p>Deshalb fordern wir die Aufnahme der Möglichkeit zur Selbstkontrolle des Blutzuckers in die Patientenblätter, um es Menschen mit Diabetes besser zu ermöglichen die Zusammenhänge zwischen Ernährung, Aktivität und medikamentöser Therapie auch außerhalb der quartalsmäßigen HbA1c-Messung nachzuvollziehen.</p> <p>Zudem sollten unserer Meinung nach alle Menschen mit Diabetes in den Patientenblättern über die mögliche Nutzung von digitalen Anwendungen wie z.B. Diabetes-Apps zur Therapie-Unterstützung informiert werden.</p> <p>Die Digitalisierung der Diabetestherapie, die vor 10 Jahren noch utopisch erschien, ist heutzutage in vielen Bereichen bereits Standard. Besonders im tagtäglichen Umgang mit der eigenen Erkran-</p>	<p>Geplantes Vorgehen:</p> <p>a) Glukosemessung zur Therapiesteuerung wird im Rahmen des Kapitels Behandlungsplanung/Monitoring adressiert.</p> <p>- siehe auch Kommentare 49, 75, 54.</p> <p>b) Sobald das Thema bearbeitet wurde, kann über die Erstellung eines Patientenblatts zur Möglichkeit der Selbstkontrolle des Blutzuckers diskutiert werden.</p> <p>c) Zu digitalen Anwendungen ist eine eigene Recherche geplant,</p> <p>- siehe auch Kommentar 49, 50, 52.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>kung können digitale Innovationen die Krankheitslast für viele Betroffene verringern und die Behandlung verbessern. Insbesondere im Bereich des Diabetesmanagements, in dem es stark auf die Dokumentation von Glukosewerten, Ernährung, Bewegung und ggfs. Insulinabgaben ankommt, können Diabetes-Apps eine große Erleichterung und Unterstützung bieten [Bonoto 2017].</p> <p>Dies unterstützt auch eine im letzten Jahr veröffentlichte Studie, die zeigt, dass Menschen mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes, die Diabetes-Apps nutzen, ihre Erkrankung besser managen als Nicht-App-Nutzer, unabhängig von Alter und Geschlecht. Besonders die Dokumentation von Blutglukosewerten und Ernährungsverhalten durch die App habe den Studienteilnehmern am meisten geholfen [Kebede 2019]. Zudem ist es wesentlich komfortabler und zeitgemäßer, die eigenen Werte im Smartphone zu dokumentieren, als diese handschriftlich in einem Diabetestagebuch niederzuschreiben. Weiterhin zeigt eine Umfrage unter ca. 3.400 Menschen mit Diabetes (Typ-1 und Typ-2 Diabetes mellitus) und Eltern von Kindern mit Diabetes, dass jeder Zweite das Thema Diabetes-Apps für wichtig erachtet. Auch nutzt bereits jetzt ein beachtlicher Anteil der Befragten (ca. 43%) häufig Diabetes-Apps und das bei einem Durchschnittsalter von knapp 50 Jahren bei den erwachsenen Befragten mit Typ-1 und Typ-2 Diabetes [D.U.T. Report 2020].</p> <p>Literatur: Bonoto, B., Araújo, V., Godói, I., Lemos, L., Godman, B., Bennie, M., Diniz, L., Junior, A. (2017). Efficacy of Mobile Apps to Support the Care of Patients With Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>JMIR mHealth and uHealth</i> 5(3), e4. https://dx.doi.org/10.2196/mhealth.6309 Kebede, M., Pischke, C. (2019). Popular Diabetes Apps and the Impact of Diabetes App Use on Self-Care Behaviour: A Survey Among the Digital</p>	

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>Community of Persons With Diabetes on Social Media Frontiers in Endocrinology 10(), 135. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00135</p> <p>D.U.T – Digitalisierungs- und Technologiereport Diabetes 2020, hrsg. v. Bernhard Kulzer und Lutz Heinemann, 1. Auflage 2020. Verlag Kirchheim, Mainz 2020</p> <p>Kulzer B, Daenschel W, Daenschel I, et al. Integrated personalized diabetes management improves glycemic control in patients with insulin-treated type 2 diabetes: Results of the PDM-ProValue study program. Diabetes Res Clin Pract. 2018;144:200-212. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.09.002</p> <p>Lorena Alarcon-Casas Wright and Irl B. Hirsch. Diabetes Technology & Therapeutics. May 2017. S-16-S-26. http://doi.org/10.1089/dia.2017.0029</p> <p>Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of Structured Versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients With Non-insulin-treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Diabetes Sci Technol. 2018;12(1):183-189. https://doi.org/10.1177%2F1932296817719290</p> <p>Polonsky, W., Fisher, L., Schikman, C., Hinnen, D., Parkin, C., Jelsovsky, Z., Petersen, B., Schweitzer, M., Wagner, R. (2011). Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Significantly Reduces A1C Levels in Poorly Controlled, Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes: Results from the Structured Testing Program study Diabetes Care 34(2), 262-267. https://dx.doi.org/10.2337/dc10-1732</p>	
76	Kapitel: NVL gesamt	<p>- <i>gemeinsame Abhandlung der verschiedenen Therapieprinzipien (Medikamentöse Therapie und Nicht-medikamentöse Therapie)</i></p> <p>'- <i>Die Annahme, dass eine Kombination von zwei Therapieprinzipien (Bewegungstherapie und medikamentöse Therapie) per se wirksam ist, ist zwar durchaus</i></p>	<p>- vermisste ich jedoch schmerzlich das Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie des Typ 2 Diabetes. Ich verstehe sehr wohl, dass dieses Kapitel noch erstellt wird, eine getrennte Abhandlung der unterschiedlichen Therapieprinzipien bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes halte ich jedoch nicht für sinnvoll. Hierbei wird vorausgesetzt,</p>	<p>Hier keine Änderung.</p> <p>Begründung: Die Nicht-Medikamentöse Therapie wird als eines der nächsten Themen bearbeitet.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
		<p><i>nachvollziehbar, sollte aber überprüft werden.</i></p> <p><i>'- das Kapitel „Nicht-medikamentöse Therapie“ soll einen angemessenen Stellenwert erhalten.</i></p> <p><i>'- Ich hoffe sehr in dem noch folgenden Kapiteln auch Empfehlungen zu unterschiedlichen Bewegungsinterventionen zu erhalten. Die unterschiedlichen Möglichkeiten der Bewegungstherapie auszuschöpfen und passgenaue Empfehlungen für unterschiedliche Patientengruppen zu machen, ähnlich wie in der medikamentösen Therapie, ist ein neuer Ansatz, der bestens zu dem individuellen Vorgehen der übrigen Diabetestherapie passt.</i></p>	<p>dass eine medikamentöse Therapie zu jeder Form der Bewegungstherapie beliebig kombiniert werden kann und additive Effekte erzielt werden. Hierfür fehlt meines Erachtens die Evidenz. Die Annahme, dass eine Kombination von zwei Therapieprinzipien (Bewegungstherapie und medikamentöse Therapie) per se wirksam ist, ist zwar durchaus nachvollziehbar, sollte aber meines Erachtens überprüft werden.</p> <p>Es gibt Hinweise darauf, dass eine Metformintherapie zusätzlich zu einer Bewegungsintervention nicht sicher additive Effekte liefert, hier sind die Studienergebnisse uneinheitlich und differieren bezüglich des Effekts auf einen Frühdiabetes (Ramachandran et al. 2006, Malin et al. 2012, Cadeddu et al. 2014) oder die Behandlung des manifesten Diabetes (Boule et al 2013, Terrada und Boule 2019, Baptista et al 2018).</p> <p>Bezüglich SGLT-2 Hemmern, gibt es verschiedenen Tierstudien, die einen zusätzlichen Effekt durch die Kombinationstherapie aus Bewegung und medikamentöser Therapie sehen, in der einzigen, mir bekannte Studie am Menschen, konnte sich dies nicht bestätigen (Newman et al 2019).</p> <p>Auch wenn Glitazone in Deutschland kaum noch verwandt werden, ist es doch interessant, dass es zu einem additiven Effekt der zusätzlichen Glitazongabe zur Bewegungstherapie zu kommen scheint (Kadoglu et al.2010, Schöndorf et al. 2008).</p> <p>Studien an Menschen zum Effekt einer Therapie mit Gliptinen zusätzlich zur Bewegungstherapie liegen meines Wissens nicht vor.</p> <p>Es gibt Hinweise dafür, dass die zusätzliche Gabe von GLP-1 zu einer Bewegungstherapie zu einer zusätzlichen Gewichtsabnahme und einer zusätzlichen Verbesserung des HbA1c Wertes führt, (Mensberg et al. (2017).</p>	

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>Zusätzlich hoffe ich sehr, dass das Kapitel „Nicht-medikamentöse Therapie“ auch den Stellenwert in den Leitlinien erhält, der meines Erachtens angemessen wäre. Obwohl die Nicht-medikamentöse Therapie die Grundlage einer jeden Behandlung des Typ 2 Diabetes darstellt, ist sie aus meiner Beobachtung heraus im wissenschaftlichen Diskurs unterrepräsentiert. Das zeigt sich auch in den wenigen veröffentlichten Studien zum Effekt der Kombinationstherapie aus medikamentöser und Bewegungstherapie. Ich hoffe sehr in den noch folgenden Kapiteln auch Empfehlungen zu unterschiedlichen Bewegungsinterventionen zu erhalten. Die unterschiedlichen Möglichkeiten der Bewegungstherapie auszuschöpfen und passgenaue Empfehlungen für unterschiedliche Patientengruppen zu machen, ähnlich wie in der medikamentösen Therapie, ist ein neuer Ansatz, der bestens zu dem individuellen Vorgehen der übrigen Diabetestherapie passt. Eine entsprechende Würdigung in den NVL kann helfen auch insgesamt die Aufmerksamkeit auf diese bisher zu wenig beachtete Säule der Diabetestherapie zu lenken und unterstützt unsere politischen Forderungen auf eine bessere Implementierung von Bewegung in der Prävention und Behandlung des Diabetes.</p> <p>Literatur:</p> <ul style="list-style-type: none"> ¹- Liliانا C. Baptista, Aristides M. Machado-Rodrigues, Raul A. Martins. Back to basics with active lifestyles: exercise is more effective than metformin to reduce cardiovascular risk in older adults with type 2 diabetes. <i>Biology of Sport</i>, Vol. 35 No4, 2018: 363-372 ¹- Boulé NG, Kenny GP, Larose J, Khandwala F, Kuzik N, Sigal RJ. Does metformin modify the effect on glycaemic control of aerobic exercise, resistance exercise or both? <i>Diabetologia</i>. 2013 Nov;56(11):2378-82. ¹- Christian Cadeddu, Silvio Nocco, Cugusi Lucia, Martino Deidda, Alessandro Bina, Orru Fabio, Stefano Bandinu, Efsio Cossu, Marco Giorgio 	

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>Baroni and Giuseppe Mercurio. Effects of metformin and exercise training, alone or in association, on cardio-pulmonary performance and quality of life in insulin resistance patients. Cardiovascular Diabetology 2014, 13:93</p> <p>¹- Kadoglou NP, Iliadis F, Sailer N, Athanasiadou Z, Vitta I, Kapelouzou A, Karayannacos PE, Liapis CD, Alevizos M, Angelopoulou N, Vrabas IS. Exercise training ameliorates the effects of rosiglitazone on traditional and novel cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2010 Apr;59(4):599-607.</p> <p>¹- Malin SK, Gerber R, Chipkin SR, Braun B. Independent and Combined Effects of Exercise Training and Metformin on Insulin Sensitivity in Individuals With Prediabetes. Diabetes care, Volume 35: 131-136</p> <p>¹- Mensberg P, Nyby S, Jørgensen PG, Storgaard H, Jensen MT, Sivertsen J, Holst JJ, Kiens B, Richter EA, Knop FK, Vilsbøll T. Near-normalization of glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment combined with exercise in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017 Feb;19(2):172-180.</p> <p>¹- Newman AA1, Grimm NC1, Wilburn JR1, Schoenberg HM1, Trikha SRJ1, Luckasen GJ2, Biela LM1, Melby CL3, Bell C1. Influence of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibition on Physiological Adaptation to Endurance Exercise Training. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Jun 1;104(6):1953-1966.</p> <p>¹- Ramachandran A1, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). Diabetologia. 2006 Feb;49(2):289-97.</p> <p>¹- Tasuku Terada , Normand G. Boulé. Does metformin therapy influence the effects of intensive lifestyle intervention? Exploring the interaction between first line therapies in the Look AHEAD trial. Metabolism Clinical and Experimental 94</p>	

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			(2019): 39-46 '- Thomas Schöndorf, Ph.D., Andreas Pfützner, Ph.D., M.D., Georg Lübben, M.D., Efstrathios Karagiannis, M.D., Werner Roth, Dipl-Math, and Thomas Forst, Ph.D. Pioglitazone Improves Metabolic Markers in Patients with Type 2 Diabetes Independently from Physical Activities: Results from the IRIS III Study. Journal of Diabetes Science and Technology Volume 2, Issue 2, March 2008	
77	Kapitel: NVL gesamt	- stärkere Akzentuierung der pathophysiologisch bedeutsamen Frühphase des Typ 2- Diabetes mit nur leichter Hyperglykämie aber beginnender Ausprägung des erst später klinisch wirksamen „metabolic memory“ mit seinen Folgen.	Die partizipative Entscheidungsfindung bei der individuellen Therapiezielsetzung fördert zweifellos die Patientenautonomie und entspricht der notwendigen partnerschaftlichen Zusammenarbeit von Patient/in und Arzt/in unter Berücksichtigung der verschiedenen Lebensumstände. Gerade bei einer lebensbegleitenden Erkrankung wie dem Diabetes mellitus ist das Zusammenspiel von ärztlicher Beratung und patientenseitiger Umsetzung von fundamentaler Bedeutung für den Therapie- Langzeiterfolg. Dennoch vermisse ich eine stärkere Akzentuierung der pathophysiologisch bedeutsamen Frühphase des Typ 2- Diabetes mit nur leichter Hyperglykämie aber beginnender Ausprägung des erst später klinisch wirksamen „metabolic memory“ mit seinen Folgen. Zugleich bildet sich in dieser Zeit vielfach bei den Betroffenen eine „negative Erkenntnis“ aus, dass wiederholte Abweichungen vom vorgeschlagenen Therapiekonzept keine unmittelbar spürbaren Konsequenzen haben. Gerade die richtige Wertung der frühen Phase der Behandlung nach Diagnosestellung durch den Behandler wie den/ die Patienten/in ist auch für die Herausbildung eines veränderten Lebensstil von großer Bedeutung.	Keine Änderung. Begründung: Kein konkreter Änderungsvorschlag. Ggf. kann dieses Thema im Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie aufgegriffen werden.
80	Kapitel: NVL gesamt	Vermisst habe ich in der jetzigen 2. Fassung der NVL die in der NVL- 2014 vorhandene Angabe zu den labormäßigen diagnostischen Kriterien. Bereits 2014 gab es zwischen DDG/DGIM und AdkÄ / DEGAM keine vollständige Übereinstimmung. Da die NVL-		Hier keine Änderung. Begründung: - diagnostische Kriterien werden im nächsten Bearbeitungsschritt adressiert (Kapitel Diagnostik).

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
54	Kapitel: NVL gesamt; Patientenblätter Seite: Neu	<p>2020 jedoch eine Breitenwirkung auf alle medizinischen Bereiche entfalten soll, halte ich die Angabe der diagnostischen Kriterien für wichtig und notwendig mit dem Hinweis auf die ergänzende Möglichkeit des 75 g oGTT bei Vorliegen von unklaren Nüchtern-BZ – Werten.</p> <p>- Erstellung eines Patientenblatts zur Glukoseselbstmessung</p> <p>'- Alternativ: Ergänzung eines Unterkapitels in der NVL</p>	<p>Da die Glukoseselbstmessung für einzelne Gruppen der Typ II-Diabetiker, spätestens aber bei denen, die eine Insulintherapie benötigen, als GKV-Leistung zur Verfügung steht und diese einen entscheidenden Beitrag für den Erfolg der Therapie leistet, sollte ein eigenständiges Patientenblatt zur Bedeutung des Einflusses der Glukoseselbstmessung auf die Therapie, aber auch auf den Alltag der Patienten, erstellt werden und über die verschiedenen Methoden informiert werden. Alternativ könnte auch ein Kapitel in die NVL ergänzt werden, um der Ärzteschaft die verschiedenen Technologien zu erläutern.</p>	<p>Aktuell keine Änderung.</p> <p>Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Glukosemessung wird im Kapitel Behandlungsplanung/Diagnostik/Monitoring adressiert. - siehe auch Kommentare 48, 49, 75.

Anhang 5.2 Redaktionelle Kommentare

Nr.	Bisher in der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Redaktionelle Bearbeitung
94	<p>Kapitel: 1.2 Empfehlung: Ø Seite: 14 Entwurfstext der Leitlinie: „[...] durch eine an den individuellen Bedürfnissen ausgerichtete Therapie die Zufriedenheit mit der Behandlung und die Adhärenz zu erhöhen, das Vertrauensverhältnis zwischen Ärztin/Arzt und Patient*in zu verbessern und die Vereinbarkeit der Therapie mit dem Alltag bzw. die Belastung durch die Therapie („treatment burden“) für die Betroffenen möglichst gering zu halten.“</p>	<p>„[...] und die Vereinbarkeit der Therapie mit dem Alltag zu ermöglichen bzw. die Belastung durch die Therapie („treatment burden“) für die Betroffenen möglichst gering zu halten.“</p>	<p>Redaktionelle Anmerkung</p>	<p>Ergänzung übernommen.</p>

Nr.	Bisher in der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Redaktionelle Bearbeitung
95	Kapitel: 1.2 Empfehlung: Ø Seite: 14 Entwurfstext der Leitlinie: „Es gibt aber belastbare Daten für den Einsatz von Entscheidungshilfen und Shared decision making, dass diese Interventionen meist nicht mit mehr Zeitaufwand verbunden sind [26,27]. Die scheint auf die Situation der Zielvereinbarung teilweise extrapolierbar.“	„ Dies scheint auf die Situation der Zielvereinbarung teilweise extrapolierbar.“	Redaktionelle Anmerkung	Korrigiert.
137	Kapitel: 1.2 Empfehlung: Tabelle 2 Seite: 14 Entwurfstext der Leitlinie: Tabelle 2 und Text: "schmerzen reduzieren"	- Im Text (S.14) wir der Begriff „Schmerzen lindern“ verwendet, in der Tabelle der Begriff „Schmerzen reduzieren“ (ebenfalls S.14). Wir würden bitten durchgängig die erste Formulierung („ Schmerzen lindern “) zu verwenden.		Redaktionell Formulierung angepasst.
119	Kapitel: 1.4 Empfehlung: Abbildung 2 Seite: 19 Entwurfstext der Leitlinie: "Abbildung 2: Prozessschritte zur Umsetzung von PEF (modifiziert nach [32,33])" [32]: Elwyn G, Durand MA, Song J, et al. A three-talk model for shared decision making: Multistage consultation process. BMJ (Clinical research ed.) 2017; 359:j4891. DOI: 10.1136/bmj.j4891. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29109079 . [33]: Bieber C, Gschwendtner K, Müller N, et al. Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) - Patient und Arzt als Team. Psychother Psychosom Med Psychol 2016; 66(5):195–207. DOI: 10.1055/s-0042-105277.	Da die in der Abbildung verwendete deutsche Übersetzung aus dem folgenden Artikel stammt, sollte dieser mit zitiert werden: Bierbaum T (2019). Gemeinsam gut entscheiden. Interview mit Prof. Martin Härter[cited: 2020-07-21]. https://www.gesunder-koerper.info/arzt-patient/gemeinsam-gut-entscheiden/ .	Redaktioneller Hinweis	Redaktionell angepasst (Literatur eingefügt).

Nr.	Bisher in der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Redaktionelle Bearbeitung
	<p>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27119359.</p>			
63	<p>Kapitel: 2.2 Empfehlung: Ø Seite: 30 Entwurfstext der Leitlinie: Unter „Rationale“ "Den Nutzen der Empfehlung zur Therapieeskalation sieht die Leitliniengruppe insbesondere darin, potentiellen Schaden durch eine unnötige Dosissteigerung bzw. die Gabe eines (zusätzlichen) Medikamentes zu vermeiden. Indem Therapieziele regelmäßig und insbesondere in oben genannten Situationen (Empfehlung 2-2) überprüft werden, lässt sich die Therapie an wechselnde Bedürfnisse und Kontextfaktoren anpassen (siehe auch Empfehlung 1-2 im Kapitel 1 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen). Dem Nutzen, Überversorgung und unnötige Medikation zu vermeiden, steht nach Einschätzung der Leitliniengruppe kein Nachteil durch das empfohlene Vorgehen gegenüber. Da sie zudem von einem Versorgungsproblem ausgeht, spricht sie starke Empfehlungen aus."</p>	Therapie <u>de</u> eskalation	Tippfehler	<p>Formulierung angepasst: Der Absatz bezieht sich auf beide Empfehlungen, daher redaktionelle Ergänzung: "Den Nutzen der Empfehlungen zur Therapieeskalation und -Deeskalation sieht die Leitliniengruppe insbesondere darin, potentiellen Schaden durch eine unnötige Dosissteigerung bzw. die Gabe eines (zusätzlichen) Medikamentes zu vermeiden."</p>
96	<p>Kapitel: 2.3 Empfehlung: Ø Seite: 31 Entwurfstext der Leitlinie: „(siehe Kapitel 2.4 Rationale für den Algorithmus.“</p>	„(siehe Kapitel 2.4 Rationale für den Algorithmus).“	Redaktionelle Anmerkung	Korrigiert.

Nr.	Bisher in der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Redaktionelle Bearbeitung
55	Kapitel: 2.3 Empfehlung: Abbildung 6 Seite: 32 Entwurfstext der Leitlinie: Ausschnitt Algorithmus, Ebene: "Kein hohes Risiko", "Hohes Risiko (z. B. klinisch relevante renale Erkrankung), "klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung"	Sternchenhinweis auf nicht vorliegende Kapitel * Die spezifische Therapie für Spät- und Folgeerkrankungen bei Typ2-Diabetes (T2D) sowie Maßnahmen zu deren Prävention und Erkennung werden in separaten Kapiteln bearbeitet, die derzeit erstellt werden.	Redaktioneller Hinweis	Unter Vorbemerkungen zum Algorithmus eingefügt: „Ziel der Therapie des Glukosestoffwechsels ist unter anderem die Verbesserung prognostisch relevanter Outcomes wie die Verhinderung von kardiovaskulären und renalen Ereignissen. Um diese Ziele zu erreichen, ist es von Bedeutung, auch andere prognostisch relevante Begleiterkrankungen adäquat zu behandeln (z. B. Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen). Die spezifische Therapie für Folge- und Begleiterkrankungen bei Typ-2-Diabetes sowie Maßnahmen zu deren Prävention und Erkennung werden in separaten Kapiteln betrachtet, die derzeit erstellt werden.“ Siehe auch Kommentar 56, 57, 58
56	Kapitel: 2.4.2 Empfehlung: Ø Seite: 33 Entwurfstext der Leitlinie: Primäre Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines speziell kardiovaskulären und renalen Ereignisses durch die Gabe von Medikamenten, die diese Endpunkte reduzieren.	Sternchenhinweis auf nicht vorliegende Kapitel * Die spezifische Therapie für Spät- und Folgeerkrankungen bei Typ2-Diabetes sowie Maßnahmen zu deren Prävention und Erkennung werden in separaten Kapiteln bearbeitet, die derzeit erstellt werden.	Redaktioneller Hinweis	Siehe Kommentar 55, 57, 58
57	Kapitel: 2.4.3 Empfehlung: Ø Seite: 34 Entwurfstext der Leitlinie: Bei Patient*innen mit mehreren Risikofaktoren für das Auftreten eines renalen oder kardiovaskulären Ereignisses (*) gemäß Tabelle 7 gibt es Gründe für eine primär HbA1c-orientierte Strategie wie auch eine sofortige Kombinationstherapie.	Sternchenhinweis auf nicht vorliegende Kapitel * Die spezifische Therapie für Spät- und Folgeerkrankungen bei Typ2-Diabetes sowie Maßnahmen zu deren Prävention und Erkennung werden in separaten Kapiteln bearbeitet, die derzeit erstellt werden.	Redaktioneller Hinweis	Siehe Kommentar 55, 56, 58
20	Kapitel 2.4.3 (S. 34) "Endogene Insulinsekretion: Bei einem Teil der Menschen mit Typ-2-Diabetes liegt ein schweres Insulindefizit	Eine Leitlinie sollte auch versuchen Missverständliches und Jargon zu beseitigen. IN diesem Kontext: wodurch unterscheidet sich „Endogene Insulinsekretion“ von „Insulinsekretion“ oder was wäre das Gegenteil, etwa gar „exogene Insulinsekretion“? Es gibt		"endogen" streichen.

Nr.	Bisher in der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Redaktionelle Bearbeitung
	<i>(reduzierte endogene Insulinsekretion) vor. Nach Analyse einer schwedischen Arbeitsgruppe an einer Kohorte von 8 980 Menschen mit neu diagnostiziertem Diabetes lag dieser Anteil bei ca. 17,5% [51]. Je nach Ausprägung der Insulinsekretionsstörung kann ein initialer oder frühzeitiger Einsatz einer Insulintherapie notwendig sein (siehe auch Kapitel 2.5.6. Insuline)."</i>	zwar endogenes und exogenes Insulin, aber nur eine Insulinsekretion!		
32	Kapitel: 2.4.4 Empfehlung: Ø Seite: 34 Entwurfstext der Leitlinie: Beispiele kardiovaskulärer Risikofaktoren • Lifestyle /Ernährung/Bewegungsmangel	Lebensstil	Der Anglizismus Lifestyle hat in der NVL nichts zu suchen	sprachliche Anpassung: - Lebensstil statt Lifestyle
58	Kapitel: 2.4.4 Empfehlung: Tabelle 8 Seite: 35 Entwurfstext der Leitlinie: Tabelle 8: Orientierende, vergleichende Betrachtung der Substanzklassen (als Ergänzung zum Algorithmus) Diese Tabelle ist eine zusammenfassende Interpretation der Evidenz. Für die ausführliche Darstellung der Evidenz zu den einzelnen Wirkstoffgruppen siehe Evidenztabellen [16].	Sternchenhinweis auf nicht vorliegende Kapitel * Die spezifische Therapie für Spät- und Folgeerkrankungen bei Typ 2-Diabetes sowie Maßnahmen zu deren Prävention und Erkennung werden in separaten Kapiteln bearbeitet, die derzeit erstellt werden	Redaktioneller Hinweis	Siehe Kommentar 55, 56, 57
65	Kapitel: 2.5 Empfehlung: Ø Seite: 59 Entwurfstext der Leitlinie: DDG und DGIM	DDG, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)...		keine Änderung, da Beteiligung der DGE ab der 3. Auflage.
97	Kapitel: 2.5.2 Empfehlung: Tabelle 9 Seite: 43 Entwurfstext der Leitlinie: „•	„CVD: kardiovaskuläre Erkrankungen, CKD: chronische Nierenerkrankung; CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, HR: Hazard Ratio angegeben als Verum vs. Placebo; HR (95% KI)“	Redaktionelle Anmerkung	Angepasst, Aufzählungspunkt entfernt.

Nr.	Bisher in der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Redaktionelle Bearbeitung
	CVD: kardiovaskuläre Erkrankungen, CKD: chronische Nierenerkrankung; CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, HR: Hazard Ratio angegeben als Verum vs. Placebo; HR (95% KI)*			
133	Kapitel: 2.5.2.5 Empfehlung: Ø Seite: 41; 42 Entwurfstext der Leitlinie: "Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) nennt als eine sehr häufige Nebenwirkung für Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin Hypoglykämien bei der Anwendung zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin [64–66]."	- konkrete Angaben zu Häufigkeit/Seltenheit von Hypoglykämien bei Kombination mit SG oder Insulin	Sicherheitsaspekte der SDGL2-Inhibitoren: konkrete Angaben zu Häufigkeit/Seltenheit von Hypoglykämie bei Kombination mit SH oder Insulin fehlen.	Häufigkeitsangabe aus EMA-Dokumenten übernommen.
121	Kapitel: 2.5.2; 2.5.3 Empfehlung: Ø Seite: 39; 44 Entwurfstext der Leitlinie: „harte“ patientenrelevante klinische Endpunkte	Begriff erläutern.		Nicht berücksichtigen, Begriff wurde von der Leitliniengruppe so gewählt.
132	Kapitel: 2.5.3 Empfehlung: Ø Seite: 44 Entwurfstext der Leitlinie: Ø	Einheitliche Angabe absoluter Zahlen zu Sicherheitsaspekten zu allen Wirkstoffen soweit verfügbar (z. B. Gewichtsverlauf, Hypoglykämien, Amputationen). '- z.B. Tabelle 8: Gewichtsveränderungen: Evidenztabelle und Erläuterungstext: konkrete Angaben zum Ausmaß fehlen.		Anpassung und einheitliche Darstellung der absoluten Zahlen, wo verfügbar. Tabelle 8 ist eine orientierende Interpretation der Evidenz. Eine Angabe konkreter Zahlen hier methodisch schwierig, da nicht vergleichbar.
99	Kapitel: 2.5.3 Empfehlung: Tabelle 10 Seite: 49 Entwurfstext der Leitlinie: „[a] hypothesengenerierend, gemäß statistischen Analyseplan“	„[a] hypothesengenerierend, gemäß statistischen Analyseplan, eingegraut dargestellt “		Redaktionell umgesetzt.
100	Kapitel: 2.5.4 Empfehlung: Ø Seite: 50 Entwurfstext der Leitlinie: „(kardiovaskuläre und Gesamt-Mortalität, mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, schwere	„(kardiovaskuläre und Gesamt mortalität , mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, schwere unerwünschte Nebenwirkungen).“	Redaktionelle Anmerkung	Redaktionell angepasst.

Nr.	Bisher in der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Redaktionelle Bearbeitung
	unerwünschte Nebenwirkungen).“			
101	Kapitel: 2.5.4 Empfehlung: Ø Seite: 50 Entwurfstext der Leitlinie: „In der Linagliptin-Gruppe wurde mindestens eine hypoglykämische Episode bei 320 von 3 014 Teilnehmenden beobachtet (10,6%).“	„In der Linagliptin-Gruppe wurde mindestens eine hypoglykämische Episode bei 320 von 3 014 Teilnehmenden beobachtet (10,6%).“	Redaktionelle Anmerkung	Redaktionell umgesetzt.
102	Kapitel: 2.5.6 Empfehlung: Ø Seite: 52 Entwurfstext der Leitlinie: „Insbesondere bei einer aufwendigen Insulin-Therapie, [...]“	„Insbesondere bei einer aufwendigen Insulintherapie . [...]“	Redaktionelle Anmerkung	Redaktionell umgesetzt.
136	Kapitel 2.5.6 (S. 58) Tabelle 12 "Schnelleres Anfluten, höhere Peakwirkung"	Deutsche Übersetzung für Peakwirkung		Keine Änderung: - Formulierung ist geläufig und verständlich.
4	Kapitel: 2.6 Empfehlung: Ø Seite: 59 Entwurfstext der Leitlinie: Die Leitliniengruppe schlägt vor, Patient*innen mit höhergradiger Niereninsuffizienz, bei denen die individuellen Therapieziele nach Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Therapie nicht erreicht worden sind, unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus und der Fachinformation mit einem der folgenden Wirkstoffen zu behandeln (alphabetische Reihenfolge): • DPP-4-Inhibitoren oder • Glinide oder • GLP-1-RA oder • Insulin	Werden die individuellen Therapieziele nicht erreicht, schließt sich eine Kombination aus Basalinsulin mit einem der oben genannten oralen Antidiabetika oder GLP-1-RA an (immer unter Berücksichtigung der Nierenfunktion).	Insulin ist in der Aufzählung unter 2.6) enthalten und wird nicht exakt definiert (lang- oder kurzwirksames Insulin). Für Patient*innen, die schon initial unter Basalinsulin stehen, würde der folgende Satz daher nicht zutreffen („schließt sich eine Kombination aus Basalinsulin ... an“).	Ergänzung eingefügt: „Die nächste Eskalationsstufe sieht eine Kombination von Basalinsulin mit kurzwirksamem Insulin bzw. eine Intensivierung der Insulintherapie vor.“

Nr.	Bisher in der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Redaktionelle Bearbeitung
	Werden die individuellen Therapieziele nicht erreicht, schließt sich eine Kombination aus Basalinsulin mit einem der oben genannten Wirkstoffe an (immer unter Berücksichtigung der Nierenfunktion).			
25	<p>Kapitel: I Einführung Empfehlung: Ø Seite: 9 Entwurfstext der Leitlinie: "Im Jahr 2004 war die 1. Auflage der NVL Diabetes mellitus Typ 2 veröffentlicht worden [1]. In den darauffolgenden Jahren erfolgte eine Ausdifferenzierung zu verschiedenen Themenschwerpunkten, so dass zuletzt zum Themenbereich Diabetes mellitus sechs separate Leitlinien zur Verfügung standen. In der Fachbeiratssitzung am 21.12.2016 wurde beschlossen, diese NVLs wieder in eine Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes (2. Auflage) zusammenzuführen. Bei der Formulierung der Schlüsselfragen, Eckpunkte und Empfehlungen zur Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes orientierten sich die Expert*innen an den Ausführungen der jeweils vorangegangenen Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [2], NVL Diabetes Strukturierte Schulungsprogramme [3], NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter [4], NVL Prävention und Therapie von Netzhaut-komplikationen bei Diabetes [5], NVL Neuropa-</p>	<p>Wir können aber die Umsetzung der Schlüsselfragen aus den alten Leitlinien in der neuen Version nicht nachvollziehen. Insofern ist die genannte Formulierung auch auf Ihre Richtigkeit zu prüfen. Tatsächlich hat ja eine Fokussierung und Reduktion der Themen stattgefunden. Für uns ist natürlich der Aspekt der Schmerzdiagnostik- und Behandlung im Vordergrund, das Vorgehen scheint aber auch für weitere Fragestellungen zu typischen Komplikationen der Fall zu sein.</p> <p>In der NVL wird zwar als Ziel einer guten Kontrolle (als auch als mögliche Barriere) die Linderung von Schmerzen mit genannt. Jenseits der Optimierung der eigentlichen Behandlung des Typ-2 Diabetes gibt es aber keinerlei Hinweise in der NVL auf die Diagnostik einer Polyneuropathie (PNP), die Behandlung einer schmerzhaften PNP, bzw. Schmerzen in Folge anderer Komplikationen. nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS)</p> <p>Hier wären aber ggfs. noch LL aus anderen Fachgebieten zu erwähnen.</p> <p>Wir würden hier vorschlagen einen Textabschnitt an zentraler Stelle (ggfs. als eigenen Abschnitt: „Weitere relevante LL zur Versorgung von Patienten mit Typ-2-Diabetes“) zu ergänzen, der auf die entsprechenden Leitlinien der AWMF verweist, die sich mit diesen Fragen beschäftigen. Aus Sicht der Schmerzgesellschaft sind das:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnose und Therapie neuropathischer Schmerzen (030-114): https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-114.html - Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen 		<ul style="list-style-type: none"> - Auf der Titelseite wird deutlich gemacht, dass es sich um eine Teilpublikation handelt. Ausstehende Themen werden auf der ersten Seite (noch vor dem Impressum) aufgeführt. - Der einleitende Abschnitt wird bearbeitet (Fokussierung und Reduktion der Themen verdeutlicht).

Nr.	Bisher in der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Redaktionelle Bearbeitung
	thie bei Diabetes im Erwachsenenalter [6] und NVL Typ-2-Diabetes Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen [7]."			
60	Kapitel: Impressum Empfehlung: Ø Seite: 2 Entwurfstext der Leitlinie: Ø	Beteiligung der Deutschen Gesellschaft f. Endokrinologie an der Leitlinienerstellung	Wissenschaftliche und klinische Aspekte des Diabetes mellitus sind ein integraler Bestandteil der Endokrinologie.	Keine Änderung, Beteiligung der DGE ab der 3. Auflage der NVL Typ-2-DM.
138	Kapitel: Impressum; Autor*innen Empfehlung: Ø Seite: 2; 5 Entwurfstext der Leitlinie: Ø	Bitte die Deutsche Schmerzgesellschaft nicht abkürzen (Seite 2 unten, Seite 5 Mitte bei Nennung der Vertreter)		Redaktionell umgesetzt.
23	<i>Kapitel: NVL gesamt</i> <i>Empfehlung: Ø</i> <i>Seite: 1; 9</i> <i>Entwurfstext der Leitlinie: Titelseite:</i> <i>Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes Langfassung</i> <i>2. Auflage, 2020</i>	<i>- in der Einleitung oder auf der Webseite erwähnen, dass das Kapitel Diagnostik noch in Bearbeitung ist.</i>	Das Thema „Diagnostik“ bleibt beinahe unerwähnt, was letztlich sehr verwirrend ist. Erst wenn man im Suchmodus „Diagnostik“ eingibt, stößt man auf Seite 62 darauf, dass das Thema noch in Bearbeitung ist. Auf den ersten Blick ist das aber überhaupt nicht ersichtlich und verwundert sehr beim systematischen Durcharbeiten. Meine Empfehlung wäre, dass man bei der Einleitung oder auf der Webseite erwähnt, dass dieses Kapitel noch in Bearbeitung ist. Vor dem Hintergrund der komplexen Entscheidungsprozesse im Rahmen der Therapie fände ich eine rasche Bereitstellung des Kapitels sehr wichtig.	- Auf der Titelseite wird deutlich gemacht, dass es sich um eine Teilpublikation handelt. Ausstehende Themen werden auf der ersten Seite (noch vor dem Impressum) aufgeführt. - Der einleitende Abschnitt wird bearbeitet.
59	Kapitel: NVL gesamt Empfehlung: Ø Seite: Ø Entwurfstext der Leitlinie: Ø		Generell ergibt sich für uns in der vorliegenden Konsultationsfassung im Kapitel „Medikamentöse Therapie“ als erster Eindruck das dominierende Bild eines glukozentrischen Diabetes Mellitus Typ 2-Ansatzes. Dies ist zum einen der Unvollständigkeit der NVL zum jetzigen Zeitpunkt geschuldet, zum anderen den aktuell fehlenden Hinweisen auf Prävention, Diagnostik und spezifisch therapeutisch-medikamentöse Maßnahmen bei Folgeerkrankungen und Spätschäden an entsprechenden Stellen. Ein Verweis auf spezifische medikamentöse Therapien der Patient*innen mit Typ 2 Diabetes und renalen sowie kardiovaskulären Risikofaktoren/	- fehlende Hinweise auf noch ausstehende Kapitel ergänzt - Verdeutlichung, welche Themenkomplexe aktuell bearbeitet wurden und welche noch ausstehen.

Nr.	Bisher in der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Redaktionelle Bearbeitung
			<p>ophthalmologischen Begleiterkrankungen unter Berücksichtigung der Kombinationsmöglichkeiten mit Antidiabetika wäre hilfreich. Dieser könnte in den weiteren, noch in Erarbeitung befindlichen Kapiteln, ausgeführt werden.</p> <p>In Hinblick auf das aktuell fehlende Kapitel „Diagnostik“, dessen Umsetzung insbesondere zur Prävention von Folgeschäden in der Hand der primär versorgenden Behandler liegt, sehen wir aufgrund der divergierenden Meinungen in den Vorgängerversionen der NVL2) dringenden Klärungsbedarf, für welche Patientengruppen z.B. die Bestimmung von Albuminurie als Screening-Methoden für Folgeschäden an der Niere aktuell empfohlen werden sollte.</p> <p>Die vorgelegte Konsultationsfassung gewinnt an Klarheit, wenn in Bezug auf die noch in Bearbeitung befindlichen Kapitel Hinweise aufgenommen werden, die es dem Adressaten bis zur Komplettierung der NVL ermöglichen, den aktuellen Erkenntnisstand anzuwenden. Eine Formulierungshilfe findet sich im Konsultationsbogen.</p> <p>Wir gehen davon aus, dass alle ausstehenden Kapitel im Sinne der Qualitätssicherung vor Aktualisierung der NVL durch das äzq zur öffentlichen Konsultation vorgesehen sind.</p> <p>Im Sinne einer strukturierten Behandlung auf dem Boden der NVL wäre es unseres Erachtens passend gewesen, bis zu dem Zeitpunkt der Komplettierung aller Kapitel von einer Veröffentlichung von Teillinhalten Abstand zu nehmen. Damit wäre dem Eindruck eines glukozentrisch ausgerichteten Behandlungspfads vorgebeugt und weitere wesentliche Versorgungselemente im Sinne der Patientenversorgung von Anfang an adressiert.</p> <p>Eine solche Umsetzung lieferte ein komplettes Dokument nicht nur für Behandler*innen, sondern auch für die Gesundheitspolitik und die Nationale</p>	

Nr.	Bisher in der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Redaktionelle Bearbeitung
			Diabetes Strategie ³). Damit kann den noch abzustimmenden Zielen in Weiterentwicklung der Prävention von Folge- und Begleiterkrankungen des Typ-2-Diabetes, der Ausgestaltung der DMPs und der frühzeitigen Hinleitung zu einer konsequenten Behandlung und Vermeidung der Krankheitsverschlechterung in Deutschland Vorschub geleistet werden.	
115	Kapitel: NVL gesamt Empfehlung: Ø Seite: Ø Entwurfstext der Leitlinie: Menschen mit Typ-2-Diabetes	Betroffene mit Typ-2-Diabetes	Redaktioneller Hinweis	Formulierung so belassen. Die Arbeitsgruppe hatte sich bereits auf die Bezeichnung "Menschen mit Typ-2-Diabetes" verständigt.
116	Kapitel: NVL gesamt Empfehlung: Ø Seite: Ø Entwurfstext der Leitlinie: Wechsel zwischen "partizipativer Entscheidungsfindung" und "gemeinsamer Entscheidungsfindung"	Es sollte durchgehend von partizipativer Entscheidungsfindung gesprochen werden	Redaktioneller Hinweis	Redaktionelle Prüfung, wo möglich in "partizipative Entscheidungsfindung" geändert.
117	Kapitel: NVL gesamt Empfehlung: Ø Seite: Ø Entwurfstext der Leitlinie: Personen-bezogene	Personen-bezogene	Redaktioneller Hinweis	- Anpassung gemäß ICF: personbezogene Faktoren.
5	Kapitel: NVL gesamt Empfehlung: Ø Seite: Titelseite, Seite 20 Entwurfstext der Leitlinie: Ø	- prominente Darstellung der aktuell bearbeiteten und noch ausstehenden Kapitel.	Wir halten es für notwendig und möchten anregen, prominent z.B. auf dem Titelblatt / in der Einleitung zu verdeutlichen, dass es (zunächst) um die beiden Teile PEF/Teilhabe und Medikamentöse Therapie geht und der Teil / das Kapitel „Nicht-medikamentöse Therapien“ (u.a. ?) separat oder integriert später folgt. Den Hinweis auf Seite 20 auf ein „noch zu erstellendes Kapitel“ zu Ernährung, Bewegung, Selbstmanagement, Schulung etc. finden wir entsprechend ergänzungsbedürftig, da er Fragen dazu aufwirft.	- Auf der Titelseite wird deutlich gemacht, dass es sich um eine Teilpublikation handelt. Ausstehende Themen werden auf der ersten Seite (noch vor dem Impressum) aufgeführt. - Der einleitende Abschnitt wird bearbeitet.

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2. Langfassung, Version 1; 2004.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2014 [cited: 2017-01-12]. DOI: 10.6101/AZQ/000213. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000213>.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes. Strukturierte Schulungsprogramme - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2012 [cited: 2016-07-13]. DOI: 10.6101/AZQ/000295. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000295>.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung, 1. Auflage, Version 6. 2010 [cited: 2016-07-27]. DOI: 10.6101/AZQ/000248. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000248>.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes - Langfassung, 2. Auflage. Version 2. 2015 [cited: 2017-01-12]. DOI: 10.6101/AZQ/000318. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000318>.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung, 1. Auflage. Version 5. 2011 [cited: 2016-06-30]. DOI: 10.6101/AZQ/000302. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000302>.
7. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen - Langfassung, 1. Auflage. Version 2.8. 2006 [cited: 2015-06-22]. <http://www.leitlinien.de/mbd/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-fusskomplikationen-vers2.8-lang.pdf>.
8. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes - Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021 [cited: 2021-03-25]. DOI: 10.6101/AZQ/000475. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000475>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. http://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
10. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al. Guidelines International Network: Toward International Standards for Clinical Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 2012; 156(7):525–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473437>.
11. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. *Z Arztl. Fortbild. Qualitätssich.* 2002; 96(Suppl III):3–60.
12. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. *Dtsch Arztebl* 1997; 94(33):A-2154-5.
13. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2005; 99(8):468–519.
14. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006 + Domäne 8. 2008 [cited: 2019-09-05]. <http://www.leitlinien.de/mbd/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>.
15. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012.
16. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk Leitlinien: Version 2.0. 2020 [cited: 2021-03-22]. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
17. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien - Methodenreport, 5. Auflage. Version 1. 2017 [cited: 2019-09-05]. DOI: 10.6101/AZQ/000169. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000169>.
18. Brunsmann F, R G von, K R, et al. Patientenbeteiligung - Diagnosespezifische Erfahrungen einbringen. *Dtsch Arztebl* 2004; 101(28-29):A-2026-9.

19. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Handbuch Patientenbeteiligung. Beteiligung am Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Neukirchen: Make a Book; 2008 (äzq Schriftenreihe; 33). <http://www.aezq.de/mdb/e-docs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe33.pdf>.
20. World Health Organization (WHO), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI WHO-Kooperationszentrum für das System Internationaler Klassifikationen. Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF). Geneva: WHO; 2005.
21. Petrak F, Meier JJ, Albus C, et al. Motivation und Diabetes – Zeit für einen Paradigmenwechsel?: – Ein Positionspapier –. Diabetologie und Stoffwechsel 2019; 14(03):193–203. DOI: 10.1055/a-0868-7758.
22. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ (Clinical research ed.) 2017; 358:j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935701>.
23. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI), Schulz M, Griesler J. Auswertungen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2(Präsentation); 2019.
24. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme, Groos S, Kretschmann J, et al. Qualitätssicherungsbericht 2017. Disease-Management-Programme in Nordrhein. 2017 [cited: 2020-06-17]. https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp17.pdf.
25. Ludt S, Angelow A, Baum E, et al. S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention: Registernummer 053-024, Version 2018-09. 2017 (DEGAM-Leitlinie; 19) [cited: 2021-03-16]. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-024l_S3_Hausaerztliche_Risikoberat_kardiovask_Praevention_2018-09.pdf.
26. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter: Registernummer 057-013, 2. Auflage, Version 20180713. 2018 [cited: 2020-07-27]. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/LL_Alter_Gesamtdokument_20180713.pdf.
27. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1. 2019 [cited: 2019-04-11]. DOI: 10.6101/AZQ/000419. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000419>.
28. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007; 7:10. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302989>.
29. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: Ein Manual für die Leitlinienerstellung. Version 1.0 vom 04.05.2016. 2016 [cited: 2021-03-24]. <https://www.cochrane.de/de/news/bewertung-des-biasrisikos-risiko-systematischer-fehler-klinischen-studien>.
30. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin. Epidemiol. 2011; 64(4):401–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208779>.
31. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin. Epidemiol. 2011; 64(4):383–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195583>.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision: 6. Rating the quality of evidence—imprecision. Journal of clinical epidemiology 2011; 64(12):1283–93. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839614>.
33. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin. Epidemiol. 2011; 64(4):395–400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194891>.
34. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). J Clin. Epidemiol. 2011; 64(4):407–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247734>.
35. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. Journal of clinical epidemiology 2011; 64(12):1277–82. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802904>.
36. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. Journal of clinical epidemiology 2011; 64(12):1294–302. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803546>.
37. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. Journal of clinical epidemiology 2011; 64(12):1303–10. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802903>.
38. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. Journal of clinical epidemiology 2011; 64(12):1311–6. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.06.004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802902>.
39. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328(7454):1490–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>.
40. Society for Medical Decision Making. Proposal for clinical algorithm standards. Committee on Standardization of Clinical Algorithms. Med Decis Making 1992; 12(2):149–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1573982>.

41. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. Madison: Wisconsin School of Business; 1998.
42. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Nature* 1998; 2(3):i-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9561895>.
43. Kopp IB, Selbmann HK, Koller M. Konsensfindung in evidenzbasierten Leitlinien - vom Mythos zur rationalen Strategie. *Z Arztl. Fortbild. Qualitätssich.* 2007; 101(2):89–95. DOI: 10.1016/j.zgesun.2007.01.002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17458353>.
44. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Aktivitäten wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften: Fassung vom 10. November 2017. 2017 [cited: 2018-02-19]. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/AWMF-Publikationen/20171110_AWMF_Empfehlungen_zu_Interessenkonflikten_V2.2_f.pdf.
45. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ad hoc Kommission „Gemeinsam Klug Entscheiden“. Manual Entwicklung von Empfehlungen im Rahmen der Initiative Gemeinsam Klug Entscheiden. Version 1.1. 2016 [cited: 2018-08-15]. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Medizinische_Versorgung/GKE/Manual_GKE_AWMF_V1-1.pdf.
46. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Version 2.0. Stand: 21.07.2016. 2016 [cited: 2019-09-05]. https://www.ebm-netzwerk.de/de/medien/pdf/gpgi_2_20160721.pdf.
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Rapid Report. Auftrag A05-07. Version 1.0. 2011 [cited: 2020-07-06]. http://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf.
48. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. 2016 (Comparative Effectiveness Reviews; 173) [cited: 2019-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK362863/>.
49. Gnesin F, Thuesen AC, Kähler LK, et al. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 6:CD012906. DOI: 10.1002/14651858.CD012906.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32501595>.
50. Madsen KS, Kähler P, Kähler LK, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4:CD012368. DOI: 10.1002/14651858.CD012368.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30998259>.
51. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322(12):1155–66. DOI: 10.1001/jama.2019.13772. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31536101>.
52. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378978>.
53. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7):644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28605608>.
54. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 380(4):347–357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415602>.
55. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24):2295–306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30990260>.
56. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31535829>.
57. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA* 2020; 323(14):1353–1368. DOI: 10.1001/jama.2020.1906. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32219386>.
58. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295427>.
59. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27633186>.
60. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(9):841–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31185157>.
61. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13):1228–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28910237>.
62. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2018; 392(10157):1519–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30291013>.

63. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(23):2247–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26630143>.
64. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193):121-130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189511>.
65. Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4(4):CD001431. DOI: 10.1002/14651858.CD001431.pub5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28402085>.
66. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 2. 2019 [cited: 2020-06-09]. DOI: 10.6101/AZQ/000467. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000467>.
67. Saheb Kashaf M, McGill ET, Berger ZD. Shared decision-making and outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns* 2017; 100(12):2159–71. DOI: 10.1016/j.pec.2017.06.030. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28693922>.
68. Buhse S, Kuniss N, Liethmann K, et al. Informed shared decision-making programme for patients with type 2 diabetes in primary care: Cluster randomised controlled trial. *BMJ open* 2018; 8(12):e024004. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30552272>.
69. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Leitlinienreport, 3. Auflage. Version 2. 2019 [cited: 2020-06-09]. DOI: 10.6101/AZQ/000468. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000468>.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 15. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2). 2019 [cited: 2020-06-03]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5544/2019-01-17_DMP-A-RL_Anlage-1-DM-2_TrG.pdf.
71. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):323–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27299675>.
72. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393(10166):31–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30424892>.
73. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: An exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193):131–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189509>.
74. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Risiko einer Fournier Gangrän (Nekrotisierende Faszitis des Perineums) bei der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren („Sodium-Glucose-Co-Transporter 2 Inhibitors“) Rote-Hand-Brief vom 21. Januar 2019. 2019 [cited: 2019-02-15]. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2019/20190122.pdf>.
75. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). SGLT-2-Inhibitoren: Beschluss der Europäischen Kommission zum möglicherweise erhöhten Risiko für Amputationen der unteren Extremitäten. 2017 (Drug Safety Mail; 2017-15) [cited: 2020-06-29].
76. European Medicines Agency (EMA). SGLT2 inhibitors (previously canagliflozin). Anhang IV. Scientific conclusions. 08/05/2017. 2017 [cited: 2020-06-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sglt2-inhibitors-previously-canagliflozin-article-20-procedure-annex-iv_de.pdf.
77. European Medicines Agency (EMA). EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes. 28/04/2016. EMA/265224/2016. 2016 [cited: 2020-06-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sglt2-inhibitors-article-20-procedure-ema-confirms-recommendations-minimise-ketoacidosis-risk-sglt2_en.pdf.
78. European Medicines Agency (EMA). SGLT2 inhibitors. Annex IV. Scientific conclusions. 18/05/2016. 2016 [cited: 2020-06-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sglt2-inhibitors-article-20-procedure-annex-iv_en.pdf.
79. European Medicines Agency (EMA). Summary of the risk management plan for Jardiance (empagliflozin). 27/02/2019. EMA/188850/2014. 2019 [cited: 2020-06-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/jardiance-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
80. European Medicines Agency (EMA). Jardiance. empagliflozin. Assessment report. 30/03/2017. EMA/11728/2017. EMEA/H/C/002677/II/0014. 2017 [cited: 2020-06-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-2677-ii-0014-epar-assessment-report_en.pdf.
81. European Medicines Agency (EMA). Jardiance. empagliflozin. Assessment report. 02/04/2014. EMA/CHMP/137741/2014. EMEA/H/C/002677/0000. 2014 [cited: 2020-06-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jardiance-epar-public-assessment-report_en.pdf.
82. Inzucchi SE, Iliiev H, Pfarr E, et al. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUT-COME Trial. *Diabetes Care* 2018; 41(1):e4-e5. DOI: 10.2337/dc17-1551. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29133344>.
83. European Medicines Agency (EMA). Invokana. canagliflozin. Assessment report. 29/11/2013. EMA/374133/2013. EMEA/H/C/002649/0000. 2013 [cited: 2020-06-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/invokana-epar-public-assessment-report_en.pdf.

84. European Medicines Agency (EMA). Summary of Risk Management Plan for INVOKANA (Canagliflozin) 03/10/2018. 2013 [cited: 2020-06-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/invokana-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
85. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug approval package. FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density. 2015 [cited: 2020-06-25]. <https://www.fda.gov/media/93815/download>.
86. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A12-18. Version: 1.0. 2013 (IQWiG-Berichte; 155) [cited: 2020-06-24]. https://www.iqwig.de/download/A12-18_Dapagliflozin_Nutzenbewertung_35a-SGB-V.pdf.
87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A12-18 (Dapagliflozin). Auftrag: A13-18. Version: 1.0. 2013 (IQWiG-Berichte; 164) [cited: 2020-06-24]. https://www.iqwig.de/download/A13-18_Addendum-zum-Auftrag-A12-18_Dapagliflozin.pdf.
88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Auftrag: A17-65. Version: 1.0. 2018 (IQWiG-Berichte; 610) [cited: 2020-06-24]. https://www.iqwig.de/download/A17-65_Dapagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Auftrag: A19-53. Version: 1.0. 2019 (IQWiG-Berichte; 820) [cited: 2020-06-24]. https://www.iqwig.de/download/A19-53_Dapagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A19-53. Auftrag: A19-92. Version: 1.0. 2019 (IQWiG-Berichte; 850) [cited: 2020-06-24]. https://www.iqwig.de/download/A19-92_Dapagliflozin_Addendum-zum-Auftrag-A19-53_V1-0.pdf.
91. European Medicines Agency (EMA). Forxiga. dapagliflozin. Assessment report. 07/12/2012. EMA/689976/2012. EMEA/H/C/002322. 2012 [cited: 2020-06-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/forxiga-epar-public-assessment-report_en.pdf.
92. European Medicines Agency (EMA). Part VI: Summary of the risk management plan for forxiga/edistride (dapagliflozin). 28/08/2019. 2012 [cited: 2020-06-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/forxiga-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
93. European Medicines Agency (EMA). Forxiga. dapagliflozin. Assessment report. 28/08/2019. EMA/476671/2019. EMEA/H/C/xxxx/WS/1539. 2019 [cited: 2020-06-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1539-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
94. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Informationsbrief zu schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen und akuter Pankreatitis in Zusammenhang mit Saxagliptin (Onglyza®). 2012 [cited: 2020-06-24]. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2012-198.html>.
95. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie 2019; 14(Suppl 2):S167-87. DOI: 10.1055/a-0898-9617.
96. Abrahami D, Douros A, Yin H, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: Population based cohort study. BMJ (Clinical research ed.) 2018; 360:k872. DOI: 10.1136/bmj.k872. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29563098>.
97. Li G, Crowley MJ, Tang H, et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and Risk of Inflammatory Bowel Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Diabetes Care 2019; 42(7):e119-e121. DOI: 10.2337/dc18-1578. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31221707>.
98. Bundesärztekammer (BÄK). Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Hepatitis im Zusammenhang mit Sitagliptin bei vorbestehender nichtalkoholischer Fettlebererkrankung. Dtsch Arztebl 2010; 107(23):A-1176.