

Impressum

HERAUSGEBER

Bundesärztekammer (BÄK) www.baek.de
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) www.kbv.de

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 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; Sabine Schüler; Corinna Schaefer
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

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.diabetes.versorgungsleitlinien.de.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Leitlinienreport zur Konsultationsfassung, 2. Auflage. 2020 [cited: YYYY-MM-DD]. www.diabetes.versorgungsleitlinien.de.

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

Abgelaufen: Konsultationsphase seit dem 28. August 2020 beendet

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	5
4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	6
5 Patientenbeteiligung	9
6 Auswahl und Bewertung der Evidenz	9
6.1 Zusammenfassung der bisherigen NVLs zu Diabetes mellitus.....	9
6.2 Kapitel 1 Partizipative Entscheidungsfindung und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen	9
6.3 Kapitel 2 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels	10
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	16
12.1 Materialien und Formate.....	16
12.2 Implementierung und Öffentlichkeitsarbeit	18
13 Evaluation	18
Tabellenverzeichnis	19
Anhang	20
Anhang 1 Darstellung von Interessenkonflikten	20
Anhang 2 Endpunktgraduierung	101
Anhang 3 Recherchestrategien	101
Anhang 4 Evidenztabellen	123
Literaturverzeichnis	265

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 SELBST-HILFE), 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. 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 Netzhautkomplikationen bei Diabetes [5], NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter [6] und NVL Typ-2-Diabetes Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen [7].

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 NVLs inhaltliche Grundlage für die Ausgestaltung von Konzepten der strukturierten und integrierten Versorgung [8].

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 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 [9], der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [10], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [11], des Deutschen Leitlinienbewertungsinstruments DELBI von ÄZQ und AWMF [12,13] sowie des AWMF-Regelwerks Leitlinien [14].

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport [15] 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 [11].

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 [10].

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 [14].

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 [11].

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 [10].

Konkret erhoffen sich die Autor*innen und die Herausgeber 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 Versorgungsverträgen“;
- 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 bei der Benennung von Leitlinienautoren 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.

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 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 Dissemond	Erstbenannter	-
	Prof. Dr. Sigrid Karrer	Stellvertreterin	-
Deutsche Diabetes Gesellschaft 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 Allgemeinmedizin und Familienmedizin 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

Fachgesellschaft/ Organisation	Experte/Expertin	Funktion in der Leitliniengruppe	Arbeitsgruppe zur ak- tuellen Auflage
	Prof. Dr. Heinz Harald Abholz (bis 08/2019)	Steuergruppe	
Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. (DGA)	Dr. Holger Lawall	Erstbenannter	-
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e. V. (DGCh)	Prof. Dr. E. Sebastian Debus	Erstbenannter	-
	Dr. Holger Diener	Stellvertreter	-
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)	Prof. Dr. Diana Rubin	Erstbenannte	-
Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e. V. (DGG)	Prof. Dr. Gerhard Rümenapf	Erstbenannter	-
	Prof. Dr. Martin Storck	Stellvertreter	-
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie 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 Innere Medizin e. V. (DGIM)	Prof. Dr. Horst Harald Klein	Erstbenannter	Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauforschung e. V. (DGK)	Univ.-Prof. Dr. Nikolaus Marx	Erstbenannter	Medikamentöse Therapie
	Prof. Dr. Michael Lehrke	Stellvertreter	Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)	Prof. Dr. Peter Rene Mertens	Erstbenannter	Medikamentöse Therapie
	Prof. Dr. Tobias B. Huber	Stellvertreter	Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)	Prof. Dr. Helmar C. Lehmann	Erstbenannter	Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften e. V. (DGP)	Prof. Dr. Susanne Grundke	Erstbenannte	Medikamentöse Therapie PEF-Kapitel
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)	Dr. Peter Hübner	Erstbenannter	PEF-Kapitel
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)	Prof. Dr. Joachim H. Ficker	Erstbenannter	-
	Dr. Christoph Schöbel	Stellvertreter	-
Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP)	Prof. Dr. Dr. Christine Graf	Erstbenannte	PEF-Kapitel
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)	Prof. Dr. Ruth Kirschner-Hermanns	Erstbenannte	-
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankheiten e. V. (DGVS)	PD Dr. Jutta Keller	Erstbenannte	-
	Prof. Dr. Peter Layer	Stellvertreter	-
Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung 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	-
	Jun.-Prof. Dr. Elena Enax-Krumova	Erstbenannte	-

Fachgesellschaft/ Organisation	Experte/Expertin	Funktion in der Leitliniengruppe	Arbeitsgruppe zur ak- tuellen Auflage
Deutsche Schmerzgesellschaft e. V. (dt. Schmerzgesellschaft)	Prof. Dr. Christoph Maier (bis Anfang 2018)		-
Deutscher Verband für Physio- therapie e.V. (ZVK)	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 Fachbe- rufe e.V. (VMF)	Monika Rueb	Erstbenannte	-
	Jutta Hartmann	Stellvertreterin	-
Deutscher Verband für Podolo- gie e.V. (ZFD)/	Martina Schmidt (ab 11/2019), ZFD	Erstbenannte	-
	Catrin Räther (bis 11/2019), ZFD		-
Verband Deutscher Podologen e.V. (VDP)	Tatjana Pfersich, VDP	Erstbenannte Vertreterin der Fachgesellschaft	-
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe)/ Deutsche Diabetes-Hilfe - Men- schen 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
	Almut Suchowerskyj (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

Redaktion und Moderation		
Dr. Susanne Schorr (bis 07/2019)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung, Methodische Begleitung, Moderation, Redaktion
Sabine Schüller	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung
Isabell Vader, MPH	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung, Protokoll der Konsensuskonferenz
Corinna Schaefer	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Moderation, Methodische Begleitung, Redaktion, Redaktion Patientenmaterialien
Prof. Dr. Ina Kopp	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	Moderation, Methodische Begleitung
Dr. Monika Nothacker, MPH	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	Moderation, Methodische Begleitung

5 Patientenbeteiligung

Neben der wissenschaftlichen Evidenz und den ärztlichen Erfahrungen stellen die Erfahrungen und Lösungsvorschläge von Patienten(-organisationen) im Hinblick auf die Versorgungssituation bei der betreffenden Erkrankung eine wertvolle Informationsquelle für Leitlinien dar [16]. Vor diesem Hintergrund haben BÄK, KBV und AWMF die konsequente Beteiligung von Patienten am NVL-Programm beschlossen. Patienten sind regelhaft beteiligt an der NVL-Erstellung, am externen Begutachtungsverfahren und an der Erstellung von Patientenleitlinien (siehe 12.1 Materialien und Formate) zur entsprechenden NVL. Die Benennung von Patientenvertretern erfolgt nach einem transparenten, standardisierten Verfahren (siehe Handbuch Patientenbeteiligung [17]) 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, 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

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 Partizipative Entscheidungsfindung wurden in dieser Sitzung am höchsten priorisiert und zuerst bearbeitet. Die weiteren Kapitel sollen im Anschluss folgen.

6.2 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 [18] 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. [19], die Erfahrungen der beteiligten Autoren, sowie gute klinische Praxis.

Strukturierte Evidenzrecherche

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 [20]. 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.

6.3 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) (Agency for healthcare research and quality). 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 befinden 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 Patienten, die innerhalb eines Kalenderjahres mindestens zweimal die gesicherte Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 erhielten [21]. Daten aus dem DMP-Bericht Nordrhein (2017) wurden genutzt, um Hinweise auf die Zusammensetzung des Patientenlientels und die Versorgungssituation in Deutschland zu erhalten [22].

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 4.10).

Evidenzbewertung

Die methodische Bewertung der recherchierten Übersichtsarbeiten aus der strukturierten Evidenzrecherche erfolgte mit dem AMSTAR-Tool [23]. 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 [24].

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 klinischer 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 [25–33]. Für den Fall, dass eine Bewertung nach GRADE bereits durch die Autoren 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 Autoren 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 Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensverfahrens vergeben (siehe Kapitel 8 Entwicklung und Konsentierung). Dabei wurden die folgenden Kriterien für die klinische Beurteilung vorgegeben [14,34]:

- die klinische Relevanz der Studienendpunkte (Outcome), Präzision des Effektschätzers und Effektstärken;
- die Konsistenz der Studienergebnisse;
- die Abwägung von potentiellm 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 Patienten;
- 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 Patienten, 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 Leitlinienautoren in ihrer Einschätzung sicher. Starke Empfehlungen drücken aus, dass die wünschenswerten Folgen mit hoher Wahrscheinlichkeit mögliche unerwünschte Effekte in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte überwiegen.
- Bei abgeschwächten Empfehlungen (sollte) sind sich die Leitlinienautoren in ihrer Einschätzung weniger sicher.
- Bei offenen Empfehlungen (kann) sind sich die Leitlinienautoren nicht sicher. Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus.

Empfehlungen für Versorgungsabläufe und Entscheidungsprozesse mit verschiedenen Handlungsoptionen werden als klinische Algorithmen dargestellt [35].

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen [14]

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	↓↓↓

8 Entwicklung und Konsentierung

Entwicklung

In der Fachbeiratssitzung am 21.12.2016 war die Zusammenführung der sechs NVLs zu Diabetes zu einer NVL Typ-2-Diabetes beschlossen worden. 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 Experten 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 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)

Für die 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes wurden zwischen Februar 2018 und April 2020 die Kapitel „Medikamentöse Therapie“ und „Partizipative Entscheidungsfindung und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen“ erarbeitet. Aufgrund grosser thematischer Überschneidungen wurden die ersten beiden Themenkomplexe 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 empfehlungsbegründenden 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 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 von Frau Dr. Nothacker und Frau Schaefer 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 (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 des 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 [15] stehen den Mitgliedern der Leitliniengruppe bei Nichterreichen eines Konsenses verschiedene Optionen, wie z. B. das Einbringen eines Sondervotums zur Verfügung.

Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke

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

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

9 Externe Begutachtung

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

Eingehende Kommentare werden durch das ÄZQ gesammelt, aufbereitet und an die Leitliniengruppe weitergeleitet. In einer Sitzung und im schriftlichen Umlauf werden die eingegangenen Kommentare diskutiert und daraus resultierende Änderungen beraten. Inhaltliche Änderungen an den Empfehlungen werden erneut konsentiert. Eingegangene Kommentare und entsprechende Beschlüsse mit ihren jeweiligen Begründungen sind im Anhang zu finden. Literatur, die daraufhin ergänzend in die Leitlinie aufgenommen wird, wird extrahiert und bewertet und 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 Leitlinienautoren 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 [36,37]. 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 durch AWMF und ÄZQ bewertet wurden, siehe auch Anhang 1.3. Ausschlüsse aus der Leitliniengruppe wurden als nicht erforderlich angesehen.

Hatte 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 1000 € insgesamt nicht überschritt 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 Experten ab, ohne sich zu enthalten. In einem zweiten Schritt war geplant, dass die Experten 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 ist (siehe auch Anhang 1.3 und Anhang 1.4).

11 Gültigkeit und Aktualisierung

Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Die 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes wird nach Abschluss der Konsultationsphase publiziert. 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 VersorgungsLeitlinien (www.diabetes.versorgungsleitlinien.de) und die Internetseite des Leitlinienregisters der AWMF (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/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. Zudem wird angestrebt, die jeweilige NVL im wissenschaftlichen Teil des Deutschen Ärzteblatts zu veröffentlichen. Da alle Veröffentlichungen im Deutschen Ärzteblatt auch auf Englisch übersetzt werden, stehen die Inhalte der NVL so auch dem internationalen Leser zur Verfügung.

Flyer und Foliensatz

Zur besseren Verbreitung und Information von Ärzten wurde 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 wurde ein Foliensatz erstellt. Dieser kann für Vorträge und Präsentationen der Leitlinienautoren 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 wurden Patientenblätter erstellt. Diese sollen behandelnde Ärzte bei der Beratung der Patienten unterstützen und zur gemeinsamen Entscheidungsfindung (shared decision-making) beitragen.

Themen für spezifische Entscheidungs- oder Informationssituationen wurden während des gesamten Leitlinienprozess gesammelt. Dabei wurden folgende Kriterien (modifiziert nach GKE-Manual der AWMF [38]) angewendet:

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

Zu diesen Themen wurden passende Patientenblätter gemäß den Anforderungen der „Guten Praxis Gesundheitsinformation“ [39] entwickelt. Die Patientenblätter wurden mit der Leitliniengruppe abgestimmt und werden als integraler Bestandteil der NVL Typ-2-Diabetes veröffentlicht. Evidenzgrundlage ist die Evidenzaufbereitung der NVL Typ-2-Diabetes (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Evidenzgrundlage der Patientenblätter

Wie streng soll der Blutzucker eingestellt sein?	
<ul style="list-style-type: none"> • Empfehlung 3-2 • Abbildung 8: HbA1c-Zielkorridor 	Literatur [40]
Welche Diabetes-Medikamente kommen für mich in Frage?	
<ul style="list-style-type: none"> • Abbildung 6: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes 	Literatur [41–44]
Was ist Unterzuckerung und was kann man dagegen tun?	
<ul style="list-style-type: none"> • Abbildung 6: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes • Abbildung 7: Algorithmus Insulintherapie • Empfehlung 3-2 • Abbildung 8: HbA1c-Zielkorridor 	Literatur [43,45–50]

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 und Mitgliedern der Leitliniengruppe gemäß einer festgeschriebenen Methodik (siehe www.patienten-information.de/medien/methodik/erstellung-pll-mr-nvl-ol-2auf-vers1.pdf) erstellt und auf den Seiten des ÄZQ veröffentlicht (www.diabetes.versorgungsleitlinien.de bzw. www.patienten-information.de/themen/diabetes).

Kurzinformationen

Im Anschluss an die Veröffentlichung der Langfassung wird die Kurzinformation für Patienten 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.diabetes.versorgungsleitlinien.de 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 Patientenorganisationen (www.patienten-information.de/ueber-uns/wie-wir-arbeiten#unsere-partner-organisationen-%E2%80%93-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 der Fachgesellschaften/Organisationen.....	6
Tabelle 2: Methodik, Redaktion und Moderation.....	8
Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen [14].....	12
Tabelle 4: Verfahren der Arbeitsgruppen, 2. Auflage.....	13
Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke	14
Tabelle 6: Evidenzgrundlage der Patientenblätter	17

Abgelaufen: Konsultationsphase seit dem 28. August 2020 beendet

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 der 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 (MMJJ-MMJJ)	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

15

NVL Typ-2-Diabetes
Erklärung von Interessen

Art der Beziehung/ Tätigkeit	Name des Kooperationspartners	Zeitraum der Beziehung/Tätigkeit (MMJJ-MMJJ)	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					
Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien					
Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)					

* Angaben zu Mischfonds sind nicht erforderlich

© äzq 2017

3

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, Verbraucherververtretungen 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 wissen- schaftlicher Tätigkeiten, Publikationen			

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 Bezie- hungen 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?

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 _____

Abgelaufen: Konsultationsphase S

Anhang 1.2 Übersicht Interessenkonflikterklärungen

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
	Berater-/Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (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): - Abbott;	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							
		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
Bahrman, PD Dr. med. Anke	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Vorträge	Themenbezug zur Leitlinie: - Robert	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche	Themenbezug zur Leitlinie: - Diabetes,	Themenbezug zur Leitlinie:	Kein Themenbezug zur Leitlinie:	keine	nein	Medizinische Klinik 3 des Uniklinikums	keine

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
	Diabetesgesellschaft; seit 2014; Strukturprozesse; Honorar; persönlich		für Novartis, Lilly, MSD, Baier, Pfizer; 2014-2017; Geriatrie; Honorar; persönlich und Drittmittel; institutionell	Bosch Stiftung; Validierung geriatrischer Assessments nach Landesgeriatriekonzept Baden Württemberg; Stipendium für meinen Doktoranden, keine eigenen Bezüge; - Netzwerk Altersmedizin Heidelberg seit 2016		Diabetesgesellschaft; 2014-2017 - Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie; 2016-2017 Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Wissenschaftsforum Geriatrie; 2014-2017 - Ärztekammer Nordbaden; seit 2014	Geriatrie, Schulung, Pflegeheim, Kardiologie/Notaufnahme, verbesserte Risikokostenfinanzierung der Patienten	- Innere Medizin Kardiologie, Geriatrie, Diabetologie; durchgehend	- jährliche Beteiligung des Crashkurs Facharzt Geriatrie; durchgehend				kums Heidelberg; OA für klinische Geriatrie	
Barkhausen, Prof. Dr.med. Jörg	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie (Kontrastmittel): - Bayer Healthcare; 2014-2017; persönlich kein Themenbezug zur Leitlinie: - Bayer; 2014-2017; persönlich.- Siemens; 2014-2016; persönlich-Bracco;	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Siemens; 2017; institutionell.- Bayer; 2014-2017; institutionell.	keine	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							
			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; Sprecher; vor 2013 bis jetzt. kein Themenbezug zur Leitlinie:	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							
						- Vorstand und Kammerversammlung der Ärztekammer Nordrhein; Mitglied; vor 2013 bis jetzt. - Vertreterversammlung der KV Nordrhein; Mitglied; vor 2013 bis jetzt.							
Brockamp, Dr. Christina	keine	keine	keine	keine	keine	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM); Mitglied; vor 2013 bis jetzt - Berufsverband Deutscher Internisten e.V. (BDI); Mitglied; seit 03.2014	keine	keine	keine	Schwester: Senior Manager Pricing bei Janssen-Cilag GmbH (Johnson & Johnson)	keine	ÄZQ; Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Bereich NVL	keine
Brückel, Elke	keine	keine	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Diabetes Föderation e.V., Diabetiker Baden-Württemberg	keine	keine	keine	keine	keine	Deutsche Diabetes Föderation e.V., Diabetiker Baden-Württemberg e.V.; ehrenamtliche Tätigkeit	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
						e.V.; stellvertretende Vorsitzende - Selbsthilfegruppenleiterin; ehrenamtlich.							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	keine	Praxis Egidi/Schelp/Peters	keine
Burckhardt, Prof. Dr. Marion, MscN	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Leitlinienentwicklung; Kongresse DGFW, DGPRÄC; seit 2015; persönlich - Thema: EbM Lehrbuch; Apollon Hochschule; 2015; persönlich - Thema:	Themenbezug zur Leitlinie (Nahrungsergänzungsmittel bei Demenz): - Cochrane Reviews als wiss. MA MLU; 5/2014-heute; Angestellte; persönlich Kein Themenbezug	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung; seit 2009 Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin; seit	Themenbezug zur Leitlinie: - Leitlinien, Evidenzbasierte Medizin, Interessenkonflikte in der Wundbehandlung; seit 2010 - S3-Leitlinie Lokalthherapie chronischer Wunden (Koordination); seit 2012	Pflegewissenschaft Stabsstelle Sana Herzchirurgie Stuttgart; seit 2015	keine	keine	keine	SRH Hochschule für Gesundheit Gera 50%; wiss. MA (ab 2018 Professur); Sana Herzchirurgie; wiss MA 30% TZ (Stabsstelle Pflegewissenschaft); Deutsche Gesellschaft		

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
			EbM; Evangelische Hochschule Ludwigsburg; 2017 Kein Themenbezug zur Leitlinie: - DHBW Stuttgart, Karlsruhe; seit 2015 bis heute; persönlich	zur Leitlinie: - Studie zur Senkung von Harnwegsinfekt; seit 2017; Gehalt/Angestellte; persönlich		2010							für Wundheilung und Wundbehandlung; wiss. MA 20% TZ (Leitlinienkoordinatorin)	
Daigeler, Prof. Dr. med. Adrien	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Sarkomforschung - Wundheilung - Rekonstruktive Chirurgie	Themenbezug zur Leitlinie: - Rekonstruktive Chirurgie - Handchirurgie - Verbrennungschirurgie	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							
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; 10-2003 - aktuell - Vereinigung Norddeutscher Chirurgen; 10-92 - aktuell - Vereinigung Norddeutscher Gefäßmediziner; 2-03 - aktuell	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
Diener, Dr. med. Holger	Themenbezug zur Leitlinie (Wundprodukte): - Coloplast GmbH; 2017; Hono-	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Wundauflage; Urgo GmbH; 01.2017-12.2017;	Themenbezug zur Leitlinie (Wundauflagen): - Firma Lamed GmbH München; seit 2010;	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - European Society of Vascular Surgery (Mitglied); seit 01.01.2016	Wundtherapie Revaskularisation bei paVK und Diabetes mellitus Infektionen /	Themenbezug zur Leitlinie: - Facharzt für Allgemein- und Gefäßchirurgie	keine	keine	keine	Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin; Oberarzt Universitäres Herz-zentrum Hamburg	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
	rare; persönlich - Urgo GmbH; seit 2016; Honorare; persönlich - Acelity / KCi; seit 2017; Honorare; persönlich - Thema: Zertifizierung von Wundzentren; Initiative chron. Wunden/Wundsiegel Mamedicon GmbH; seit 2010; Reisekosten, Honorare; persönlich - Thema: Prothesen Nahtmaterialien; Ethicon GmbH; seit 2012; Honorare; persönlich	Beratung; persönlich - Thema: Nahtmaterialien, Prothesen zur Revaskulation; Ethicon GmbH; seit 2012; Reisekosten, Beratung, Vortragshonorare; persönlich kein Themenbezug zur Leitlinie: - Initiative chron. Wunden e.V.; seit 2016; Reisekosten, Honorare; persönlich - Smart Step consulting GmbH; 12.2016; Beratung, Honorare; persönlich	Vortragshonorare, Reisekosten; persönlich - Urgo GmbH; 01.2016-12.2016; Vortragshonorare; persönlich Themenbezug zur Leitlinie (Wundprodukte): - Acelity / KCi; 05.2017; Vortragshonorare, Reisekosten; persönlich - Coloplast; 06.2017; Beratungs- und Vortragshonorare; persönlich kein Themenbezug zur Leitlinie: - Fa. Schülke und M; 10.2017-12.2017; Vortragshonorare; persönlich			- Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin, Vorstand; seit 01.01.2017 Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Norddeutsche Gefäßchirurgie (Mitglied), 2003 - Norddeutsche Gefäßmediziner NGM (Mitglied), 2016 - Deutsche Gesellschaft für Chirurgie; 2000 - Initiative chron. Wunden e.V.; 2010	Gefäßprotheseninfektion Aorta / endovaskulär	- Revaskularisation / paVK / Diabetes, Leitung klinischer Sprechstunde Comprehensive Wound Center - Vaskuläre Wunden, UKE					Universitätsklinik Hamburg Eppendorf (UKE); Chirurg/Gefäßchirurg	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			- St. Jude Medical; seit 2014; Vortragshonore, Reisekosten; persönlich										
Dissemond, Prof. Dr. med. Joachim	Themenbezug zur Leitlinie (Wundbehandlung): - 4M; 2017; persönlich-Bio-tecGlucans; 2017; persönlich - Lohmann & Rauscher; 2015-2017; persönlich - Hartmann; 2016-2017; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie (Wundbehandlung): - B. Braun; 2017; persönlich - Actelion; 2015; persönlich-SastoMed; 2015-2017; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie (Wundbehandlung): - 4M; 2017; persönlich-Convatec; 2015-2017; persönlich-B. Braun; 2015-2017; persönlich-Beiersdorf; 2017; persönlich-Urgo; 2015-2017; persönlich-Mölnlycke; 2017; persönlich-SastoMed; 2015-2017; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie (Wundbehandlung): - Urgo; 2015-2017; institutionell-SastoMed; 2015-2017; institutionell	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); 1. Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Wundheilung; 2015-2017 - Initiative Chronische Wunde (ICW) e.V., Vorstandsmitglied; 2015-2017 - Wund-D.A.CH., Vorstandsmitglied (Dachverband deutschsprachiger Gesellschaften); 2015-2017	Themenbezug zur Leitlinie: - Chronische Wunden mit dem Schwerpunkt Ulcus cruris; fortlaufend seit 1999	Themenbezug zur Leitlinie: - Chronische Wunden mit dem Schwerpunkt Ulcus cruris; fortlaufend seit 1999	Themenbezug zur Leitlinie: - Unregelmäßig tätig als Dozent für Weiterbildungen z.B. entsprechend den ICW Curricula; fortlaufend seit 2002	keine	keine	Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie; Oberarzt und u.a. Leiter der zertifizierten Wundambulanz	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
Egidi, Dr. med. Günther	keine	keine	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM-Hausärzteverband)	Themenbezug zur Leitlinie: - Hausärztliche Arbeitsweise- EbM-Diabetes mellitus Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Delegation an nichtärztliches Praxispersonal	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Allgemeinmedizin, Diabetes, Delegation an nichtärztliches Praxispersonal	Themenbezug zur Leitlinie: Fortbildung, Weiterbildung, Aktivitäten NUR pharmafrei für das Institut für hausärztliche Fortbildung, für die DEGAM; für die allgemeinmedizinischen Institute bei Tagen der Allgemeinmedizin	kein	keine	selbstständig	
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	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Schmerzgesellschaft; 2006-heute-Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2012-	Themenbezug zur Leitlinie: - Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen sowie des	Themenbezug zur Leitlinie: - neuromuskuläre Erkrankungen, neuropathische Schmerzen, komplexes regionales	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								
			2014; persönlich			heute- International Association for the Study of Pain; 2010-heute- Neuropathic pain special interest group; 2010-heute- Complex regional pain syndrome special interest group; 2010-heute - Deutscher Forschungsverbund neuropathischer Schmerz e.V.; 2011-heute	complexen regionalen Schmerzsyndroms; 2008-heute	Schmerzsyndrom; 2009-heute						
Ficker , Prof. Dr. med. Joachim H.														
Fritsche, Prof. Dr. med. Andreas	Themenbezug zur Leitlinie (Therapie): - Sanofi; Insulintherapie; 01.15-12.18; Honorar; persönlich - IQWiG; Di-	Themenbezug zur Leitlinie (Therapie): - Novo Nordisk; 01.15-12.18; Honorar; persönlich -Lilly; 01.15-12.18; Ho-	Themenbezug zur Leitlinie (Therapie): - Diabeteszentrum Freudenstadt; 01.15; Diabetestherapie; Honorar; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie (Diabetestherapie): - Universität Tübingen; 01.15-12.18; Drittmittel, institutionell - Deutsches Zentrum für	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Diabetes Gesellschaft; ab 1990 - Europäische Diabetes Gesellschaft EASD	Themenbezug zur Leitlinie: - Diabetesprävention, Gestationsdiabetes - Insulintherapie, Insulinsekretionsstörung	Themenbezug zur Leitlinie: - 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							
	abetestherapie 05.15; Honorar; persönlich	norar; persönlich - Böhringer Ingelheim 01.15-12.18; Honorar; persönlich	- Deutschlandfunk; 04.15; Diabetestherapie; Honorar; persönlich - Cognomed; Diabetestherapie; Honorar; persönlich - NovoNordisk; 02.16; D-Pathogenese; Honorar; persönlich - Kassenärztliche Vereinigung; 02.16; Diabetestherapie; Honorar; persönlich	Diabetesforschung; 1.15-12.18; Drittmittel; institutionell			- Insulinresistenz des Gehirns, Stoffwechselregulation durch Hypothalamus - Diabetes Versorgungsforschung						
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 - Soporikardiologie; seit 2000	Themenbezug zur Leitlinie: - Leitung Physiotherapie im Herz-Diabeteszentrum NRW; seit 1989	keine	keine	keine	Herz- und Diabeteszentrum NRW; Abteilungsleitung Physiotherapie	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
Ghods, Dr. med. Mojtaba	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine		
Graf, 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; persönlich - Thema: Weiterbildung Sport; Pfizer GmbH; lau-	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; laufend- (<i>nicht lesbar</i>); laufend- Eur. Ass. Cardiovasc.	Themenbezug zur Leitlinie: - Rolle Fitness/Bewegung bei Diabetes, Adipositas; laufend kein Themenbezug zur Leitlinie: - Rolle Fitness/Bewegung in Kindes und Jugendalter; laufend- Public Health/Komm. 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/Komm. 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							
			feld; persönlich			Prev.; laufend							
Grundke, Prof. Dr. phil. Susanne	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie (Pflege von Patienten mit Diabetes): - nur Hochschulassoziert; 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: Webgestütztes Lernangebot: Netzwerk angewandte Pflegewissenschaft; 2012 bis 2015; institutionell - Thema: Verwendung Sicherheitsinstrumente; Netzwerk	keine	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- Projektleitung "Netzwerk angewandte Pflegewissenschaft" (Angebot kostenfreier evidenzbasierte Fortbildungen für die Pflege); 2012 bis dato	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, Department 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								
				angewandte Pflegerwis- senschaft; 2017; bean- tragt; insti- tutionell										
Grütz- mann, Juli- ane (bis 02/2019, Stand 09/2017)	keine	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie (Diabetes- technologie): - Medtronic; 2016, per- sönlich - Abbott; 2016; per- sönlich - Roche; 2016; per- sönlich - Sanofi; 2016; per- sönlich Themenbe- zug zur Leitlinie (ZI- Schulung): - Praxis Dr. Ost; 2016; persönlich	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Deutsche Diabetes- Hilfe-Men- schen mit Diabetes e.V.; Ge- schäftsfüh- rerin	ServDiab GmbH; Ge- schäftsfüh- rerin
Haller, Dr. rer. medic. Nicola	Themenbe- zug zur Leitlinie: - BZGA (Fachbeirat Diabetes mellitus); seit 05/2017	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Ascensia; reiner Fach- beirat Dia- betes für DB´s; per- sönlich - Ro- che; reiner	keine	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Verband der Diabe- tes-Bera- tungs- und Schulungs- berufe (VDBD);	Fachbuch Patienten- schulung; Fachvor- träge divers inkl. Hand- out	keine	keine	keine	keine	keine	Ärztehaus Vincentinum Augsburg; seit 15.01.2017 Diabetesbe- ratung und Diabetes- schulung,	Ärztehaus Mening; bis 14.01.2017 Diabetesbe- ratung und Diabetes- schulung, Ernährungs- beratung

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			Fachbezug Diabetes für DB's; persönlich - Lilly; reiner Fachbezug Diabetes für DB's; persönlich			Vorsitzende seit 05/2016 Kein Themenbezug zur Leitlinie: - diabetes DE; Stellvertretende Vorsitzende - DDG; Mitglied; seit 11/2011						Ernährungsberatung	
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	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Anästhesiologie, Intensivmedizin; Notfallmedizin; seit 01.09.1986	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Notfallmedizin; bis 01.09.2008	keine	keine	Notarzdienst Quersfurt; Notarzt/ärztlicher Leiter; Altersrentner seit 01.12.2015	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
						- Diabetiker - SHG Querfurt; Schatzmeister; seit 01.11.2009							
Huber , Prof. Dr. med. Tobias B.	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Actelion; 2014; persönlich- Astellas; 2014; persönlich	keine	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Roche, Novartis, Boehringer-Ingelheim, Abbvie, Genzyme; 2014-2017; persönlich	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Genzyme; 2016-2018; institutionell- Fresenius Medical care; geplant ab 2018; institutionell- Novartis; 2014-2015; institutionell	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - DGFN; seit 2007- American Society of Nephrology; seit 2007 kein Themenbezug zur Leitlinie: - American Society of Clinical Investigation; seit 2013	Themenbezug zur Leitlinie: - Gloemuläre Biologie, Glomerulopathien, Nierenphysiologie; seit 1999	Themenbezug zur Leitlinie: - Nephrologie, Allgemeine Innere Medizin, Transplantation; seit 1999	Themenbezug zur Leitlinie: - Universität Freiburg; 1999-2017- UKE Hamburg; seit 2017	keine	keine	UKE-Hamburg; Klinikdirektor	UKL Freiburg (1999-2017); Stellvertr. Klinikdirektor
Hübner, Dr. med. Peter	keine	Themenbezug zur Leitlinie (Behandlungskonzepte; Rehabilitation): - GRVS; 10/2008-06/2019; ehrenamtlich	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Therapiekonzepte, Begutachtungsleitlinien; Akademien für Sozialmedizin B, D, S, MS; 01.2013-12.2017; persönlich- Thema:	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Ausschuss Soziales der DDG (Mitwirkung Leitlinie "Diabetes und Kraftverkehr"); 10/2015-06/2017	Themenbezug zur Leitlinie: - Rehabilitationskonzepte Diabetes; 2008-2016; - Rehabilitation 2012; 51; 308-315 - Rehabilitation 2016; 55; 40-47 - Diabetes aktuell 2012; 10; 170-174	Themenbezug zur Leitlinie: - klinische und berufliche Rehabilitation von Patienten mit Diabetes mellitus; 11/1987-06/2015	keine	keine	keine		Klinik Niederrhein der DRV Rheinland Bad Neuenahr-Ahrweiler; bis 06/2015; Ltd. Abteilungsarzt Diabetologie

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			Therapie- konzepte; AG Diabetes & Psychologie der DDG; 11.2013- 11.2014; persönlich Themenbe- zug zur Leitlinie (Reha-Kon- zepte): - AeKNO; 10.2017; persönlich- BDI; 07.2017; persönlich										
Karrer, Prof. Dr. med. Sigrid	keine	kein Themenbe- zug 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 Themenbe- zug zur Leitli- nie: - Galderma; 09.14-05.17; persönlich- Pelpharma; 01.14-01.17; persönlich	kein Themenbe- zug 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 Themenbe- zug 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	Themenbe- zug zur Leitlinie	keine	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie:	Themenbe- zug zur Leitlinie:	Themenbe- zug zur Leitlinie:	Themenbe- zug zur Leitlinie:	keine	keine	Israeliti- sches Kran- kenhaus in	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
		<p>(Arzneimittel): - Sucampo; 04/14; persönlich- Abbvle/Mundipharma; 09/14; 01/17; persönlich - 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</p> <p>(Arzneimittel): - Falk. Foundation; 04.14, 06.14, 08.14, 01.15, 02.16, 11.16; persönlich - Shire; 05.14; persönlich - Abbott; 07.15, 10.15; persönlich - Nordmark; 09.16; persönlich</p> <p>Themenbezug zur Leitlinie (Geräte-technik): - Given Imafng (= Medtronic); 04.14, 06.14, 01.16, 02.17; persönlich - Standard Instruments; 11.14, 11.15, 11.16; persönlich</p>				<p>- DGVS; laufend-DGNM; laufend</p> <p>kein Themenbezug zur Leitlinie: - DE-GUM; laufend</p>	<p>- Funktionsstörungen des menschlichen Verdauungstraktes</p>	<p>- Gastroenterologie; laufend- Funktionsstörungen des menschlichen Verdauungstraktes; laufend</p>	<p>- Leitung Zertifikatskurs Neurogastroenterologie der DGVS (jährlich)</p>			Hamburg; Oberärztin	
Kirschner-Hermanns, Prof. Dr.	keine	keine	kein Themenbezug zur Leitlinie	Astellas; institutionellp-	keine	Themenbezug zur Leitlinie:	BlasenfunktionsstörungNeuro-	keine	keine	keine	Vorstand des Fördervereins zur	Universitätsklinikum Bonn; Univ.-	Universitätsklinikum

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
med. Ruth			(Angocin Antiinfekt N): - Repha; nov. 2017; persönlich	sen; instituti- onell		- Deutsche Kontinenz- gesellschaft, andauernd- Deutsche Geriatriische Gesellschaft; andauernd - Deutsche Gesellschaft für Urologie; andauernd - Internationale Gesell- schaft für Kontinenz; andauernd - Europäi- sche Gesellschaft für Urologie; andauernd - Deutschsprachige Gesellschaft für Paraple- gie; andauernd	UrologieGer- iatriische Urologie Uredynamik				Kontinenz- forschung und Konti- nenzaufklä- rung e. V.	Prof.für Neuro-Uro- logie	Aachen; Lei- tung des Kontinenz- zentrums Aachen
Klein, Prof. Dr. Horst Harald	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie (Arzneimit- tel): - Astra Zeneca; bis 2016; per- sönlich - Boehringer Ingelheim; 01.01.2015- jetzt; per- sönlich,	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Berlin Che- mie; bis 2016; per- sönlich - Lilly; bis 2015 ; per- sönlich	kein The- menbezug zur Leitli- nie: - TiGenix; bis jetzt; in- stitutionell	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Nova Nor- disk; bis jetzt; per- sönlich - Sanofi; bis jetzt ; per- sönlich - GSK; bis jetzt ; per- sönlich	Themenbe- zug zur Leitlinie: - DDG; bis jetzt - DGIM; bis jetzt - DGE; bis jetzt	Therapie des Typ 2 Diabetes; Pathogene- nese	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Endokrino- logie und Di- abetologie, Intensivme- dizin, Allge- meine In- nere Medizi- din; bis jetzt	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Kongreß der Nord- rhein-West- fälischen Gesellschaft für Endokri- nologie und Diabetologie ; bis jetzt - Diabetes	keine	keine	Berufsges- nossen- schaftliches Universitäts- klinikum Bergmanns- heil gGmbH, Bochum; Chefarzt	Ruhruniver- sität Bo- chum; or- dentlicher Professor

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
		Kein Bezug zur Leitlinie: - Novartis 2019 bis jetzt							Experten-treffen Kern-nade; bis jetzt				
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	Evtl. Themenbezug zur Leitlinie: - integ-	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							
						Phytotherapie; Mitglied; aktuell-Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde; aktuell	rative Medizin, Komplementärmedizin, Naturheilverfahren						
Kopp, Prof. Dr. med. Ina	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Akkreditierung von Personenzertifikationsstellen nach ISO/IEC17024:2012 für Bereich Wundtherapeut/Wundassistent, Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkKS); 01/2014 (Beginn vor 01/2014); persönlich - Thema: Vortrag und Begutachtung „Eltern-Kind-Vorsorge neu Teil Xa	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	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Verband der leitenden Krankenhausärzte Deutschlands (VLK); Vortrag „AWMF-Leitlinien und Standards“; 09/2014 persönlich - Landesärztekammer Hessen (LÄK Hessen); Schulungstätigkeit Leitlinien, EbM: Lesen und Bewerten von Studien“; 10/2014; persönlich - Deutsche Gesellschaft für Innere	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	keine	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Erweiterte Planungsgruppe für das Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung und AWMF (Mitglied); 01/2014 – 06/2016 (Beginn vor 01/2014) - Lenkungsausschuss für das Leitlinienprogramm Onkologie von Deutscher Krebsgesellschaft, Deut-	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) - Aufbaueminare 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								
	und Teil Xb“; Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH; 04/2014 und 10/2014; persönlich	(IQTIG); Mitglied des Wissenschaftlichen 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	Medizin (DGIM); Referententätigkeit und Moderation Leitung der allgemeinen und fokussierten Diskussion zur Implementierungsproblematik; 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-	- Bundesministerium für Gesundheit (BMG); Kooperation mit Cochrane, Entwicklung eines Manuals für Leitlinienautoren zur Literaturbewertung; 2015; institutionell - Bundesministerium für Gesundheit (BMG); Kooperation mit Cochrane, Entwicklung eines Manuals zur Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten; 2016;; institutionell - Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); Entwicklung eines evidenz- und konsensbasierten Standards für			scher Krebs- hilfe und AWMF (Mit- glied); 01/2014 (Be- ginn vor 01/2014) - Lenkungs- ausschuss des Koope- rationsver- bund Quali- tätssiche- rung durch Klinische Krebsregis- ter (Mit- glied); 01/2014 - 11/2016 (Be- ginn vor 01/2014) - Ständige Kommission Leitlinien der AWMF (Stellv. Vor- sitzende); 01/2014 (Be- ginn vor 01/2014) - Guidelines International Network; Chair 2014– 2016, Past Chair, Trus- tee - Deutsches Netzwerk Evidenzba- sierte Medi-							

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
			medizinische Gesellschaft (DVG); Vortrag „Leitlinien und evidenzbasierte (Tier-)medizin“; 01/2016; persönlich - Stiftung Gesundheitswissen; Teilnahme als Expertin am Expertentag der Stiftung Gesundheitswissen; 10/2016; persönlich - Landesärztekammer Hessen (LÄK Hessen); QM-Kurs, Leitung und Vortrag; 11/2016; persönlich - Akademie für öffentliches Gesundheitswesen; 11. Weiterbildungskurs Öffentliches	leit-linienbasierte Qualitätsindikatoren; institutionell			zin (Mitglied); 01/2014 (Beginn vor 01/2014) - Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (Mitglied); 01/2014 (Beginn vor 01/2014) - Fachbeirat für das Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung und AWMF (Mitglied); ab 07/2016							

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			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 Medizin der Johann Wolfgang										

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			Goethe-Universität Frankfurt; AUFBAUKURS 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 + pharmazeutische Betreuung; 1995	Themenbezug zur Leitlinie: - Arzt-Apothekerkooperation 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							
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, Psychodiabetologie	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	
Kulzer, Prof. Dr. phil. Bernhard	keine	Arzneimittel: - Novo-Nordisk; 25.03.2016-25.03.2019;	Arzneimittel: - Novo-Nordisk; 25.03.2016-25.03.2019;	Arzneimittel: - Berlin Chemie; 25.03.2016-25.03.2019;	keine	Themenbezug zur Leitlinie: -Deutsche Diabetes Gesellschaft	Themenbezug zur Leitlinie: - Psychologische Aspekte des	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Klinische Tätigkeit als	Kein Themenbezug zur Leitlinie: -Leiter der	keine	keine	Diabetes Klinik Bad Mergentheim Forschungsinstitut der	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
		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	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 - Ascentia; 25.03.2016-25.03.2019; Honorar; persönlich - Abbott; 25.03.2016-25.03.2019; Honorar; persönlich	Drittmittel; FIDAM - Abbott; 25.03.2016-25.03.2019; Drittmittel; FIDAM -Roche Deutschland; 25.03.2016-25.03.2019; Drittmittel; FIDAM			(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	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	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	psychosozialen Abteilung, Diabetes-Klinik 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 für Diabetesberater (DDG); 25.03.2016-25.03.2019			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								
Landgraf, Prof. Dr. med. Rüdiger	<p>Kein Themenbezug zur Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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; 	<p>Kein Themenbezug zur Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lilly Deutschland; seit Jahren; persönlich - Novo Nordisk Akademie; seit Jahren; persönlich - Astra-Zeneca; 2015; persönlich 	<p>Themenbezug zur Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kathol. Akademie f. Pflegeberufe Regensburg - Ausbildung Diabetesberaterinnen; seit Jahren; persönlich - DDG; DDG; seit Jahren - Thema: Netzhautveränderungen; <p>Themenbezug zur Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Novo Nordisk Fortbildungen f. Ärzte; seit Jahren; persönlich - Lilly Deutschland; seit Jahren; persönlich - Berlin Chemie; 2017; persönlich 	keine	keine	<p>Kein Themenbezug zur Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 Research and Clinical Practice (Elsevier): Editorial Board; seit 8 Jahren; Berufsver- 	<p>Themenbezug zur Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabetologie: Qualitätsmanagement, Leitlinien, DMP-Mitentwicklung, evidenzbasierte Medizin, Versorgungsforschung, Gesundheitspolitik, Studien zu neuen Diagnostika, Analyse sekundärer diabetischer Komplikationen, Transplantation Publikationen in peer review journals, in Laienpresse, in Fachbüchern; Jahrzehnte 	<p>Kein Themenbezug zur Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ehemaliger Leiter des Diabeteszentrums und der Abteilung Endokrinologie, der Uni München, Hochschullehrer, seit 2004 emeritiert, seit 2007 keine klinische Tätigkeit mehr 	keine	keine	keine	keine	<p>Deutsche Diabetes Stiftung (DDS) seit 2004; von 2004 -2017 Vorsitzender der DDS; Ehrenamtliche Bevollmächtigter des Vorstands seit 2017</p>	<p>Universität München von 1971-2004; ab 2004-2007 ehrenamtlicher Leiter des Diabeteszentrums der Uni; C3-Professor; Leiter der Endokrinologie+ Diabetologie Seit 2007 keine klinische Tätigkeit mehr</p>

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
						band Deutscher Internisten; seit Jahrzehnten - Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie; seit Jahrzehnten							
Langhorst, Prof. Dr. med. Jost	Themenbezug zur Leitlinie (Expertenround-table): - Steigerwald Arzneimittel; 07-2016; persönlich- Repha GmbH; 01-2015 - 6.2017; persönlich- Ferring Arzneimittel; 02-2017- 06-2017- 06-2017; persönlich Themenbezug zur Leitlinie (Schriftleitung ZPT): - Medizinverlage Stuttgart; 01-2015- 12.2017; persönlich	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 und RDS; Repha GmbH; 1-2015 - 12-2017; persönlich - Thema: Integrative Therapie des RDS;	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 Medical Research Program und die Crohn's Colitis Foundation of America (CCFA); 1-2016 - 12-2017; institutionell	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 - 12-2017 - Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin; 1-2015 - 12-2017	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 Knappschafts 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							
			Ardey-pharm; 2015; persönlich - Thema: Integrative Therapie des Pankreas-Ca; Celgene GmbH; 5-2017; persönlich-Phytotherapie bei Husten; Dr. Wilmar Schwabe Arzneimittel; 9-2017; persönlich	- 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, Kaffeekohle und Kamillenblütenextrakt im Vergleich zum Goldstandard Mesalazin auf den Verlauf von kurzkettigen Fettsäuren in Remission und akutem Schub; Karl und Ver-		Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Sprecher der AG Psychosomatik in der Gastroenterologie der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie; 9-2017 - 12-2017- DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR NEUROGASTROENTEROLOGIE UND MOTILITÄT; 1-2015 - 12-2017							

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
				nica Cars- tens-Stif- tung; 1-2016 - 12-2017; institutionell - Thema: TSST bei Colitis ulce- rosa; Raßfeld-Stif- tung; 2016; institutionell- Thema: Le- bensstil bei Colitis ulce- rosa; Dr. Heinz Horst Deichmann Stiftung; 2015; insti- tutionell - Thema: Phytothera- pie Colitis ulcerosa; Steigerwald Arzneimittel- werke GmbH ; 2015; insti- tutionell- hema: Leci- thin Colitis ulcerosa; Falk Foun- dation; 01/2015- 12/2017; in- stitutionell - Thema: fä- kale Biomar- ker; Tech- Lab;									

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
				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- Thema: DPP-4 Inhibitoren; MSD; 10/2016; persönlich - Thema: SGLT2-Inhibitoren ; Boehringer Ingelheim; seit 01/2016; persönlich - Thema: NMH; Aspan;	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 Gesellschaft- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	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							
			10/2016; persönlich- Thema: NOAK; Pfi- zer; 01/2016; persönlich- Thema: PGE1; Phar- more; 06/2017; persönlich										
Layer, Prof. Dr. med Peter													
Lehmann, Prof. Dr. med. Hel- mar C.	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie (Arzneimit- tel): - Celgene; 01/2014- 09/2017; persönlich - Novartis; 01/2014- 09/2017; persönlich - CSL Beh- ring; 01/2017- 09/2017; persönlich	Themenbe- zug zur Leitlinie (Arzneimit- tel): - Celgene; 01/2014- 09/2017; persönlich - Teva; 01/2014- 09/2017; persönlich- Grifols; 01/2014- 09/2017; persönlich - CSL Beh- ring; 01/2016- 09/2017; persönlich	keine	keine	Kein The- menbezug zur Leitli- nie: - GBS Initia- tive (Selbst- hilfegruppe); 01/2014- 09/2017	keine	keine	keine	keine	keine	Uniklinik Köl	
Lehrke, Prof. Dr. med. Mi- chael	Themenbe- zug zur Leitlinie	Themenbe- zug zur Leitlinie	Themenbe- zug zur Leitlinie	Themenbe- zug zur Leitlinie (Wirkung)	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Deutsche	Glukoseme- tabolismus, kardialer	Interventio- nelle Kardio- logie, Lipi- dambulanz,	Sprecher der Arbeits- gruppe Herz	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								
	(Metabolismus): - Sanofi (Adv. Board); 01.2014-; persönlich - Amgen (Adv. Board); 01.2014-; persönlich	(Metabolismus): - MSD (Adv. Board); 01.2014-; persönlich - Astra-Zeneca (Adv. Board); 01.2014-; persönlich - Boehringer Ingelheim (Adv. Board); 01.2014-; persönlich - Novo Nordisc (Adv. Board); 01.2014-; persönlich - Aventis; 01.2014-; persönlich - Bayer; 01.2014-; persönlich	(Metabolismus): - MSD; 01.2014-; persönlich - Astra-Zeneca; 01.2014-; persönlich - Boehringer Ingelheim; 01.2014-; persönlich - Novo Nordisc; 01.2014-; persönlich - Amgen; 01.2014-; persönlich - Sanofi; 01.2014-; persönlich - Bayer; 01.2014-; persönlich	von SGLT2 Inhibitoren): - Boehringer Ingelheim; 01.2014-; IIT-institutionell		Gesellschaft für Kardiologie (DGK) Sprecher der AG Herz und Diabetes-European Society of Cardiology (ESC) - Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) - Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung (DGAF) - Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) - Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGF	Metabolismus, Herzfunktion, Inflammation	Kardio-MRT	und Diabetes der DGK mit Organisation von Fortbildungen					
Lemmen, PD Dr. med. Klaus Dieter	keine	Themenbezug zur Leitlinie (Therapie DMÖ): - Allergan; 05/2017;	Themenbezug zur Leitlinie (Therapie DMÖ): - Novartis; 01/2016-	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft;	Themenbezug zur Leitlinie: - diabetische Retinopathie; 01/2016-	Konservative Retinologie	keine	keine	keine	Augenarztpraxis Dr. Lemmen und Vahdat; Praxis-Inhaber		

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
		persönlich	06/2017; persönlich - Bayer; 01/2016- 12/2017; persönlich			01/2016- 12/2017 - Retinologi- sche Gesell- schaft - Berufsver- band Augen- ärzte in Deutschland	12/2017							
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	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; persönlich	Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Epionics GmbH; 11/2014-12/2015; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie: - Astra-Zeneca; 09/2015, 10/2015; persönlich - TAD	Themenbezug zur Leitlinie: - BMBF - Bundesministerium für Bildung und Forschung/Deutscher	keine	- Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.; gesamter Zeitraum; Mitglied International Association for the Study	CRPS, Neuropathischer Schmerz, Opioide; gesamter Zeitraum	- CRPS; gesamter Zeitraum - Neuropathischer Schmerz; gesamter Zeitraum	Ärztekammer Westfalen Lippe; Akademie für medizinische Fortbildung der ÄKWL und	keine	keine	Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil gGmbH; Leitender	BG Klinikum Duisburg gGmbH (2010-2015); Chefarzt der Klinik für Schmerzmedizin

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
	- Astra-Zeneca; 10/2015-09/2016; persönlich - Grüenthal; 07/2016, 07/2014, 2017; persönlich - Pfizer Pharma; 02/2015, 11/2015; persönlich - Klinikum Dortmund; 05/2015-12/2015; persönlich - Mundipharma; 02/2014-12/2014; 02/2014; persönlich - MSD GmbH; 01/2014; persönlich	- Astellas Pharma; 03/2015; persönlich - Astra-Zeneca; 11/2014; persönlich	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 - Grüenthal GmbH; 09/2015, 11/2014; persönlich - Mundipharma GmbH; 01/2016; persönlich - INDIVIOR Deutschland GmbH; 10/2016; persönlich - Anästhesie am Kleinspital; 09/2014; persönlich - PCM Healthcare; 09/2014; persönlich Kein Themenbezug	Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz; 08/2016, institutionell - Mundipharma 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; 04/2015; institutionell - Medizinische Fakultät		of Pain (IASP); gesamter Zeitraum; Mitglied		- Chronischer Schmerz; gesamter Zeitraum	KVWL; Repetitorium „Spezielle Schmerztherapie“; gesamter Zeitraum				Arzt der Abteilung für Schmerzmedizin	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
			<p>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 - Suva Versicherungsmedizin; persönlich - BoVita Bochum; 08/2014;</p>	<p>tät Mannheim; 07/2013-08/2015; institutionell - Astellas GmbH; 01/2014; institutionell - StatConsult/Grünenthal GmbH; 05/2013-04/2015; institutionell</p>										

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			persönlich - Sertüner Gesell- schaft; jähr- lich; persön- lich										
Maier-Has- selmann, Prof. Dr. med. An- dreas	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
Marx, Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Amgen; 2015-2016; institutionell - Astra Zeneca;	Themenbezug zur Leitlinie: - Amgen; 2014; persönlich - Amgen; 2015-2016;	Themenbezug zur Leitlinie: - Boehringer Ingelheim; 2014-2017; institutionell - DFG;	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Gesellschaft für Atheroskleroseforschung;	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - kardiologische Patientenversorgung; 2014-2017	Themenbezug zur Leitlinie: - Fortbildungen der Medizinischen Klinik 1/Uni-	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								
		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	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; 2016 institutionell - MSD; 2014; persönlich - MSD; 2015-2017; institutionell - Novo Nordisk; 2014;	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			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							versitätsklinikum Aachen; z.T. Herz und Diabetes; 2014-2017

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			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 kein Themenbezug zur Leitlinie: - Hausärzteverbund	Themenbezug zur Leitlinie: - Diabetes mellitus Typ 2, Schulung - hausärztliche Versorgung von Patienten mit Diabetes Typ 2	Themenbezug zur Leitlinie: - Hausärztliche Gemeinschaftspraxis; seit Januar 2010	keine	keine	keine	selbstständige hausärztliche Gemeinschaftspraxis; Hausarzt, Praxispartner	
Meier, Angelika (bis 06/2020, Stand 06/2019)	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie (Typ-2-Diabetes):	keine	Novo Nordisk; Aktie; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie: - DDG; as-	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Patientenschulungen	Themenbezug zur Leitlinie: - Diabetesberater DDG	keine	keine	Elisabeth-Krankenhaus Essen; Diabetesberaterin	keine

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			- Vortrag für Sanofi; Juli 2017; Honorar; persönlich			soziierte Mitgliedschaft; ca. 30 Jahre - VDBV; assoziierte Mitgliedschaft; ca. 30 Jahre		und Beratung, Stoffwechseleinstellungen; 01.04.1989	in Rheine; Dozententätigkeit; 1.10.1996 - Ltd. Diabetesberaterin DDG am Elisabeth-Krankenhaus Essen; seit 2001				
Merker, Dr. Ludwig	Themenbezug zur Leitlinie (Arzneimittel): - Bayer; seit 01/18; Honorar, geldwerte Vorteile; persönlich - Boehringer Ingelheim; seit 01/2014; Honorar, geldwerte Vorteile; persönlich/institutionell - Amtsgerichte/Landgerichte/Sozialgerichte; lfd; Gerichtsgutachten; Honorar; persönlich - KBV;	Themenbezug zur Leitlinie (Arzneimittel und Technologie): - Boehringer Ingelheim; seit 01/14; Honorar/ geldwerte Vorteile; persönlich/institutionell - MSD; seit 01/14; Honorar/ geldwerte Vorteile; persönlich/institutionell - Novo Nordisk Pharma; seit 01/14; Honorar/ geldwerte Vorteile; per-	Themenbezug zur Leitlinie (Arzneimittel und Technologie): - Astra-Zeneca; 01/14-12/16; Honorar/geldwerte Vorteile; persönlich/institutionell - MSD; seit 01/14; Honorar/ geldwerte Vorteile; persönlich/institutionell - Omnia-Med; 2016; Honorar/ geldwerte Vorteile; - Medical Tribune;	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/Übersichtsarbeiten zu diabetischer Nephrotherapie; seit 01/14	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							
	2015-2016; Koordinierungsrichtlinien; Honorar; persönlich	sönlich/institutionell - Sevier; 2016+2017; Honorar/geldwerte Vorteile; persönlich/institutionell	2015; Honorar/ geldwerte Vorteile; - Praxisnetz Dormagen; seit 01/14; Honorar/ geldwerte Vorteile; - Disetronic; 2016; Honorar/ geldwerte Vorteile										
Mertens, Prof. Dr. med. Peter Rene	Themenbezug zur Leitlinie: - DFG- Rentenversicherungsträger	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Diab. Fortbildung Krankenhaus Schönebeck Vortrag "Diab. Nephropathie"; Nova Nordisk GmbH; 30.03.2015; persönlich - Thema: Kongress für Gesundheitsnetzer Berlin "Die intelligente Schuhsohle"; Berlin-Chemie AG;	Themenbezug zur Leitlinie: - STOP-IgAN Study; Supportive versus immunosuppressive therapy for the treatment of progressive IgA nephropathy - Renale Sympathektomie Safety and effectiveness of renal sympathetic denervation by percutaneous CT-guided etha-	teilweise Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Organisation Medizintechnik, Entwicklung Medizintechnik für diabetisches Fußsyndrom; Medixmind; seit 2014; Mitgesellschafter (Anteilseigner) - Thema: Medizintechnik; Intelligente Einlegesohle; Fußinspektor;	Dgfn (Deutsche Gesellschaft für Nephrologie); ERA-EDTA (Europäische Gesellschaft für Dialyse und Transplantation); ASN (Amerikanische Gesellschaft für Nephrologie)	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: - medixmind- Igak System Magdeburg	keine	Otto-von-Guericke Universität Magdeburg; Direktor; Als Selbstständiger für das KfH Magdeburg tätig als Leiter des Dialyse zentrums Magdeburg	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			29.04.2015; persönlich - Thema: Vortrag in Weimar "Re- noprotektion bei älteren Men- schen..."; BDI e.V.; 26.06.2015; persönlich - Thema: Nephrologi- sches Kollo- quium Hann Münden Vortrag "Entwicklung diab. Ne- phropathie"; Fresenius Medical Care; 14.02.2015; persönlich - Thema: Vortrag in Köthen "Dia- betsische Ne- phropatie..."; Novo Nor- disk GmbH; 18.02.2015; - Thema: Vortrag in Magdeburg "nieren- schwäche - wie die inter- nist. Sicht..."; Urol.-Onkol.	nol injec- tion.- Nefecon IgAN Study; A multicen- tre, interven- tional treat- ment, ran- domised, double- blind, single group as- signment, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of two different doses of Nefecon® in primary IgA Nephropa- thy patients at risk of de- veloping end-stage renal dis- ease.- HCO- Pilot-Study (AsahiKASE I); Perfor- mance char- acteristics of the APS- 21EH dia- lyzer for free light chain removal by extended hemodialy- sis in cast	3 Patentan- meldungen seit 2011; Patentan- melder- Ver- fahren zur Bestimmung entzündli- cher Vor- gänge an- hand des sekretierten Proteins YB-1 und Fragmente dieses Pro- teins - Schutzein- richtung für den diabeti- schen Fuß - Einrichtung zur Diag- nostik von Durchblu- tungsstörun- gen und sich ausbil- dender Ent- zündung bei Füßen von Patienten mit Diabe- tesGe- brauchs- muster und Patentan- meldung - Prognosis of adverse out- comes by determina-								

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			<p>Arbeitskreis S-A; 08.10.2014; Thema: Vortrag in Berlin "Metformin bei CKD3?"; Berliner Dialyse-Seminar UG; 05.12.2014; persönlich - Thema: Krankenhaus Burg "Ist eine neue Therapie am Diabeteshorizont"; Sanofi-Aventis; 16.10.2013; persönlich - 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-</p>	<p>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 (Dapagliflozin)</p> <p>kein Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: IgA Nephropathie Budesonid; NEFECON; 2012-2015- Thema: Plasmozytom; Studien zur Großporigen HCO-Membran Apherese</p>	<p>tion of midkine levels after cardiovascular stress kein Themenbezug zur Leitlinie: - 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							
			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 und Spät-komplikationen“; 25.02.2017; persönlich; - Städt. Klinikum Dresden; „Nephrologische Konsequenzen der Nierenchirurgie“; 25.03.2017; persönlich; - Boehringer Ingelheim Pharma; „Ein Antidiabetikum mit besonderem	(ausführliche Liste kann eingesehen werden)									

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			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; kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Thema: Qualitätszir- kelinnere Medizin Vor- trag "Antiko- agulation imDialog"; Bristol- Myers Squibb GmbH; 24.02.2016; persönlich - Thema: Rheuma im Dialog in Potsdam Vortrag; Bristol-										

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			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 Hochdrucktage, Vortrag über - depression; Uni Düsseldorf; 25.10.2014; - Thema: Nephrologisches Jahresgespräch/Vortrag "Depression bei Dialysepatienten"; Düsseldorf - Thema: Vortrag "Vitamin D - Fakt versus Fiktion"; GynaecologicumHamburg;										

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			23.02.2013; persönlich - Thema: In- terne Fortbil- dung Gastro./Vor- trag "Was tun bei Hy- per- und Hy- ponatriä- mie"; Klini- kum Magde- burg; 10.04.2013; persönlich - Thema: Vortrag "Kontrast- mittelne- phropatie"; Dt. Akade- mie für Mikrothera- pie, Zentrum für Radiolo- gie; persön- lich - Thema: Ar- beitskreis in Magdeburg; UCB Pharma HmbH; 04.12.2013; persönlich - Thema: Vorsitz im 13. Seminar in Berlin; A- pherese Forschungs- institut Köln; 06.12.2013;										

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			persönlich										
Morbach, Dr. Stephan	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Reapplix ApS; seit 2015; Wundtherapie; Honorar; Spende an D-FOOT - URGO; seit 05/2015; Wundtherapie; Honorar; persönlich - Novo Nordisk; seit 2007; Diabetestherapie; Honorar; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie: - PGC-DF Werl; 01/16; DFS; Honorar; persönlich - DDG-Kongress; 05/16; DFS; - 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	Themenbezug zur Leitlinie: - DDG-Kongress; 05/17; DFS - PGC-DF Werl; 01/18; DFS; Honorar; persönlich - AG-Fuß Eisenach; 05/18; DFS	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Honorary life long Member und DFSG-Fellowship; seit 06/18 - D-FOOT International (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	Themenbezug zur Leitlinie: - Gastwissenschaftler am Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie, Centre for Health and Society, Heinrich Heine-Universität Düsseldorf; seit 01/13	keine	keine	keine	nein	Marienkranke Krankenhaus Soest gem-GmbH; Chefarzt Abteilung Diabetologie/Angiologie	keine
Müller, PD Dr. rer. nat. Nicole	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Epidemiologie, Diagnostik, EBM, Schulung;	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Integriertes PDM bei DM2; Roche Diagnostics GmbH;	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Diabetesgesellschaft; Mitglied; seit ca. 2006	Themenbezug zur Leitlinie: - Versorgungsforschung in der Diabetologie; seit 2006	Themenbezug zur Leitlinie: - vorwiegend wissenschaftliche Tätigkeit im Bereich	Themenbezug zur Leitlinie: - Fachliche Leitung von Weiterbildungskursen zur Dia-	keine	keine	Universitätsklinikum Jena; Klinik für Innere Medizin III; FB Endokrinologie/Stoff-	keine

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			<p>Diabeteszentrum Thüringen e.V.; seit 2006; Honorar; persönlich</p> <p>- Thema: Ernährungsmedizin; Landesärztekammer Thüringen; 2016-2019; Honorar; persönlich</p> <p>- Thema: Schulungsprogramm DiaLife; VDBD; 2018; Honorar; persönlich</p>	<p>2017; Drittmittel; institutionell</p> <p>Kein Themenbezug zur Leitlinie:</p> <p>- Thema: Prävalenz von Antikörpern; Fresenius Medical Care; 2017-2018; Drittmittel; institutionell</p> <p>- Thema: Phase-III-Studie, Finerenone; Bayer Vital GmbH; 12.06.2017-31.12.2020; Drittmittel; institutionell</p>		<p>- Europäische Diabetes Gesellschaft; Mitglied; seit ca. 2006</p> <p>- Diabeteszentrum Thüringen e.V.; Mitglied; seit ca. 2004</p> <p>Themenbezug zur Leitlinie (bedingt):</p> <p>- Deutsche Gesellschaft für Versorgungsforschung; Mitglied; seit 09/2019</p> <p>- Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin; Mitglied; seit ca. 2007</p>	<p>- Inzidenz schwerer Hypoglykämien in Deutschland; seit 2015</p> <p>- Übertherapie; seit 2016</p>	der Diabetologie; 2017-2019	<p>betesberaterin im Auftrag der DDG; seit 2006</p> <p>- Lehre im Rahmen der universitären Tätigkeit; seit 2009</p>			<p>wechselerkrankungen; wissenschaftliche Mitarbeiterin</p>	
Müller , Prof. Dr. med. Ulrich A.	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Patientennformation Diabetes; BARMER; 2015; persönlich - Thema:	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - AMEDES; Metabolisches Syndrom Entität oder Risikobündel mit umstrittenen Definitionen;	Fresenius Medical Care; Prävalenz agonistische Auto-AK gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren bei Di-	keine	Diabeteszentrum Thüringen e. V.; Vorsitzender; 1995 bis jetzt- AkdÄ, Mitglied; 2012 bis jetzt - Deutsche	keine	keine	keine	keine	keine	keine	bis 12/2019 Leiter des Funktionsbereiches Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Klinik für Innere Medizin III,

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
	Therapieempfehlung Diabetes; TechnikerKrankenkasse; 2015; persönlich-ATI Arzneimittelinformationsdienst Berlin; 2015; persönlich - Thema: Arzneimittelbewertung; IQWiG; 2014; persönlich- KV Westfalen Lippe; Vortrag Polypharmakotherapie, 2014; persönlich- Profil Forschungsinstitut; 2013; Gutachten Therapieziele Diabetes; persönlich - Stiftung Warentest; Arzneimittelbewertung; 2013 bis jetzt; persönlich- Arzneimittelinformationsdienst Ber-		20.09.2016; persönlich - Conventus GmbH Kongressmanagement; evidenzbasierte Diabetologie; Programmgestaltung, Leitung Weiterbildung; 2013-2014; Honorar persönlich; - Diabeteszentrum Thüringen e.V.; Diabeteschulung; Unterricht Weiterbildung Diabetesberater/Diabetesassistenten/ Wundassistenten; 2013- heute; persönlich; - Deutsche Diabetesgesellschaft; Qualitätssicherung Diabetologie; Weiterbildung Diabetologen; 2013- heute; persönlich; - Akademie	abetes mellitus Typ2; 2016-2017; institutionell - Haemopharm; Blutzuckermessung; 2014; institutionell - Pfizer Pharma; Akromegalie; 2013; institutionell - VDBD; Entwicklung Schulungsprogramm für Angehörige von Diabetepatienten; institutionell - Diabeteszentrum Thüringen e.V.; Evaluation ISDM Schulung; 2015; institutionell - NOVO Nordisk; Klinische Diabetologie-Kurs; 2013; institutionell - Abbott; Klinische Diabetologie-Kurs; 2013; institutionell			Diabetesgesellschaft; Mitglied; 1990 bis jetzt - Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin; Mitglied; 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						Universitätsklinikum Jena 1/2020 bis 8/2020 Praxis für Endokrinologie und Diabetologie, Zentrum für ambulante 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								
	lin; Therapieempfehlung Diabetes; 2014; persönlich - Bundesärztekammer; 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;		für ärztliche Fortbildung der LÄK Thüringen; strukturierte Diabetestherapie; Weiterbildung Hausärzte; 2013-heute; Honorar persönlich - Deutscher Ärzteverlag; Diabetes-schulung; Patientenschulungsprogramm; 2013; persönlich - Arbeitskreis Arbeitsschutz Duisburg; Polypharmakotherapie; Weiterbildung; 2014; persönlich	- European Association for the Study of Diabetes; Klinische Diabetologie-Kurs; 2013; institutionell - European Association for the Study of Diabetes; Klinische Diabetologie-Kurs; 2014; institutionell										

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
	2013-heute; persönlich												
Nothacker, Dr. Monika, MPH	<p>Kein Themenbezug zur Leitlinie (Medizinisch Fachliche Beratung Frühe Nutzenbewertung Oliparib): - IQWiG; August – Oktober 2018; Honorar; persönlich</p> <p>Kein Themenbezug zur Leitlinie (Methodische Beratung planungsrelevante Indikatoren): - IQTIG; Januar-Juni 2016; Honorar; persönlich</p>	Keine	<p>kein Themenbezug 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</p>	<p>kein Themenbezug 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>	Keine	<p>kein Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin: Sprecherin Fachbereich Leitlinien; 2014-2018 - Deutsche Krebsgesellschaft: einfache Mitgliedschaft; Gesamter Zeitraum</p>	<p>kein Themenbezug zur Leitlinie: - Publikationen zu Leitlinien und zu Gemeinsam Klug Entscheiden mit Schwerpunkt Methodik; Gesamter Zeitraum</p>	Keine	<p>kein Themenbezug zur Leitlinie: - Jährliche Seminare für Leitlinienentwickler und Leitlinienberater im Rahmen des Curriculums Leitlinienberater der AWMF; 2016-2019</p>	keine	keine	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF); Wiss. Mitarbeiterin, Stellvertr. Leitlinien des AMWF-Instituts für Medizinisches Wissensmanagement	s.o.

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			Entscheiden): - Vortrag 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 Schwabach; 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	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							
						2000 bis heute							
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	Mein Vater ist 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: - Hausärzterverband 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 Patientenbrochüren 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 - KV-BB;	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Bundesverband des Deutschen Verbandes für Podologie Beisitzerin; seit 01.07.2017 - 2. Vorsitzende im	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 Berlin Bran-	keine	keine	D&B Dienstleistung 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							
			<p>11.2015; persönlich - KV-BB; 11.2016; persönlich - KV-BB; 05.2017; persönlich - Wannsee Schulung; 02.2016; persönlich</p> <p>Themenbezug zur Leitlinie (Verlauf DFS): - Mecklenburg-Vorpommern; 04.2016; persönlich</p>			<p>Deutschen Verband für Podologie Berlin Brandenburg; seit 01.04.2016 - Mitglied in der Fuß-AG DDG; seit 01.01.2007</p>			<p>denburg Podologie-schule Berlin D&B Ausbildung; 01.05.2011 bis 01.04.2016</p>				
Rubin, Prof. Dr. med. Diana	keine	keine	<p>kein Themenbezug zur Leitlinie: - Novo Nordisc Pharma GmbH; 03/2016; Honorar; persönlich</p>	keine	keine	<p>Themenbezug zur Leitlinie: - DGEM; Vorsitzende Ausschuss Praxis und Fortbildung; seit 06/14 - DDG; Mitglied im Ausschuss für Ernährung; seit 04/11</p>	<p>kein Themenbezug zur Leitlinie: - Nutrigenetik, Ernährung</p>	Gastroenterologie und Diabetologie	<p>kein Themenbezug zur Leitlinie: - Inhaltliche Konzeption der DGEM, seit 2013 - Mitglied des Wissenschaftlichen Kongresskomitees der DGEM, seit 2017 - Mitglied des Wissenschaftlichen</p>	keine	keine	<p>Vivantes Humboldt Klinikum Berlin; Oberärztin</p>	<p>2.2013-12.2014; Evangelisches Geriatriezentrum Berlin; Oberärztin</p>

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
									Kongresskomitees der DGEM und der DGIM, seit 2018				
Rueb, Monika	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 Gefäßchirurgie; Leiter der Kommission Diabetischer Fuß; European society of Vascular surgery ESVS; Deutsche Diabetes Gesellschaft; Mitglied der AG Fuß; Deutsche CHIVA-Gesellschaft; Deutsche Gesellschaft für Chirurgie	Diabetisches Fußsyndrom, PAVK-Leitlinien	Chefarzt Gefäßchirurgie, Schwerpunkt arterielle Revaskularisation von Menschen mit Diabetes, Aortenaneurysma Chirurgie, Carotis-Chirurgie	keine	keine	keine	Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Pauli-Egeii-Str. 33, 67346 Speyer; Chefarzt	keine
Rüter, Dr. med. Ger- not	keine	keine	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie:	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie:	Themenbe- zug zur Leitlinie:	keine	keine	keine	keine	niedergelasener Arzt für Allgemeinmedizin	keine

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
				Entschädigung für Studienteilnahme 01Gx0746 + Nachfolge; BMBF; 01.02.2008-31.07.2017; Nutzen eines supportiven telefonbasierten Counseling-systems bei der hausärztlichen Betreuung von chronisch Kranken am Beispiel von Pat. mit Typ 2 Diabetes + Follow ups dazu; Entschädigung als Studienarzt; persönlich		DEGAM-Mitglied; ca. 1985 bis heute	Themen eines hausärztlichen QE, Moderator u.a. Versorgung von Patienten mit Typ-2-Diabetes; psychosoziale Aspekte dieser Versorgung.						in ÜBAG bis 12/2019, 01/2020 bis 06/2020 selbstständig in Einzelpraxis, ab 07/2020 Altersrente
Sahin, Ümit	keine	keine	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - Deutsche Diabetes Hilfe - Menschen mit Diabetes e.V.; Mitglied; seit 11/2017	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Der Rixdorfer - Ümit Sahin Elektrohaushaltsgeräte Service & Handel: Eigentümer

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
						Kein Themenbezug zur Leitlinie: - Patientenvertretung für Menschen mit Diabetes - Hilfe und Informationen für Selbsthilfegruppen - Projekte und Betreuung (Freizeiten, Fortbildungen)							
Schaefer, Corinna M.A.	keine	keine	keine	keine	keine	kein Themenbezug zur Leitlinie: - DNEbM; Fachbereiche Leitlinien und Patientinformation	keine	keine	keine	keine	keine	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; Stv. Leitung; Abteilungsleitung EbM/Leitlinien und Patientinformation	
Schmidt, Martina	keine	keine	keine	keine	keine	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Deutscher Verband für Podologie (ZFD) e.V.;	keine	keine	keine	keine	keine	Fachpraxis Susanne Kraft, 36396 Steinau; Podologin	selbständige Praxisinhaberin; bis 09/18

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
						1. Vorsit- zende Lan- desverband Hessen-Thü- ringen; seit 03/11 sowie Beisitzerin Podo Deutsch- land; seit 03/17							
Schöbel, Dr. med. Christoph	keine	keine	Kein The- menbezug zur Leitli- nie: - ResMed; 01/2013- 12/2017; Vortragsho- norar/ Schu- lung; per- sönlich - PhilipsRe- spironics; einmalig 2015; Vor- tragshonorar / Schulung; persönlich - Berlin Chemie; ein- malig 2017; Vortragsho- norar / Schulung; persönlich - Norvartis; einmalig 2017; Vor- tragshonorar / Schulung; persönlich	Kein The- menbezug zur Leitli- nie: - ResMed; ab 01/2018M; Klinische Studie; insti- tutionell	keine	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Dt. Gesell- schaft für Kardiologie, aktives Mit- glied in AG 35 „Kardi- ovaskuläre Erkrankun- gen und schlafbezo- gene Atmungsstö- rungen“; 01/2014 bis aktuell - Dt. Gesell- schaft für Schlaffor- schung und Schlafmedi- zin, stellv. AG-Spre- cher „Kreis- lauf und Schlaf“; 12/2016 bis aktuell	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Kardiovas- kuläre Er- krankungen und schlaf- bezogene Atmungsstö- rungen; 2009 bis ak- tuell - Publika- tion: Schoe- bel C et al, Diabetes und Schlafap- noe, Der Di- abetologe 01/2018, Springer Medizin; 12/2017	Themenbe- zug zur Leitlinie: - Interdiszip- linäre Schlafmedi- zin; 2009 bis aktuell Kein The- menbezug zur Leitli- nie: - Innere Me- dizin mit kli- nischem Schwer- punkt Kardi- ologie; 2011 bis aktuell	keine	keine	keine	Charité – Universitäts- medizin Ber- lin CharitéCent- rum 11, Campus Charité Mitte Med. Klinik m.S. Kardi- ologie und Angiologie; Facharzt	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
						kein Themenbezug zur Leitlinie: - Dt. Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Mitglied; 2010 bis aktuell - Dt. Gesellschaft für Innere Medizin, Mitglied; 2011 bis aktuell							
Schöning, Doris	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Auditortätigkeit zur Zertifizierung, kein Bezug; Diabetes Qualitätsmanagement GmbH (DQM); seit 2012 bis jetzt; persönlich - Thema: Begutachtung von Bachelorarbeiten; Hochschule Rheine;	Themenbezug zur Leitlinie: - Thema: Aktualisierung Expertenstandard Wunden; Deutschen Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege (DNQP); 2014-2015; institutionell - Thema: Entwicklung Schulungsprogramm für Angehörige; VDBD;	kein Themenbezug zur Leitlinie: - Caritas Borken, Pflegepersonal; 1 - 2 mal pro Jahr; institutionell - Hochschule Bielefeld Vorlesung; 1 - 2 mal pro Jahr; persönlich	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - VDBD Verband der Schulungs- und Beratungsberufe Deutschland e.V.; seit 1996 - DDG assoziiertes Mitglied; seit ca. 2000 - Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.; seit 2014 - AG-Fuss	Themenbezug zur Leitlinie: - Diabetes mellitus und Fußkrankheiten im Rahmen der Promotion; seit 2011 - Expertenstandard Pflege von Menschen mit chronischen Wunden, Mitautorin und Mitglied der Expertenarbeitsgruppe, 1. Aktualisierung	Lehre aller Themen in der Diabetologie	Themenbezug zur Leitlinie: - AG Weiterbildungsstätten Diabetesberaterin DDG; seit 2009 - AG Weiterbildungsstätten Diabetesassistentinnen DDG; seit 2009 - Konzipierung neuer Weiterbildungs- und Fortbildungsangebote für Pflegenden; seit 2015	keine	keine	Akademie für Gesundheitsberufe Rheine Frankenburgstrasse 31 48431 Rheine; Referatsleitung Diabetes- und Gesundheitsmanagement	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
	2012 - 2015	2017; persönlich				DDG Mitglied; seit ca. 2000 - AG Diabetes und Geriatrie Mitglied; seit 2017 - AG Diabetes und Migration; seit ca. 2015	2015 beim Deutschen Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege (DNQP).; 2015 - Krankheitserleben bei Diabetischem Fußsyndrom und Ulkuszidiv. Diabetologe 8; 2012- Selbstfürsorge fördern durch partizipative Entscheidungsfindung bei Menschen mit Diabetischem Fußsyndrom. Hallesche Beiträge zu den Gesundheits- und Pflegewissenschaften. 11. Jahrgang Heft 3. ISSN 1610-7268.; 2013						
Schorr, Dr. Susanne	keine	keine	kein Themenbezug	keine	keine	kein Themenbezug	Leitlinien; Arzneimitteltherapie	keine	keine	keine	keine	ÄZQ; Stv. Abteilungsleitung NVL	

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
(augeschieden, bis 31.07.2019, Stand 01/2018)			zur Leitlinie: - KBV Akademie; 2017; persönlich			zur Leitlinie: - DNEbM; seit 2015						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; seit 2010 - Genauigkeitsstudien im Rahmen der Promotion	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 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:	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: - Evidenzbasierte Medizin und Pharmazie (= Schule?); 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							
			- Novartis; 10.17; persönlich - Schwabe; 10.17; persönlich - LAKs/LAVs; 09.15-08.17; persönlich - ÖAK; 17; persönlich - BVKA; 16; persönlich - MSD; 16; persönlich			kein Themenbezug zur Leitlinie: - Vorsitzender der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK); 2009- Mitglied DNEbM, ESC/DGK, DPhG, DGPT, ESCP, ASCPT, ACCPharmacol, ISPE, ISOP, APhA; viele Jahre	Therapie-treue; seit > 10 Jahren-AM-Versorgung; seit > 10 Jahren-AMTS, Pharmakoepidemiologie; seit > 10 Jahren						
Storck, Prof. Dr. med. Martin	Themenbezug zur Leitlinie (Wundauf-lage): - Fa. Flen Pharma; 2014-2016; persönlich kein Themenbezug zur Leitlinie: - Fa. Endo-logix; 2005-	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	Themenbe-zug zur Leitlinie: - Gefäßschi-rurgie, Wundbe-handlung-VIGS - Kon-gress jähr-lich (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 jähr-lich in Ba-den-Baden (allgemeine Fortbildung)	keine	keine		

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
	heute; persönlich												
Suchowersky, Almut (bis 11/2019, Stand 08/2017)	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Deutsche Diabetes Föderation e.V.; Schatzmeisterin	Deutscher Diabetiker Bund Landesverband Niedersachsen e.V.; Landesvorsitzende
Tholen, Reina	keine	keine	keine	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie: - ebm-Netzwerk; seit 2012 (?)	keine	keine	keine	keine	keine	Physio-Deutschland - Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK); Wissenschaftliche Mitarbeiterin	
Uder, Prof. Dr. med. Michael	keine	keine	Themenbezug zur Leitlinie (KM): - Bayer-Schering; 1.1.-31.12.17; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie (Gd-KM): - Bayer-Schering; 1.1.-31.12.17; institutionell	keine	keine	Radiologie, KM, urogenitale Radiologie	Urogenitale Radiologie, interventionelle Radiologie	keine	keine	keine	Universitätsklinikum Erlangen; Institutsdirektor	
Uebel, Dr. med. Til	keine	keine Tätigkeiten bei Unternehmen der Pharmaindustrie - RKI- G-BA-BZGA- Mitglied der Di-	HÄVG, hausärztliche Vertragsgemeinschaft; inwiefern diese gesponsert sind, entzieht sich	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							
		abeteskommission der KVBAWue - 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	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 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										

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
			<p>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 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.</p>										

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Art	Direkt					Indirekt							
Vader, Isabel MPH	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; studentische Mitarbeiterin (drittmittelfinanziert durch BMBF); - 09/2013-09/2014: Evangelisches Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge Berlin; Abteilung für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik; Assistentärztin
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

NR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Art	Direkt					Indirekt								
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; Honorar; persönlich - Pfizer; 01.15-07.18; Pregabalin; Honorar; persönlich	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; 01.16-07.18; Alpha Liponsäuren; Honorar; persönlich	Themenbezug zur Leitlinie: - Wörwag; 01.17-07.18; Benfotamin; Drittmittel; institutionell - 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 Association of Clinical Endocrinologists an American College of Endocrinology Position Statement for Autonomic an Somatic Dysfunction; 12.17 - Leitlinie; Neuropathischer	Diabetische Neuropathie	Diabetologie, Endokrinologie	keine	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							
						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; Drittmittel; 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 DiAl): - 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 und Palliativmedizin	Sana Klinik Bethesda Stuttgart Hohenheimer Starsse 21 70184 Stuttgart; Chefarzt Innere Medizin, Altersmedizin und Diabetologie

Anhang 1.3 Stimmenthaltungen bei der Konsensuskonferenz

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

NVL Typ-2-Diabetes Interessenkonflikte		
Enthaltungen 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		
Nr.	Experten	Fachgesellschaft
1.	Aberle, Prof. Dr. med. Jens	DDG
2.	Bahmann, 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.	DGN
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.	Merkel, Dr. Ludwig	DDG
19.	Mertens, Prof. Dr. med. Peter Rene	DGN
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

© 2019

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-Kurmova, Dr. med. Elena	Dt. 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
27.	Müller, Prof. Dr. med. Ulrich A.	AkdÄ
28.	Petrak, Prof. Dr. rer. soc. Frank	DKPM/DGPM
29.	Pfersich, Tatjana, B.Sc.	VDP

© äzq 2019

NVL Typ-2-Diabetes
Interessenkonflikte



Nr.	Experten	Fachgesellschaft
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.	Suchowersky, 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 Experten ab, ohne sich zu enthalten. In einem zweiten Schritt war geplant, dass die Experten 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 ist.**

Anhang 1.4 Stimmenthaltungen elektronische Abstimmung nach Konsensuskonferenz

Bei der elektronischen Abstimmung nach der Konsensuskonferenz (KK) wurde über Enthaltungen gemäß der auf der Konsensuskonferenz ausgelegten Tabellen über Enthaltungen entschieden. 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 Patienten mit Typ-2-Diabetes bzw. deren Behandelnde?

Population: Patienten mit Typ-2-Diabetes

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

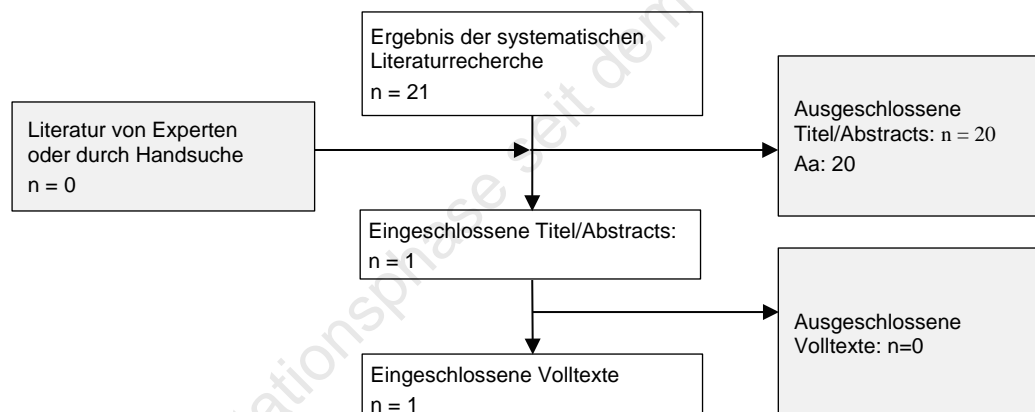
Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	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 wurde aus der NVL Chronische Herzinsuffizienz übernommen [51].

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 recherchiert (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.

Anhang 3.2 Strukturierte Recherche: Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

PICO Fragestellung

Fragestellung: Alle Übersichtsarbeiten (bereits publizierte sowie Protokolle) zum Thema Diabetes mellitus Typ II.

Population: Patienten Diabetes mellitus Typ II

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

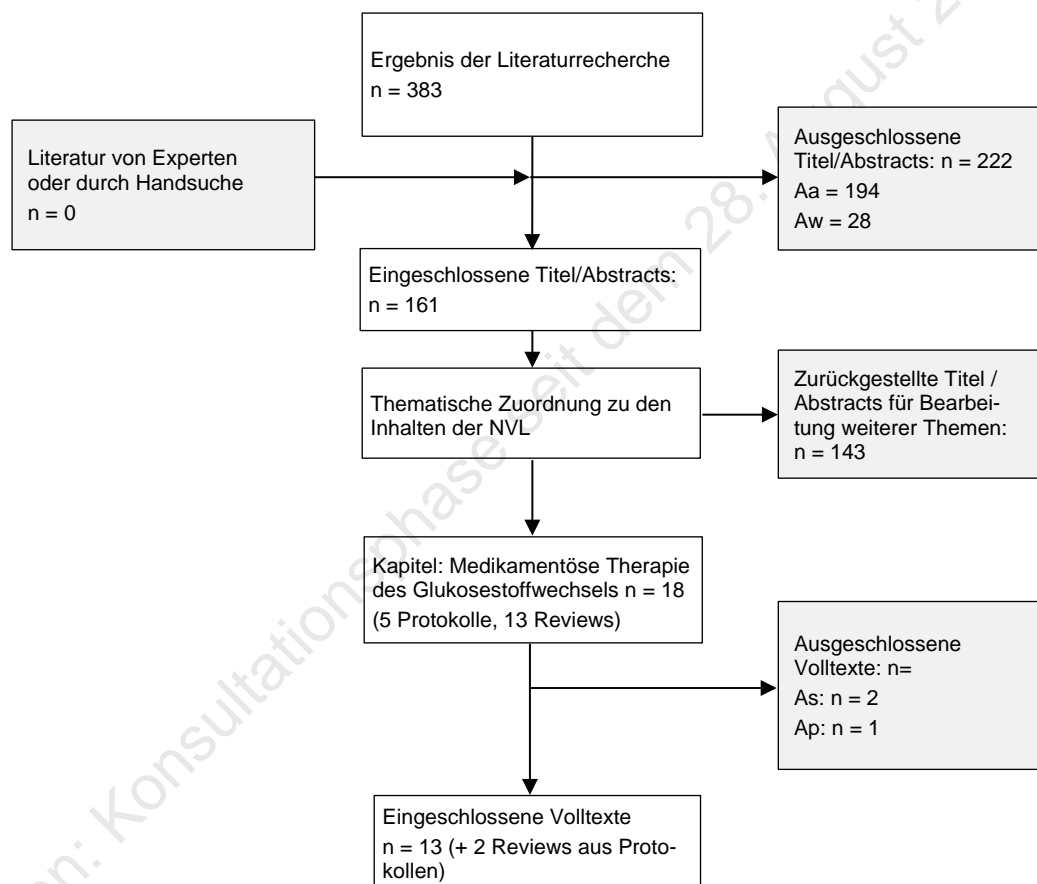
Anzahl der Treffer: 383

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

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
		<ul style="list-style-type: none"> 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 Blutglukosestoffwechsels 	<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 3.3 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

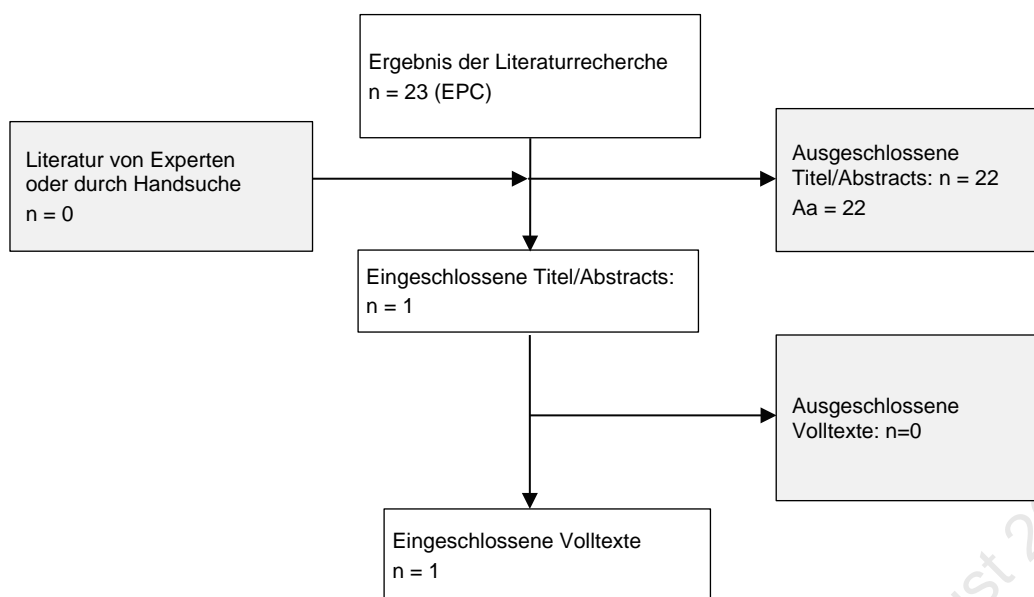
Sprache: deutsch, englisch

Datenbanken der AHRQ (18. Juli 2019)

EPC Evidence-Based Reports

<https://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

<https://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

<https://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 3.4 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

Abgelaufen: Konsultationsphase seit dem 28. August 2020 beendet

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

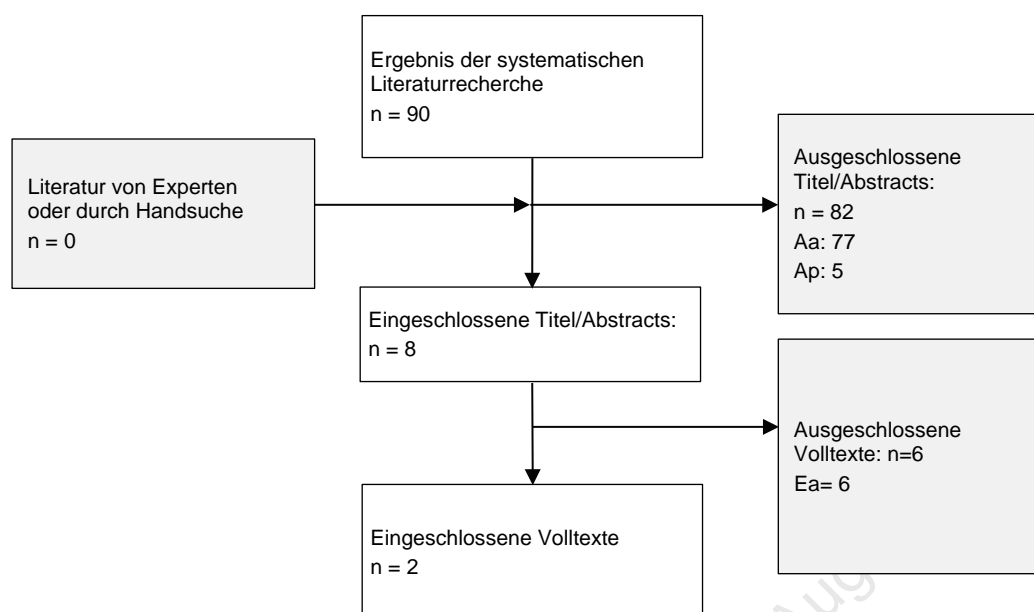
Kriterium	Einschluss	Ausschluss
Population	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	Patienten mit Typ-1-DM, Frauen mit Gestationsdiabetes, Kinder
Intervention / Fragestellung	- Insulin-Monotherapie oder Kombination aus Insulin und anderen Antidiabetika im Vergleich zu anderen Therapieoptionen - Vergleich 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: - Gesamtmortalität, - 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 3.5 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 3.6 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

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#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 sglT-2 OR sglT 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 sglT-2 or sglT 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.

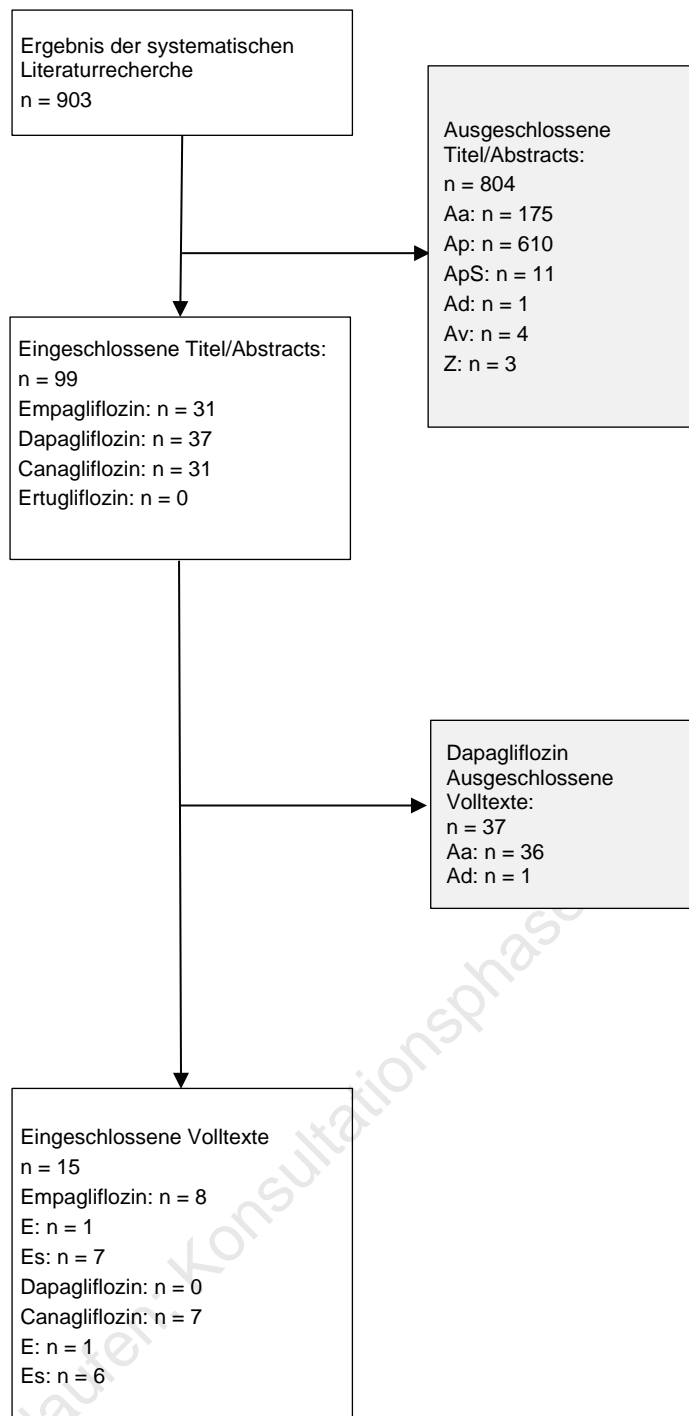
Im Dezember 2019 wurde die Recherche systematisch aktualisiert und geprüft, ob zu den aufgezählten Wirkstoffen weitere Endpunktstudien veröffentlicht wurden. Auch hier wurden die aktualisierten Screeningkriterien angewandt.

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
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"> ◦ intermediate (HbA1c, Gewicht, systolischer Blutdruck, Herzfrequenz) ◦ long-term (Mortalität, makrovaskuläre (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 • SGLT2-Monotherapie • Kombinationstherapie aus SGLT2-Hemmern und anderen oralen Antidiabetika oder Insulin • Endpunkte (analog zu AHRQ): <ul style="list-style-type: none"> ◦ long-term: Mortalität, makrovaskulär (CV- oder cerebrovaskuläre Erkrankungen), mikrovaskulär (Retino, Nephro-, Neuropathie) ◦ Sicherheit • 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/ 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 März 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/ 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 ergeben, die aus EMA-Dokumenten und VT-Screening nicht bekannt waren</p>	entfällt

Abgelaufen: Konsultationsphase se

Flowchart



Anhang 3.7 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

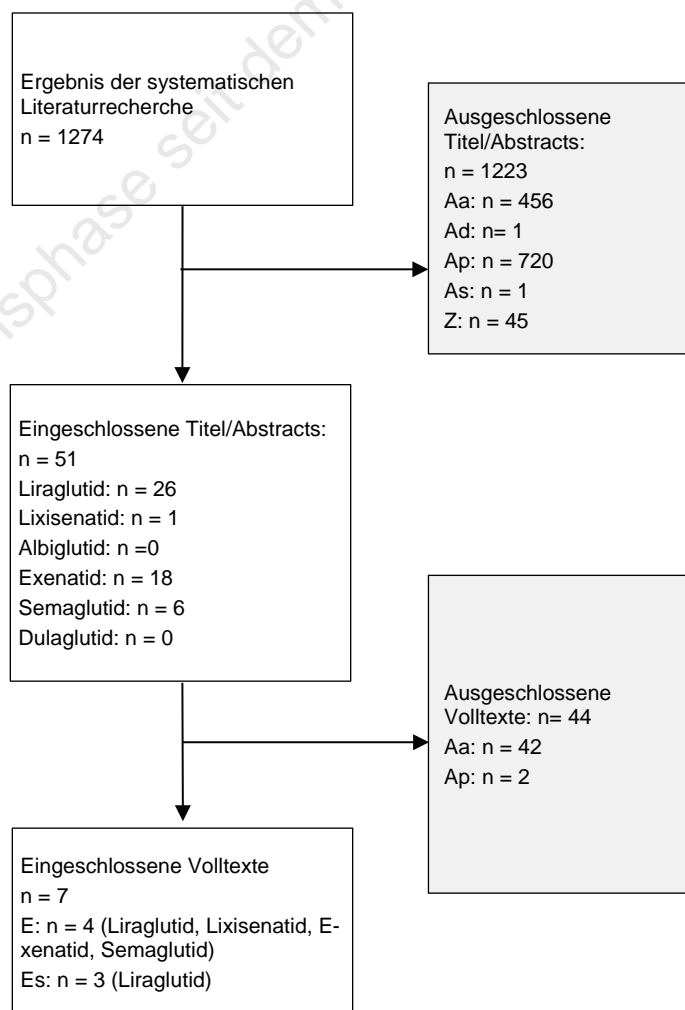
veröffentlicht und sukzessive von der Arbeitsgruppe in die Evidenzsynthese einbezogen. Studien, die ausschließlich intermediäre Endpunkte auswerten, wurden ausgeschlossen. Subgruppenanalysen der Endpunktstudien wurden eingeschlossen und dann im Detail bewertet und extrahiert, wenn sie von der Arbeitsgruppe 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 3.8 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[tj] 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 (Dubleiten): 219

A2 (nicht englisch/deutsch): 9

A3 (Conference Abstract/Poster/Notes): 4

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 705

Überlegungen zur Recherchestrategie:

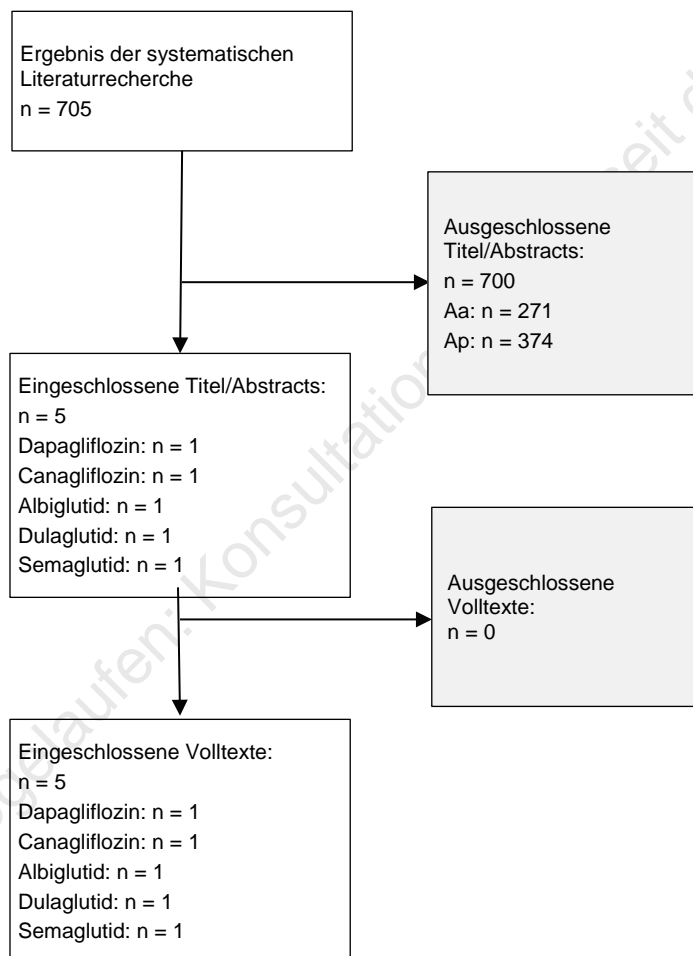
- Da nach RCTs und nicht nach systematischen Übersichtsarbeiten gesucht wurde, ist davon auszugehen, dass der Wirkstoffname im Titel oder Abstract (bei Cochrane auch noch key words) genannt wird.
- Anwendung des RCT-Filters von Cochrane für die PubMed-Recherche (with sensitivity- and precision-maximizing 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"> ◦ 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 ◦ 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 3.9 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

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

Anhang 3.10 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/Arzneittelsicherheit/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, [re-kombinant hergestellt]) zur Injektion. Folgende Handelsformen in Deutschland sind betroffen: Apidra® Patronen, Apidra® Patronen 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/Arzneittelsicherheit/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: <i>Dtsch Arztebl</i> 115 (38), A-1671–2
Bundärztekammer (BÄK). Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Zunahme von Spontanberichten über Metformin-assoziierte Laktatazidosen. <i>Dtsch Arztebl</i> 2013; 110(10):A-464
Bundärztekammer (BÄK). Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Pankreaskarzinome im Zusammenhang mit Exenatid (Byetta®). <i>Dtsch Arztebl</i> 2011; 108(19):A-1080.
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.
Bundesärztekammer (BÄK). Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: UAW-News – International: Frakturrisiko unter Thiazolidindionen (Glitazonen). <i>Dtsch Arztebl</i> 2008; 105(25):A-1412.
Erratum "Aus der UAW-Datenbank" Pankreatitis unter Exenatid, <i>Deutsches Ärzteblatt</i> , Jahrgang 105, Heft 8 vom 22.02.2008, Seite A409
Bundärztekammer (BÄK). Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Pankreatitis unter Exenatid. <i>Dtsch Arztebl</i> 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: VertriebsEinstellung Insuman® 40 I.E./ml Durchstechflaschen (Sanofi vom 26.03.2019)
Insuman® - VertriebsEinstellung 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)
Außertriebnahme 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)
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)

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) .

Anhang 4 Evidenztabellen

Anhang 4.1 Evidenztabellen: 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>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</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. - Wide range of dimensions of satisfaction; (3 used validated, 2 used unvalidated measures of construct).</p> <p>Impact on trust of physician:</p>	<p>AMSTAR-II-Score: critically low</p> <ul style="list-style-type: none"> - Setting, Entscheidungssituation, Intervention unterschiedlich und nicht ausreichend detailliert beschrieben. - Messmethoden (z. B. patient knowledge measures) nicht 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) ab. Originaldaten/Ergebnisse der Studien werden nicht berichtet. - Suchstrategie nicht angegeben. Auf Anfrage beim Autor (09.01.2020) keine Antwort erhalten.

Quelle	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II / Kommentar
	<ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>1 quasi-experimental study: - Corser et al. 2007</p> <p>Prospective cohort studies: - Lee et al. 2010 - Parchmann et al. 2010</p>	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 studies: self-reported measures, 1 used pharmacy records, 1 used both types of measures. <p>Qualität der Evidenz (Quality Score: Scored on a scale from 0-27 using an adapted version of the Downs and Black checklist):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>[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.]</p> <ul style="list-style-type: none"> - We examined time cohort effects by stratifying study outcomes into those reported before or after the year 2010: little evidence of an effect. <p>“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</p> <ul style="list-style-type: none"> - improved decision quality, patient knowledge and patient risk perception. <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: 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). - Coylewright et al 2016 and - Coylewright et al 2017 (nested study) - Hess et al 2016 - Hess et al 2012</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. 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. 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>AMSTAR-II-Score: critically low</p> <p>Bemerkungen - “Due to heterogeneity among included studies, we used a narrative evidence synthesis approach” - “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> <p>- Der Review wurde in der strukturierten Recherche identifiziert.</p>

Quelle	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II / Kommentar
	<ul style="list-style-type: none"> - 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>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</p> <p>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.</p> <p>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>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).</p> <p>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) Attributes of the choice made: Participants` s Knowledge (Score) Mean difference (MD) 13,27% (95% CI 11,32; 15,23); 52 studies; N = 13,316; high-quality evidence, 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 Congruency between informed values and care 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.“ „Studies did</p>

Quelle	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II / Kommentar
		<p>289 von 1000 vs. 595 von 1000, RR 2,06 (95% CI 1,46; 2,91), 10 studies; N = 4626; low-quality evidence</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>not report adverse events associated with the use of decision aids.“</p> <p>Der Review wurde als Literatur aus der NVL chronische Herzinduffizienz 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>.

Du Y, Heidemann C, Schaffrath Rosario A, et al. Changes in diabetes care indicators: Findings from German National Health Interview and Examination Surveys 1997-1999 and 2008-2011. BMJ open diabetes research & care 2015; 3(1):e000135. DOI: 10.1136/bmjdr-2015-000135. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26629347>.

Du Y, Baumert J, Paprott R, et al. Gender differences in cardiovascular risk profiles and diabetes care among adults with type 2 diabetes in Germany. Diabetes Metab 2019; 45(2):204–6. DOI: 10.1016/j.diabet.2018.05.011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29954666>.

Zitat

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.

Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, et al. Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6):786–94. DOI: 10.1007/s00103-012-1656-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703499>.

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>.

Robert Koch-Institut (RKI). Depressive Symptomatik bei Erwachsenen in Deutschland. Journal of health monitoring 2017; 2(3):81–8. DOI: 10.17886/RKI-GBE-2017-058.

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/gpggi2.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>.

Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	Kommentar
Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. Diabetes	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 glycemic control.	Retrospective studies: adherence to OHA therapy ranged from 36 to 93% in patients remaining on treatment for 6–24 months.	- es wurde nach Diabetes allgemein gesucht, nicht nach Typ-2-Diabetes.

Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	Kommentar
Care 2004; 27(5):1218–24. DOI: 10.2337/dia-care.27.5.1218. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111553 .	<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 glycemic 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>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%; $P_{0.05}$). 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>- Review wird nach Petrak et al 2019 zitiert.</p> <p>-> nicht bewertet, da keine Interventionsstudien</p>

Anhang 4.2 Evidenztabellen: „Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels“

Anhang 4.2.1 Strukturierte Recherche: Medikamentöse Therapie des Typ-2-DM (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	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</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 	<p>- no study reported the effect of meglitinides on mortality or morbidity or diabetes related complications (primary outcomes studied);</p> <p>- only some studies reported quality of life assessment, but only for some participants</p> <p>Qualität</p> <p>- allocation concealment: poor reporting,</p>

Referenz	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte mit Datenqualität	Kommentar
2007(2):CD 004654. 27828			repaglinide, 5 nateglinide, 2 meglitinides to one another 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	- serious adverse events and adverse events leading to withdrawal were inconsistently and generally incompletely reported authors conclusion: - 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)	- 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 Syst Rev 2006(4):CD 006060. 27804	2006	8	Suchzeitraum: 08/2013 Population: ≥ 18 years, type 2 diabetes mellitus Interventionen und Vergleiche: min. duration: 24 we -pioglitazone vs placebo; -pioglitazone vs any other oral antidiabetic 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	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). 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/m2. - 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	Qualität - All parallel design. - 6 or 7 of the 22 included studies: a non-inferiority or equivalence design - others: investigated superiority or inferiority of pioglitazone compared to comparator ompounds. - All RCTs of parallel design (6 particularized allocation concealment) - 15 double-blind, 4 open-label, 3 no information on blinding

Referenz	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte mit Datenqualität	Kommentar
Richter B. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007(3):CD006063. 27801	2007	10	<p>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)</p>	<p>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.</p>	<p>Ruhen der Zulassung rosiglitazonhaltiger Arzneimittel: https://www.bfarm.de/DE/Service/FAQ/_functions/Pharmakovigilanz/phvig-rosi/_node.html</p>
van de Laar FA. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005(2):CD003639. Interne ID #19359	2005	10	<p>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</p>	<p>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</p>	<p>- 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</p>
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 Insulintherapie
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 Insulintherapie

Referenz	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte mit Datenqualität	Kommentar
Goudswaard AN. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2004(4):CD003418.					Siehe Evidenztabelle Insulintherapie
Richter B. 'Human' insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2005(1):CD003816.					Siehe Evidenztabelle Insulintherapie
Siebenhofer A. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2006(2):CD003287.					Siehe Evidenztabelle Insulintherapie
Swinnen SG. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2011(7):CD006383.					Siehe Evidenztabelle Insulintherapie
Richter B. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2008(2):CD006739.					Siehe Evidenztabelle DPP-4-Inhibitoren
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.[42]					Siehe Evidenztabelle 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 Evidenztabelle 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	2016	11	Suchzeitraum: 04/2015 (update in Medline: 12/2015) Population: Patienten mit T2D, ≥ 18 Jahre Intervention/Vergleich: siehe Tabelle A (S. 27/1215)	HbA1c: - 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)	Schlüsselfragen 1a und b: - 81 % were < 1 year - 12 % of these trials no industry support, 14 % did not report on this

Zitat	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte	Kommentar
Diabetes: An Update			<p>Studientyp: - Frage 1: RCTs - Fragen 2 und 3: RCTs; nicht-randomisierte experimentelle Studien mit Vergleichsgruppe; qualitativ hochwertige Beobachtungsstudien eingeschlossenen Studien: 219</p> <p>Schlüsselfragen: <u>1. Effektivität hinsichtlich intermediärer Endpunkte</u> (HbA1c, Gewicht, Herzfrequenz, syst. Blutdruck) a. der Monotherapien 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): a. der Monotherapien b. der Metformin basierten Kombinationstherapie</p> <p><u>3. diverse Sicherheitsaspekte</u> a. der Monotherapien b. der Metformin basierten Kombinationstherapie</p> <p><u>4. Unterschiede der Subgruppen</u> (age, sex, ethnicity, BMI)</p>	<p>- Metformin more effective than the DPP-4 inhibitors (reducing HbA1c by about 0.4%) - Two-drug combination with metformin (plus thiazolidinediones, sulfonylureas, 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> <p>Gewicht: - DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists both decreased weight more than thiazolidinediones (between-group differences ranging from -2.3 kg to -3.5 kg). - metformin vs. thiazolidinedione and metformin vs. sulfonylurea: favor metformin by about -2.5 kg (2011 report, high strength of evidence, not updated) - Metformin decreased weight more than DPP-4 inhibitors, - SU caused slightly less weight gain than thiazolidinediones. - 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). - 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. - Metformin + SU: more favorable weight effects than metformin + a pre-mixed or basal insulin (range in mean between-group differences of -0.5 kg to -1.7 kg), moderate strength of evidence. - metformin + the GLP-1 receptor agonists vs. metformin + basal or pre-mixed insulin, and metformin + pre-mixed insulin vs. metformin + basal insulin (jeweils low strength of evidence)</p> <p>systolischer Blutdruck und Herzfrequenz: - SGLT2 inhibitors reduced systolic blood pressure by 3 - 5 mmHg in all comparisons for which there were sufficient numbers of studies. - metformin + GLP-1 receptor agonist: greater reduction in systolic blood pressure (3 mmHg) compared with metformin alone - 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: - 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). - consistent findings from 2 high-quality RCTs (N = 4,664), with a range</p>	<p>- 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 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.</p> <p><u>Schlüsselfragen 2a und 2b:</u> - 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 years 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 months to 5 years, with 12 lasting at least 2 years. - 7 observational studies were designed to evaluate cardiovascular outcomes. Because of low event rates and sample size, the pooled studies for most comparisons on</p>

Zitat	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte	Kommentar
				<p>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> <ul style="list-style-type: none"> - 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) - 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 arms. - 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 + 	<p>these outcomes were underpowered.</p> <p><u>Schlüsselfragen 3a und 3b:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 137 RCTs, 8 observational (mainly retrospective cohort) - Most RCTs lasted a year or less, with only about 5 % lasting more than 2 years. M - mean or median followup of the 8 observational studies ranged from 3 months 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.

Zitat	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte	Kommentar
				<p>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> <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 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%). - 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>	

Zitat	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte	Kommentar
				<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) - 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>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

Ahqvist 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
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29503172 ID #28909	<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),

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.

- All New Diabetics in Uppsala (n=844), and
- Diabetes Registry Vaasa (n=3485).
- 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.

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.	
<ul style="list-style-type: none"> - 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. 			

Anhang 4.3 Evidenztabellen: SGLT2-Inhibitoren

Anhang 4.3.1 Vergleichende Darstellung der Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren

Studie	EMPA-REG OUTCOME [41]	CANVAS Program [52]	CREDESCENCE [53]	DECLARE-TIMI 58 [54]
Studiendauer	Median observation time 3,1years	Mean follow up 188,2 weeks	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)
CVD, Herzinsuffizienz	more than 99% of patients had established cardiovascular disease HI (cardiac failure) ca. 10% (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% History of heart failure – no. (%): Dapagliflozin: 9,9% Placebo: 10,2%
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: 1297/4347, 29,9% Placebo: 1693/5795, 29,2%	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				

Studie	EMPA-REG OUTCOME [41]	CANVAS Program [52]	CREDESCENCE [53]	DECLARE-TIMI 58 [54]
Gesamtmortalität	5,7% vs. 8,3% (Patienten) HR 0,68 (0,57; 0,82) [a]	17,3 vs. 19,5 (Patienten pro 1000 Pat.-Jahre) HR 0,87 (0,74; 1,01)	7,6% vs. 9,1% (Patienten) HR 0,83 (0,68; 1,02) [a]	6,2% vs. 6,6% (Patienten) HR 0,93 (0,82; 1,04) [a]
MACE	10,5% vs. 12,1% (Patienten) HR 0,86 (0,74; 0,99)	26,9 vs. 31,5 (Patienten pro 1000 Pat.-Jahre), HR 0,86 (0,75; 0,97)	9,9% vs. 12,2% (Patienten) HR 0,80 (0,67; 0,95)	8,8% vs. 9,4% (Patienten) HR 0,93 (0,84; 1,03)
CV-Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen	5,7% vs. 8,5% (Patienten) [b] HR 0,66 (0,55; 0,79) [a]	16,3 vs. 20,8 (Patienten pro 1000 Pat.-Jahre) HR 0,78 (0,67; 0,91) [a]	8,1% vs. 11,5% (Patienten) HR 0,69 (0,57; 0,83)	4,9% vs. 5,8% (Patienten) HR 0,83 (0,73; 0,95)
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen	2,7% vs. 4,1% (Patienten) HR 0,65 (0,50; 0,85) [a]	5,5 vs. 8,7 (Patienten pro 1000 Pat.-Jahre) HR 0,67 (0,52; 0,87) [a]	4,0% vs. 6,4% (Patienten) HR 0,61 (0,47; 0,8)	2,5% vs. 3,3% (Patienten) HR 0,73 (0,61; 0,88) [a]
Renale Kompositendpunkte*	12,7% vs. 18,8% (Patienten) HR 0,61 (0,53; 0,7) [a]	5,5 vs. 9,0 (Patienten 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% (Patienten) HR 0,53 (0,43; 0,66) [a]

[a] hypothesengenerierend, gemäß statistischen Analyseplan, eingegraut dargestellt

[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 \leq 45 ml/min), Einleitung eines Nierenersatzverfahrens oder renaler Tod [55]; Eingeschlossen in diese Analyse waren nur Patienten, bei denen zu Beginn keine Makroalbuminurie vorlag und bei denen vorgegebene Werte vorhanden waren.
- CANVAS Program: \geq 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: \geq 40% Reduktion der eGFR zu $<$ 60 ml/min, neu aufgetretene terminale Niereninsuffizienz oder renaler Tod.

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,

CVD: kardiovaskuläre Erkrankungen, CKD: chronische Nierenerkrankung; CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, HR: Hazard Ratio angegeben als Verum vs. Placebo; HR (95% KI)

Niere				
Einschlusskriterien Niere	eGFR \geq 30 ml/min pro KOF	eGFR \geq 30 ml/min pro KOF	eGFR 30 to $<$ 90 ml/min/1,73m ² and albuminuria (UACR $>$ 300 to 5000)	Creatinine clearance \geq 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.

Studie	EMPA-REG OUTCOME [41]	CANVAS Program [52]	CREDESCENCE [53]	DECLARE-TIMI 58 [54]
Nierenparameter Baseline	<p>Prozent der Patienten: eGFR (in ml/min/1,73m²): eGFR ≥ 90: 21,9% eGFR 60 to < 90: 52,2% eGFR < 60: 25,9%</p> <p>UACR (mg/g): < 30: 59,4% 30 to 300: 28,7% > 300: 11,0%</p>	<p>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</p> <p>Albuminurie (% der Patienten): Microalbuminuria: 22,6% Macroalbuminuria: 7,6% Median albumin-to-creatinine ratio (IQR): 12,3mg/g (6,65-42,1)</p>	<p>Mean eGFR: 56.2 ml/min/1,73m² □ (±18.2) median UACR: 927 mg/g (IQR 463–1833)</p>	<p>Mean eGFR: 85,2 ml/min/1,73m², eGFR 60 to 90 ml/min/1,73m²: 45% ofpatients eGFR < 60 ml/min/1,73m²: 7%</p>
Nierenparameter zur Einschätzung des CV-Risikos herangezogen?	- nein	„Documented microalbuminuria or macroalbuminuria“ als einer von 5 Risikofaktoren, von denen neben dem Alter von ≥50 Jahren mindestens zwei erfüllt sein müssen (andere vier Faktoren: Diabetesdauer, RR, Nikotinabusus, HDL)	- Nicht anwendbar	- nein
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>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>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>

Studie	EMPA-REG OUTCOME [41]	CANVAS Program [52]	CREDESCENCE [53]	DECLARE-TIMI 58 [54]
	-> Siehe auch Wanner et al, Patienten mit eGFR <60ml/min und/oder ACR >300mg/g (prevalent kidney disease) at baseline, n=2250.		Nach Baseline UACR (mg/g): ≤1000: kein signifikanter Effekt, >1000: signifikanter Effekt, HR 0,61 (0,49; 0,76) P value for interaction: 0,16	
Renaler Kompositendpunkt / Welche Komponenten des renalen Kompositendpunktes wurden erreicht?	<p>Komposit renal outcome: incident or worsening nephropathy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - progression to macroalbuminuria (UACR >300 mg/g); - 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 [55]) 	<p>Kompositendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 40% reduction of eGFR, - renal replacement therapy - renal death.. <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. 	<p>Primary outcome: composite of:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ESKD (dialysis, transplantation, or sustained eGFR of < 15 ml/min), - 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 Endpunktes 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) 	<p>Renal Composit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 40% decrease in eGFR to < 60 ml/min/1.73 m², - new ESRD, or - 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>

Studie	EMPA-REG OUTCOME [41]	CANVAS Program [52]	CREDESCENCE [53]	DECLARE-TIMI 58 [54]
Weitere renale Endpunkte	- 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-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[55])	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)	Verschiedene Kombinationen der Einzelkomponenten des Komposit, siehe Publikation.	-
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%
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
Subgruppenanalysen nach kardiovaskulärer Erkrankung				
Subgruppenanalyse stratifiziert nach vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung	All the patients had established cardiovascular disease (as defined in Section C in the Supplementary Appendix) Stratifiziert nach History of heart failure (aus Zelniker et al 2019[56])	Primary cardiovascular outcome (pre-specified): History of cardiovascular disease: Yes: signifikanter Effekt, HR 0,82 (0,72; 0,95) No: nicht signifikant	Primary composit endpoint (pre-specified): History of cardiovascular disease: Yes: signifikanter Effekt, HR 0,70 (0,56; 0,88) No: signifikanter Effekt,	MACE: Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD): nicht signifikant Multiple risk factors: nicht signifikant P value for interaction 0,25

Studie	EMPA-REG OUTCOME [41]	CANVAS Program [52]	CREDESCENCE [53]	DECLARE-TIMI 58 [54]
	<p>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>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[56]</p>	<p>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>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[56]</p>
Methodik Subgroup analyses	<ul style="list-style-type: none"> - prespecified Cox regression analysis of data for subgroups of patients with respect to the primary outcome. - Subgroup analyses of death from cardiovascular causes were conducted post hoc. - P values are for tests of homogeneity of between-group differences among subgroups with no adjustment for multiple testing. 	<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 will be used to further examine the nature of the interaction (qualitative or quantitative).</p>	<p>Subgroup analyses were assessed by tests for the interaction between the trial group and the subgroup in stratified Cox proportional hazards 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>
Darstellung mikrovasculärer Ereignisse (other than nephropathy) in den Hauptpublikationen	<p>Keine Angaben zu Retinopathien, Neuropathien oder Amputationen in der Hauptpublikation.</p>	<p>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.</p>	<p>Retinopathie: Nicht berichtet. Amputationen: Canagliflozin 70/2200 versus Placebo 63/2197 Keine Angaben zu Retinopathien oder Neuropathien in der Hauptpublikation</p>	<p>Retinopathie: nicht berichtet. Amputationen: Dapagliflozin 123/8574 (1,4%) versus Placebo 113/8569 (1,3%), Keine Angaben zu Retinopathie oder Neuropathien in der Hauptpublikation.</p>
Genitale, urogenitale Infektionen	<p><u>Event consistent with urinary tract infection:</u> Empagliflozin: Pooled: 18,0%</p>	<p><u>Infection of male genitalia</u> Canagliflozin 34,9 per 1000 pat.-yr</p>	<p><u>Genital mycotic infection:</u> Male:</p>	<p><u>Genital infection:</u> Dapa: 0,9%</p>

Studie	EMPA-REG OUTCOME [41]	CANVAS Program [52]	CREDESCENCE [53]	DECLARE-TIMI 58 [54]
	<p>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>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>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>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 OUTCOME [41]	<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

Studie	Einschlusskriterien für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko <u>oder</u> kardiovaskulärer Erkrankung
	<ul style="list-style-type: none"> - 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 [52]	<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 blood pressure-lowering treatment, - current daily cigarette smoker, - documented microalbuminuria or macroalbuminuria, or <p>documented high-density lipoprotein (HDL) cholesterol of <1 mmol/l (<39 mg/dl).</p>
CREDESCENCE [53]	<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.

Studie	Einschlusskriterien für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko <u>oder</u> kardiovaskulärer Erkrankung
DECLARE-TIMI 58 [54]	<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 ($\geq 50\%$) 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 <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <ul style="list-style-type: none"> AND presence of at least 1 of the following additional risk factors <ul style="list-style-type: none"> - Dyslipidemia (at least one of the following) <ul style="list-style-type: none"> - 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)

Anhang 4.3.3 Systematische Recherche: SGLT2-Inhibitoren (RCTs)

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

Evidenztable: 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 Nüchternblutglukose >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)</i> analysis 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.

Ergebnisse

Baseline- charakteristika	Kriterium	Empa gepoolt (n= 4687)		Placebo (n= 2333)	
	Alter - y	63.1 ± 8.6		63.2 ± 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)

Abge...

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)	
	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)			
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)
	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)
	Event consistent with genital infection	153 (6,5)	148 (6,3)	301 (6,4)	42 (1,8)
	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:				

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

	<p>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</p> <p>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;</p> <p>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 erhalten 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.</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: Gruppen ausgeglichen, siehe Appendix Tab S2 Interessenkonflikte/ Sponsoring: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals</p>
<p>Kommentar</p>	<p>diverse Protokolländerungen im Studienverlauf</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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“ <p>>> 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 adjudizieren. 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</p>

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 in Patients With Type 2 Diabetes</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 Methodik:</p>

RefID	Zitat	Jahr	Thema	Inhalte
	<p>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>			<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 EMPA-REG OUT-COME random-</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> <ul style="list-style-type: none"> - baseline: UACR data for 6953 patients - 4171 (59%): normoalbuminuria (1382 placebo; 2789 empagliflozin)

RefID	Zitat	Jahr	Thema	Inhalte
	<p>ised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5(8):610–21. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28666775</p>			<ul style="list-style-type: none"> - 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

Evidenztabelle: CANVAS Program

Neal B. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2017; 377(7):644–57.		
PubMed-Link	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28605608	
Design	double-blind, randomized, placebo-controlled Randomisierung stratifiziert nach Begleitmedikation	
	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</p> <p>CV safety: shown if upper boundary of 95% CI of HR with canagliflozin as compared with placebo < 1.3,</p> <p>Superiority: shown if upper boundary < 1.0.</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>CANVAS-R (1:1) 100mg Canagliflozin 1x/d (optional increase to 300mg from week 13) + Standardtherapie Placebo 1x/d + Standardtherapie</p>	
Adjustierung der Standardtherapie	until Week 18	stable (medications a. doses) of current AHA regimen only glycemic rescue therapy
	after Week 18	adjust the subject's AHA regimen so as to achieve target glycemic 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	<p>CANVAS</p> <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) • 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 	<p>CANVAS-R</p> <ul style="list-style-type: none"> • k.A. • 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 22.6% microalbuminuria, 7.6% macroalbuminuria, 65.6% history of CV-disease. 71.4% in CANVAS-R: dose of canagliflozin increased to 300 mg during trial Antidiabetische Begleitmedikation: Metformin 77,2%; Insulin 50,2%; SU 43% 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)
	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

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

		(to be defined in the SAP before database lock and unblinding of the treatment groups) and have not received glyceemic 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	
	AE leading to discontinuation	35.5		32.8	
	Serious AE	104.3		120.0	

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

	Photosensitivity	1.0	0.3
	Amputation	6.3	3.4
	Fracture (all)	15.4	11.9
	Infection of male genitalia	34.9	10.8
	Behandlungsgruppe	CANVAS (allein) event rate per 1000 patient-yr	Placebo event rate per 1000 patient-yr
	Osmotic diuresis	34,5	13,3
	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		
	Detection bias: Verblindung der Ergebnisevaluation: low Kommentar: Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)		
	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.		
	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		
	Andere Biasursachen: Baseline imbalance: low Kommentar: ausgeglichen, auch die Baseline-Therapie ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring: Janssen Research and Development		
Kommentar	Einschätzung der NVL-Autoren:		

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

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“)

Abgelaufen: Konsultationsphase seit dem 28. August 2020 beendet

Subgruppenanalysen: CANVAS

ID	Zitat	Jahr	Thema	Inhalte
28549	Fulcher G. Efficacy and Safety of Canagliflozin Used in Conjunction with Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Controlled Trial. <i>Diabetes Ther</i> 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 Sulfonylurea Maintains Glycemic Control and Weight Loss Over 52 Weeks: A Randomized, Controlled Trial in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Clin Ther</i> 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 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.</p>

ID	Zitat	Jahr	Thema	Inhalte
				<p>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 cotransporter 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):323–34.	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 had a longer duration of diabetes mellitus (14 versus 13 years) compared with secondary prevention participants (N=6656; 66%). 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</p>

ID	Zitat	Jahr	Thema	Inhalte
				<p>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 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>

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 Canagliflozin 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)
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)

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.

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%)	
	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 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).			
	Detection bias: Verblindung der Ergebnisevaluation: low			

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: 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. >> Patients were followed for a median of 4.2 y (IQR 3.9; 4.4) (total of 69,547 patient-years)
	Endpunkt-messungen	• Visits alle 3 Monate (Telefonkontakt und Treatment im Wechsel) • Closing Visit within approximately 8 weeks following closing date
Hypothese	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.	

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]

	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	
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. 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
	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: <ul style="list-style-type: none"> - 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
Multiples Testen	closed test procedure to control for overall Type I error rate across the analyses of the	

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]

	<p>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.</p>			
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 0.6; 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)
Intermediäre Endpunkte	Gruppe	Dapagliflozin	Placebo	least-squares MD (95% KI)
	HbA1c-level	-	-	0.42% (95% CI 0.40; 0.45)
	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)

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]

	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)
	Bladder cancer	26 (0.3)	45 (0.5)	0.57 (95% CI 0.35–0.93)
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

Evidenztafel übernommen aus dem Leitlinienreport der NVL Herzinsuffizienz 3. Auflage, Version 2 [57]

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 $\geq 6.5\%$)
	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 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 ≥ 2 month NT-proBNP ≥ 600 pg/ml or ≥ 400 pg/ml + hospitalized for heart failure ≤ 12 months or ≥ 900 pg/ml in patients with atrial fibrillation or atrial flutter ≥ 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 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]

<p>baseline characteristics</p>	<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=2137) T2DM (HbA1C ≥6,5) 37% (n=1750) pre-diabetes (HbA1C ≥5,7%) 18% (n=857) normal HbA1C BMI 28.2±6.0 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</p>	
<p>baseline treatment</p>	<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>	
<p>analysis</p>	<p>Full Analysis Set (FAS)</p>	<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>
	<p>Safety analysis set</p>	<p>All patients who received at least 1 dose of randomized treatment will be included in the safety population.</p>
<p>Multiple testing</p>	<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>	
<p>Links</p>	<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/ahamah-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)
	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)
Creatinine (mg/dl)		0.07±0.24	0.04±0.25	0.02 (0.01 to 0.03)

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]

	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
Secondary outcomes	All-cause mortality	13.3 vs. 16.7% HR 0.73 (0.63–0.97)	10.2% vs. 11.6% HR 0.88 (0.70-1.12)	0.45

Patienten mit T2DM vs. ohne T2DM				
Dapagliflozin vs. placebo	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	

Abgelaufen: Konsultationsphase seit de.

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>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>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>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 Evidenztabelle: GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA)

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

Medikament/ Studie	Semaglutid/ SUSTAIN-6[58]	Liraglutid/ LEADER [44]	Exenatid/ EXSCEL[59]	Lixisenatid/ ELIXA [60]	Albiglutid/ Harmony Outcomes[61]	Dulaglutid/ REWIND [62]
Mediane Beobachtungszeit	2,1 Jahre	3,8 Jahre	3,2 Jahre	25 Monate	1,6 Jahre	5,4 Jahre
Anzahl Patienten	3297	9340	14752	6068	9463	9901
Population	CVD (inklusive CKD ab Stadium 3): 83%, davon 10,7% nur CKD Herzinsuffizienz: 23,6%	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%
Primärer Endpunkt (MACE*) HR (95% KI)	6,6% vs. 8,9% (Patienten), HR 0,74 (0,58; 0,95) p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit,	13,0% vs. 14,9% (Patienten) HR 0,87 (0,78; 0,97) p<0,001 für Nicht-Unterlegenheit	11,4% vs. 12,2% (Patienten) HR 0,91 (0,83; 1,00) p<0,001 für Nicht-Unterlegenheit	*13,4% vs. 13,2% (Patienten) HR 1,02 (0,89; 1,17) p<0,001 für Nicht-Unterlegenheit	7% vs. 9% (Patienten) HR 0,78 (0,68; 0,90) p<0,0001 für Nicht-Unterlegenheit	12,0% vs. 13,4% (Patienten) HR 0,88 (0,79; 0,99) p=0,026 für Überlegenheit

Medikament/ Studie	Semaglutid/ SUSTAIN-6[58]	Liraglutid/ LEADER [44]	Exenatid/ EXSCEL[59]	Lixisenatid/ ELIXA [60]	Albiglutid/ Harmony Outcomes[61]	Dulaglutid/ REWIND [62]
	p=0,02 für Überlegenheit (war nicht präspezifiziert oder für multiples Testen angepasst)	p=0,01 für Überlegenheit	p=0,06 für Überlegenheit	p=0,81 für Überlegenheit.	p=0,0006 für Überlegen- heit	
Gesamtmortalität HR (95% KI)	3,8% vs. 3,6% (Patienten), HR 1,05 (0,74; 1,5) [a]	8,2% vs. 9,6% (Patienten) HR 0,85 (0,74; 0,97) [a]	6,9% vs. 7,9% (Patienten) HR 0,86 (0,77; 0,97) [a]	7,0% vs. 7,4% (Patienten) HR 0,94 (0,78; 1,13) [a]	4% vs. 4% (Patienten) HR 0,95 (0,79; 1,16) [a]	10,8% vs. 12,0% (Patienten) HR 0,90 (0,80; 1,01)
CV-Tod, HHF, HR (95% KI)	Nicht als Kompositend- punkt berichtet	Nicht als Kompositend- punkt berichtet	Nicht als Kompositend- punkt berichtet	Nicht als Kompositend- punkt berichtet	4% vs. 5% (Patienten) HR 0,85 (0,70; 1,04) [a]	Nicht als Kompositend- punkt berichtet
Herzinsuffizienz-be- dingte Hospitalisie- rungen HR (95% KI)	3,6% vs. 3,3% (Patienten) HR 1,11 (0,77; 1,61) [a]	4,7% vs. 5,3% (Patienten) HR 0,87 (0,73; 1,05) [a]	3,0% vs. 3,1% (Patienten) HR 0,94 (0,78; 1,13) [a]	4,0% vs. 4,2% (Patienten) HR 0,96 (0,75; 1,23) [a]	Nicht berichtet	**4,3% vs. 4,6% (Patienten) HR 0,93 (0,77; 1,12)
Renaler Komposi- tendpunkt HR (95% KI)	3,8% vs. 6,1% (Patienten), HR 0,64 (0,46; 0,88) [a]	5,7 versus 7,2% (Patienten) 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% (Pati- enten) HR 0,85 (0,77; 0,93) [a]

[a] hypothesengenerierend, gemäß statistischen Analyseplan

REWIND-Studie: komplexes statistisches Analyseverfahren (graphical approach)

CVD: kardiovaskuläre Erkrankung, CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, HR: Hazard Ratio (95% KI), HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, CKD: chronische Nierenerkrankung.

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

SUSTAIN-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: Hospital admission for heart failure or urgent visit.

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.

Studie	Semaglutid/ SUSTAIN-6[58]	Liraglutid/ LEADER [44]	Exenatid/ EXSCEL[59]	Lixisenatid/ ELIXA [60]	Albiglutid/ Harmony Outcomes[61]	Dulaglutid/ REWIND [62]
Niere						
Einschlusskriterien Niere	Keine Einschränkung nach eGFR, siehe Kriterien CV-Erkrankung bzw. CV-Risiko	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
Ausschlusskriterien Niere	- Chronic hemodialysis or chronic peritoneal dialysis -A prior solid organ transplant or awaiting solid organ transplant	- 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	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%, Placebo 2,3% Established CVD (≥ 50 y): chronic kidney disease (eGFR < 60 ml/min/1,73m ² (MDRD) oder < 60 ml/min (Cockcroft-Gault formula)): Liraglutid 25,4% Placebo: 24,0% CV-Risk factors (≥ 60 y): microalbuminuria or proteinuria: Liraglutid 10,7%, Placebo 11,9%	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: Exenatid 2127/7334 (29,0%) Placebo 2141/7371 (29,0%) eGFR 60 - 89: Exenatid 3642/7334 (49,7%) Placebo 3604/7371 (48,9%) eGFR 30 - 59: Exenatid 1557/7334 (21,2%) Placebo 1620/7371 (22,0%) eGFR < 30: Exenatid 8/7334 (0,1%) Placebo 6/7371 (0,1%)	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: Lixi: 21,6% Placebo: 24,6% 60 - 90: Lixi: 53,9% Placebo: 53,0% ≥ 90: Lixi: 24,4% Placebo: 22,3% Median UACR [mg/g] (IQR): Lixi: 10,2 (6,0 - 29,6) Placebo 10,5 (6,0 - 33,6)	eGFR (ml/min/1,73m²) (SD): Albiglutid 79,1 (25,6) Placebo 78,9 (25,4) History of microvascular disease: Nephropathy in % of patients: Albiglutid 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 eGFR (< 60 ml/min/1,73m²) % of patients: Dulaglutid 21,8% Placebo 22,6% Mean baseline prevalence of albuminuria¹: 35% Albuminuria in % of patients: Dulaglutid: 34,5% Placebo: 35,5% Median UACR mg/mmol (IQR): Dulaglutid:

Studie	Semaglutid/ SUSTAIN-6[58]	Liraglutid/ LEADER [44]	Exenatid/ EXSCEL[59]	Lixisenatid/ ELIXA [60]	Albiglutid/ Harmony Outcomes[61]	Dulaglutid/ REWIND [62]
						1,8 (0,7; 6,6) Placebo: 1,88 (0,7; 7,38)
Nieren-parameter zur Einschätzung des CV-Risikos heran-gezogen?	Criteria for established CVD: ≥ 50 y with documented clinical evidence of CVD (eGFR < 60 ml/min/1,73m ² als ein erfüllendes Kriterium) Criteria for CV-risk: ≥ 60 y with subclinical evidence of CVD (persistent microalbuminuria (30 – 299 mg/g) or proteinuria als ein erfüllendes Kriterium).	Prior cardiovascular disease cohort: ≥ 50 y and ≥ 1 of the following criteria: - eines davon chronic renal failure: eGFR < 60 ml/min bzw. ml/min/1,73m ² No Prior cardiovascular disease group: ≥ 60 y and ≥ 1 cardiovascular risk factor - Eines davon: Microalbuminuria or proteinuria	nein	nein	nein	If age ≥ 55 years and subclinical vascular disease defined as 1 or more of the following (eGFR < 60 ml/min/1,73m ² oder microalbuminuria or macroalbuminuria als erfüllende Kriterien)
Subgruppenanalyse nach Nieren-parameter	Primary outcome (CV-death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) nach eGFR (ml/min/1,73m ²) 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 (CV-death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) nach eGFR (ml/min/1,73m ²): eGFR ≥ 60 : nicht signifikant eGFR < 60 : signifikanter Effekt HR 0,96 (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 signifikant 45 - 59: nicht signifikant 30 - 44: nicht signifikant 15 - 29: nicht signifikant < 15 : nicht signifikant	Primary end point (CV-death, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for unstable 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 (Hauptpublikation) Effect of dulaglutide on renal outcomes in exploratory subgroups[63]: Composit renal outcome: 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: signifikanter Effekt, HR 0,84 (0,74; 0,95)

Studie	Semaglutid/ SUSTAIN-6[58]	Liraglutid/ LEADER [44]	Exenatid/ EXSCEL[59]	Lixisenatid/ ELIXA [60]	Albiglutid/ Harmony Outcomes[61]	Dulaglutid/ REWIND [62]
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 ml/min/1,73 m², or - need for continuous renal replacement therapy (- death due to renal disease)* <p>Angabe in no (%): 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/1,73m²: Semaglutid 18 (1,1%) vs. Placebo 14 (0,8%), HR 1,28 (0,64; 2,58) - Need for continuous renal replacement therapy: Semaglutid 11 (0,7%) vs. Placebo 12 (0,7%), HR 0,91 (0,40; 2,07) 	<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.</p> <p>„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: Exenatid 0/7344 (0%) vs. Placebo 2/7389 (<0,1%) - 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%)</p>	<p>Kein vergleichbarer renaler Kompositendpunkt in der Hauptpublikation</p> <p>Weitere renale Endpunkte: Median UACR [mg/g] (IQR): - Lixisenatid: 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 [63]</p>

HbA1c

Studie	Semaglutid/ SUSTAIN-6[58]	Liraglutid/ LEADER [44]	Exenatid/ EXSCEL[59]	Lixisenatid/ ELIXA [60]	Albiglutid/ Harmony Outcomes[61]	Dulaglutid/ REWIND [62]
HbA1c Eischluss- kriterium	HbA1c \geq 7%	HbA1c \geq 7%	HbA1c 6,5 - 10,0%	HbA1c \geq 5,5% to \leq 11%	HbA1c $>$ 7,0%	HbA1c \leq 9,5%
HbA1c Baseline	Mean HbA1c (SD): 8,7% (1,46)	Mean HbA1c (SD): Liraglutid 8,7% (\pm 1,6) Placebo 8,7% (\pm 1,5)	Median HbA1c 8,0% (IQR 7,3; 8,9)	Mean HbA1c \pm SD Lixi 7,7% \pm 1,3 Placebo 7,6% \pm 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)
Weight Dif- ference	Change at week 104 for weight: Semaglutid 0,5mg: -3,6 kg, Semaglutid 1,0mg: -4,9 kg ver- sus Placebo 0,5mg: -0,7 kg Pla- cebo 1,0mg: -0,5 kg	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 dif- ference, -1,27 kg (95% CI, - 1,40 to -1,13).	relative weight differ- ence was sustained throughout the follow- up period, with an av- erage between-group difference (lixisenatide minus placebo) across all visits of -0,7 kg (95% CI, -0,9; -0,5)	Bodyweight decreased more in pa- tients in the albiglutide group than the placebo group (difference from pla- cebo 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)
Darstellung Mikrovas- kulärer Ereignisse (other than nephropa- thy) in den kardiovas- kulären End- punktstudien (Hauptpub- likationen)	Retinopathy complications: Semaglutide 50/1648 (3,0%) vs. Placebo 29/1649 (1,8%) HR 1,76 (95% KI 1,11; 2,78) Keine Angaben zu Neuropa- thien oder Amputationen in der Hauptpublikation.	Retinopathie: Liraglutid 106/4668 (2,3%) vs. Pla- cebo 92/4672 (2,0%) HR 1,15 (95% KI 0,87; 1,52) Diabetic foot ulcer: Lirag- lutide 181/4668 (3,9%) ver- sus Placebo 198/4672 (4,2%) Keine Angaben zu Neuropa- thien, oder Amputationen in der Hauptpublikation.	Retinopathie: Exenatid 214/7344 (2,9%) ver- sus Placebo 238/7389 (3,2%) Diabetic neuropathy: Exenatid 328/7344 (4,5%) versus Placebo 320/7388 (4,3%) Amputation (non-traumatic): Exenatid 128/7344 (1,7%) ver- sus Placebo 127/7389 (1,7%) Supplement Seite 49/52.	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%.	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.	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-vascu- lar endothelial growth factor therapy, or vitrec- tomy. Renal outcome: New macroalbuminuria, a sustained decline in esti- mated glomerular filtra- tion rate of 30% or more from baseline, or chronic renal replacement ther- apy. Keine Angaben zu Am- putationen oder Neuro- pathien in der Hauptpubli- kation.

Subgruppenanalysen nach vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung

Studie	Semaglutid/ SUSTAIN-6[58]	Liraglutid/ LEADER [44]	Exenatid/ EXSCEL[59]	Lixisenatid/ ELIXA [60]	Albiglutid/ Harmony Outcomes[61]	Dulaglutid/ REWIND [62]
	<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 significant, 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 significant, HR 1,03 (0,64; 1,66)</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. 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 significant, HR 0,9 (0,82; 1,00) No: nicht significant, HR 0,99 (0,77; 1,28) <u>Stratifiziert nach history of congestive heart failure:</u> Yes: nicht significant, HR 0,97 (0,81; 1,16) No: nicht significant, 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 significant, Yes: nicht significant</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>

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, Dapa: 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 [63]

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 [58]	<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>

Studie	Einschlusskriterien für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko oder kardiovaskulärer Erkrankung	
	<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 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 <p>*As determined by the investigator.</p>	<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 <p>*As determined by the investigator.</p>

Studie	Einschlusskriterien für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko oder kardiovaskulärer Erkrankung		
Pioneer 6 [64]	<p>Inclusion Criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informed consent - Male or female patient diagnosed with type 2 diabetes <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> <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%; padding: 5px;"> <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 [44]	<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: - 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 - Left ventricular systolic or diastolic dysfunction by imaging 		

Studie	Einschlusskriterien für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko oder kardiovaskulärer Erkrankung
	- Ankle-brachial index <0.9
EXSCEL [59]	<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 $\geq 50\%$ 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 $\geq 50\%$ 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 [60]	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.
Harmony [61]	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.
REWIND [62]	<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> <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

Studie	Einschlusskriterien für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko oder kardiovaskulärer Erkrankung
	<ul style="list-style-type: none">- >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.

Anhang 4.4.3 Systematische Recherche: GLP-1-RA (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 doseescalation 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 \geq 7,0 • Maximal zwei orale Antidiabetika plus Insulin • Alter \geq 50 Jahre plus KHK, zerebrovaskuläre Erkrankung, pAVK, GFR < 60ml/min oder Herzinsuffizienz NYHA II/III (mindestens 1) • Alter \geq 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 \geq 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)
Intermediäre Endpunkte					
HbA1c (104 weeks)	-	7,6% (-1,1%)	7,3% (-1,4%)	8,3% (-0,4%)	-
Gewicht (104 weeks)	-	92kg (-3,6kg)	87,2kg (-4,9kg)	91,5kg (-0,6kg)	-
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%	-

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

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
Bezüglich der Effektivitätseindpunkte nur Angabe der gepoolten Effekte; die gepoolte Analyse war präspezifiziert.

Andere Biasursachen:

Baseline imbalance: **low**

Gruppen ausgeglichen

Interessenkonflikte/ Sponsoring: Novo Nordisk

Kommentar

Einschätzung der NVL-Autoren:

- 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.

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

- Der Effekt auf den primären Endpunkt besteht vor allem aus einem Effekt auf nicht tödliche Schlaganfälle, für den es bisher keine Erklärung gibt.

Anmerkung ÄZQ: Der renale Kompositendpunkt enthält im Supplement auch „renal death“, in der Hauptpublikation nicht.

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	<ul style="list-style-type: none"> - 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. - secondary objectives: compare efficacy and safety of oral semaglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events. 	
Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> - primary composite outcome (MACE): time to first occurrence of death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction or nonfatal stroke. - key secondary endpoints: time to first occurrence of <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	<p>Once-daily oral semaglutide (target-dose, 14mg) or placebo both in addition to standard-of-care treatment</p> <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>	

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

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)
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)

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	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	
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%)	
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)	<p>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.</p> <p>Performance bias: Verblindung von Teilnehmern, Verblindung von Personal: unclear Kommentar:</p>		

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

	<p>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).</p> <p>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)</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>Andere Biasursachen: 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.</p>
Kommentar	<p>Protokolländerungen, z. B.</p> <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.
<p>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).</p>	

Evidenztabelle: LEADER

<p>Marso SP. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4):311–22.</p>	
PubMed-Link	<p>www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295427</p>
Design	<p>randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter n=9340</p>

Marso SP. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4):311–22.									
	Stratifizierung nach GFR < 30ml/min bzw. > 30ml/min								
	<table border="1"> <tr> <td>Dauer der Run-in-Phase</td> <td>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.</td> </tr> <tr> <td>Dauer der Hauptphase</td> <td>event-getriggert plus minimale Dauer von 42 Monaten für jeden Studienteilnehmer</td> </tr> <tr> <td>Endpunktmessungen</td> <td>Monat 1, 3, and 6, anschließend alle 6 Monate</td> </tr> <tr> <td>Follow-up</td> <td>3,8 Jahre (safety-follow up 30 Tage)</td> </tr> </table>	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)
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	<p>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</p> <p>primary composite outcome: first occurrence of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction or nonfatal stroke</p> <p>hierarchical testing: first testing for noninferiority and subsequently for superiority (Berechnung der Fallzahl stützt sich auf Nachweis der Nicht-Unterlegenheit, siehe Protokoll S.78)</p>								
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	<p>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.</p> <p>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)</p> <p>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)</p>								
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c ≥ 7,0 • Alter ≥ 50 Jahre plus KHK, cerebrovaskuläre Erkrankung, pAVK, GFR < 60ml/min oder Herzinsuffizienz NYHA II/III (mindestens 1) • Alter ≥ 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 ≥ 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									

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

		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 Endpunkte	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 creatinine level and eGFR of ≤ 45 ml/min, need for continuous renal-replacement therapy, or death from renal disease)	268 (5,7)	337 (7,2)	0,78 (0,67-0,92)
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
	Any adverse event leading to permanent discontinuation of trial regimen	444 (9,5%)	339 (7,3%)	P<0,001
	Severe hypoglycemia	114 (2,4%)	153 (3,3%)	P=0,02
	Pancreatitis	18 (0,4%)	23 (0,5%)	P=0,44
	Acute cholecystitis	36 (0,8%)	21 (0,4%)	P=0,046
	Medullary thyroid carcinoma	0	1	P=0,32
	pancreatic cancer	13	5	
Methodische Bewertung	Selection bias: Randomisierung: low; Allocation concealment: low			

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

(Biasrisiko: high/
unclear/ 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
 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)

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.

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)

Andere Biasursachen:

baseline-imbalance: **low**
 Baseline-Charakteristika ausgeglichen (siehe Supplement S.61),
 Interessenkonflikte/ Sponsoring: Novo Nordisk

Kommentar

Einschätzung der NVL-Autoren:
 • Die Einschlusskriterien bei dieser Studie sind besonders komplex und die Subgruppenauswertungen können nur hypothesengenerierend verwendet werden.
 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.

Abgelaufen.

idet

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: \geq Kriterien von: 1) severe acute upper abdominal pain, 2) amylase and/or lipase threefold or more above the ULN ($\geq 3 \times$ 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 $\leq 5 \times$ or $\leq 10 \times$ 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>hierarchical testing in the following order: 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 equipoise between the two trial groups and to help patients reach clinically appropriate glycosylated 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	Frauen 38%, Alter 62 (< 65 Jahre 60%) BMI 32, Dauer DM 12 Jahre, HbA1c 8%, Insulin 46% CV-Erkrankung (KHK, Z.n. ischämischem Apoplex, Carotisstenose, pAVK) 73% KHK 53%, Herzinsuffizienz 16%	
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	Any serious adverse events	1234 (16,8%)	1222 (16,6%)	Nicht signifikant
	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	247 (3,4%)	219 (3%)	Nicht signifikant
	Pancreatitis	26 (0,4%)	22 (0,3%)	Nicht signifikant
	Medullary thyroid carcinoma	2 (<0,1%)	1 (<0,1%)	Nicht signifikant
Methodische Bewertung (Biasrisiko: high/ unclear/ low)	<p>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</p> <p>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.</p> <p>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</p>			

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

	<p>Erläuterung der NVL Autoren: Dem „independent event adjudication committee“ waren die HbA1c-Werte der Patienten nicht bekannt</p> <p>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</p> <p>Reporting bias: selektive Ergebnisdarstellung: unclear Informationen für die Beurteilung, ob geringes oder hohes Risiko nicht ausreichend</p> <p>Andere Biasursachen: unclear Baseline-Charakteristika ausgeglichen (siehe Supplement S.31f.), Interessenkonflikte/ Sponsoring: Amylin Pharmaceuticals (AstraZeneca)</p>
Kommentar	<p>Einschätzung der NVL-Autoren:</p> <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 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.	
	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. 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. The primary analysis is an Intent-to-Treat (ITT) analysis of the time to the first occurrence of MACE using</p>	

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.

	Cox's Proportional Hazard regression.
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	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. The usual care provider will manage the subjects according to standard of care. See Protocol 5.6.1 (Page 37/451)
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 $<30\text{ml/min/1.73m}^2$ (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	The Full Analysis Set : ITT <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 Number (%)	Albiglutide (n=4731)	Placebo (n=4732)	HR (95%CI)
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)
Composite of death from cardiovascular causes or hospital admission for heart failure	188 (4)	218 (5)	0.85 (0.70; 1.04)

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.

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)
Sicherheit	Behandlungsgruppe	Albiglutide		Placebo
	Number (%)	(n=4717)		(n=4715)
	Any adverse events leading to discontinuation	409 (9)		307 (6)
	Severe hypoglycaemia	31 (1)		55 (1)
Methodische Bewertung (Biasrisiko: high/unclear/ low)	Acute Pancreatitis	10 (<1)		7 (<1)
	Pancreatic cancer	6 (<1)		5 (<1)
	Thyroid cancer	0 (0)		0 (0)
	Injection-site reaction	86 (2)		29 (1)
	Renal impairment	279 (6)		319 (7)
	Selection bias: Randomisierung: low; Allocation concealment: low Kommentar: - 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			
	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.			
	Detection bias: Verblindung der Ergebnisevaluation: low Kommentar: independent clinical events classification committee, separate expert committee evaluated suspected cases of pancreatitis.			
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.				
Reporting bias: selektive Ergebnisdarstellung: unclear Kommentar: Informationen für die Beurteilung, ob geringes oder hohes Risiko nicht ausreichend				
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				

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.

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.
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) 	

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

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.

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)	-

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

Nonfatal stroke	54/406 (13.3)	49/399 (12.3)	-
Unstable angina	9/406 (2.2)	10/399 (2.5)	-
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 minus placebo) across all visits (kg)	-0.7kg		-0.9 to -0.5
Sicherheit			
Behandlungsgruppe Number (%)	Lixisenatide (n=3031)	Placebo (n=3032)	
Any adverse event leading to treatment discontinuation	347 (11.4)	217 (7.2)	
Serious adverse events	625 (20.6)	669 (22.1)	
Hypoglycemic episode	504 (16.6)	462 (15.2)	
Serious hypoglycemic episodes	14 patients 16 events	24 patients 37 events	
Gastrointestinal	149 (4.9)	37 (1.2)	
Pancreatitis	5 patients	8 patients	
Methodische Bewertung (Biasrisiko: high/ unclear/ low)	Selection bias: Randomisierung: low; Allocation concealment: low , Kommentar: <ul style="list-style-type: none"> 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:		

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

	<ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>Formal durchgeführt. Es bleibt unklar, inwieweit die Adjustierung der Standardtherapie zur Entblinding des Studienpersonals oder der Teilnehmer geführt hat.</p> <p>Detection bias: Verblindung der Ergebnisevaluation: low Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Attrition bias: Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: high Kommentar: kein Flussdiagramm vorhanden, nur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>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</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: 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.

Evidenztable: 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)	

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.

	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 \leq9,5% • Patients \geq50 years with vascular disease • Patients \geq55 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 \geq60 years with \geq2 of tobacco use, dyslipidaemia, hypertension, or abdominal obesity. 	
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)

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.

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 $\geq 30\%$ 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

Behandlungsgruppe	Dulaglutid (n=4949)	Placebo (n=4952)
Number (%)		
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%)
Acute pancreatitis	23 (0,5%)	13 (0,3%)
Pancreatic cancer	19 (0,4%)	12 (0,2%)

Methodische Bewertung
(Biasrisiko: high/unclear/ low)

Selection bias:

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

Kommentar:

- 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.

Performance bias:

Verblindung von Teilnehmern und Personal: **unclear**

Kommentar:

- 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.

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:

- 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.

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.

	<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>)

Abgelaufen: Konsultationsphase seit dem 28. August

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 (glimepiride) 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>Intervention/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>

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://effective-healthcare.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> <p>- “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).</p> <p>- Weitere Informationen zum AHRQ-Report 2016 siehe auch 1737447120.23.1878544766.32760, 1737447120.23.1878544766.32760</p>
--	---

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.[42]

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 (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).</p> <p>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.</p>	<p>- 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> <p>Main outcomes of interest: 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).</p> <p>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</p>	<p>- „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.“ - „We judged all trials to be at unclear or high risk of bias for at least one of the 'Risk of bias' domains.“</p>

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.[42]

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.

Met vs. DPP-4-Hemmer: Pfützner 2011; Schweizer 2007; Williams-Herman 2010
Met vs. GLP-1-RA: Umpierrez 2014

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

Endpunkt: Gesamtmortalität (n)

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)

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.[42]

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 - 1 trial: Metformin 331/1454 (22,8%) vs. SU 308/1441 (21,4%)			3081 (3)	Very low	Follow-up: 1-4 years
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

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.[42]

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					
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.

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.[42]

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)			
- 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, NFMI: 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</p> <p>Population: patients with type 2 diabetes</p> <p>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</p> <p>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)</p> <p>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,</p>	<p>fatal or non-fatal lactic acidosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>blood lactate levels:</p> <ul style="list-style-type: none"> - no difference in lactate levels, either as mean or as change from baseline 	<p>Qualität</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 doubleblindRCTs - 115 single-blind or open-label comparative trials (85 randomised and 30 non-randomised). - 138 cohort studies all open-label and observational.

Referenz	Jahr	AMSTAR	Charakteristika	Endpunkte mit Datenqualität	Kommentar
			non-RCTs, unblinded trials, study quality, very long and large studies, funding by industry sponsors		

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

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 Population: adults with type 2 diabetes mellitus Intervention/Vergleich: dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors Studiendauer: 12 to 52 weeks Studientyp: RCT eingeschlossenen Studien: 25 trials with good quality, 11=sitagliptin (n=6121), 14=vildagliptin (n=6121) 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): - 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 adverse effects: - 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 hypoglycaemia: - no severe hypoglycaemia was reported for sitagliptin or vildagliptin authors conclusion: - 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</p>	<p>- No data published on mortality, diabetic complications, costs of treatment and health-related quality of life Qualität: - low RoB as these studies generally had a randomised controlled, double-blind design, typically employing an ITT-analysis. Allocation: - 2 sitagliptin and no vildagliptin publication adequate information. - 1 sitagliptin publication adequate information. Blinding: All double-blind design. Incomplete data: Most reported an ITT (last-observation-carried-forward) - 1 per-protocol analysis - 1 did not describe an ITT approach.</p>

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)

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)

<p>https://effective-healthcare.ahrq.gov/topics/diabetes-update-2015/research/</p>	<p>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</p>	<p>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)</p>	<p>11/11</p>
--	--	--	--------------

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

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)

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

Vergleiche Kombinationstherapien

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 (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
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

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+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 *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)	SOE low
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

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)

Retinopathie

Vergleich	Ergebnisse	Strength of evidence (SOE)
Met vs. Met+DPP-4 (shorter duration)	2 RCTs, n=437: 1 RCT: Metformin 1 event vs. Met+Alogliptin 12,5mg 1 event 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
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

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 (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: 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.	SOE low
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
	Mild, moderate, total: 1 trial, n= 411, 26 weeks:	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)

	<ul style="list-style-type: none"> - 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% 	
	<p>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</p>	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
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

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+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

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

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.

- 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%

		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)
	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%

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.

		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
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)

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.

	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
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

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.

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)
	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

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 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 454 events/12188 patients	HR 0,77 (0,67; 0,89)	HR 0,78 (0,65; 0,93)	HR 0,90 (0,76; 1,08)	Reference

**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			
		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			
		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	HR 1,00 (0,91; 1,11)	Reference	HR 1,18 (1,02; 1,35)	HR 1,27 (1,07; 1,51)

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.

	674 events/21818 patients				
	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

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 (%)

-> Die Netzwerkmetaanalyse wurde in der AG Algorithmus diskutiert. Aufgrund der methodisch schweren Beurteilbarkeit wurde der Artikel nicht empfehlungs begründend herangezogen.

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>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>	<ul style="list-style-type: none"> - all trials were conducted in outpatient clinics, - mean age ranged from 52-73 years, one trial included only participants aged ≥65years (Scherthaner 2015), - mean HbA1c ranged from 7,3-9,3%, - treatment duration ranged from 1 to 4 years, - comorbidities and comedication varied (412/574).

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]

<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) Vergleiche: - Metformin alone OR - Metformin + Placebo OR - Metformin + another glucose-lowering intervention Study type: RCTs</p>	<p>Met+SU vs. Met+DPP-IV-Inhibitor: Ahren 2014, Dei Cas 2017, Del Prato 2014, Filozof 2010, Gallwiz 2012b, Göke 2013, Matthews 2010, Scherthaner 2015, Seck 2010 Met+SU vs. Met+long-acting DPP-IV-Inhibitor: Handelsman 2017 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 Met+SU v. Met+Glinide: Derosa 2009b, Gerich 2005, Ristic 2007</p>
--	---

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: Gesamtmortalität (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
-------------	--	--	--	--	-----	----------------

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]

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)
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
-------------	--------------	--------------	----------------------	---------	----------	----------------

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+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)
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

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 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

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%

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	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)

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.

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: 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 sulphonylurea 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 sulphonylurea 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 sulphonylurea 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 sulphonylurea with metformin plus a premixed or basal insulin (adding in the study described in the prior comparison), metformin plus sulphonylurea 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 glycosylated 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 group with adjudicated-confirmed acute pancreatitis.</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“. ITT-Analyse: low</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
		<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>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 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 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: - "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>

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-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 isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007(2):CD005613.	Suchzeitraum: keine Angabe Population: Pat. mit Typ-2-Diabetes Interventionen und Vergleiche: - long-acting insulin analogues (insulin glargine or insulin detemir) vs. NPH insulin - combination therapy: additional antihyperglycaemic agent had to be part of each treatment arm.	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-y-y No evidence for a beneficial effect of long-acting analogues on patient-oriented outcomes like

Jahr	Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Kommentar, Datenqualität
	ID #19409	<p>- Only studies reporting on insulin scheme with subcutaneous application included Dauer: ≥ 24 weeks or longer Studientyp: RCTs (parallel or cross-over design, blinded or open-label) Eingeschlossene Studien: - 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. Subgruppen/ Sensitivitätsanalysen: - Subgruppen nicht durchgeführt repeating the analysis - 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).</p>	<p>- 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. rate of symptomatic, overall and nocturnal hypoglycaemia - statistically significantly lower in patients treated with either insulin glargine or detemir symptomatic hypoglycaemia: 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%) Detemir vs NPH: RR 0.56 (95% CI 0.42 to 0.74) in favour insulin detemir overall hypoglycaemia: 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. 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%) nocturnal hypoglycaemia: 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%) Detemir versus NPH: RR 0.63 (95%CI 0.52 to 0.76; I² = 0%, 2 studies) for patients experiencing at least one nocturnal hypoglycaemic event in favour of insulin detemir</p>	<p>mortality, morbidity, quality of life obtained Qualität - 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.</p>

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</p> <p>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 = 11, glipizide = 2, tolazamide = 2, gliclazide = 1,</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>glimpepiride = 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 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) - Albiglutid vs. Sitagliptin (1) 	<p>(Nur für Insulin) Insulin: 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: 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: Most studies had a high risk of bias due to funding and attrition bias, and an unclear risk of detection bias 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. - Baselinedaten werden bei den einzelnen Studien und nicht zusammenhängend berichtet (Studiendauer, eGFR).</p>

Jahr	Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Kommentar, Datenqualität
		<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). Suchzeitraum: bis 31.10.2018 Population: adult, non-pregnant people with type-2-diabetes 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. Studiendauer: at least 24 weeks Studientype: RCT</p>	<p>Angegeben als Risk with regular human insulin (RHI) versus Risk with short-acting insulin analogues 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%) Macrovascular or microvascular complications: not reported 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 Qualität: - 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, microvascular or macrovascular complications of diabetes), especially</p>

Jahr	Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Kommentar, Datenqualität
		<p>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 war 0,08 events per participant per month higher (0,00 lower to 0,16 higher). COE: very low.</p> <p>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 war 0,03% lower (0,16% lower to 0,09% higher), COE: low.</p> <p>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>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</p> <p>Population: Diabetes mellitus (keine Differenzierung der Typen)</p> <p>Intervention/Vergleich: - any type/preparation of human insulin vs. any type/ preparation of animal insulin</p> <p>Studiendauer: ≥ 1 Monat</p> <p>Studientyp: RCT</p> <p>eingeschlossenen Studien: für Typ-II-Diabetes: Ho 1991; Lam 1988; Moffitt 1984; Tindall 1988:</p> <p>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 - age</p>	<p>Zusammenfassung aller Ergebnisse (sowohl T1D und T2D):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>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>repeating the analyses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>4 Studien haben ausschließlich T2D eingeschlossen, keine Subgruppenanalysen</p> <p>Ho 1991: Semi-synthetic vs. Purified porcine; 12 months</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insulin antibodies [%]: 78 vs 100 (hum. vs anim.) - Adverse effects: 0 severe hypoglycaemic episodes; drop-outs: 3 vs 1 (hum. vs anim.) <p>Lam 1988: Semi-synthetic vs. Purified porcine; 3 months</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Moffitt 1984: Semi-synthetic (?) vs. Purified porcine (?; 2 [months]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Tindall 1988: Recombinant DNA vs. Purified porcine; 6 months:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA1c [%]: 10.6 vs 11.2 (hum. vs anim.) [median] - Adverse effects: 46 vs 4 hypoglycaemic episodes (hum. vs anim.) - mainly nocturnal events 	<ul style="list-style-type: none"> - Inclusion criteria described in 73% and exclusion criteria in 55% <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.</p> <p>#22172</p>	<p>Suchzeitraum: 03/2005 Population: type 1 or type 2 diabetes, any age or sex (2028 Pat. mit T2D)</p> <p>Interventionen und Vergleiche: short acting insulin analogue vs. regular human insulin</p> <p>>> 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>Dauer: > 4 Wochen</p>	<p>HbA1c - type 2 diabetic patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Overall hypoglycaemic episodes - type 2 diabetic patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - weighted MD of the overall mean hypoglycaemic episodes per patient per month was -0.2 (95% CI - 0.5 to 	<p>AMSTAR: 7 ca-y-y-y-y-ca-n-y-ca-y</p> <p>Zahlen im Text gerundet (siehe Forest Plot S. 71)</p> <p>Qualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 43 studies (88%) poor methodological quality ('C'), - 12% of the studies of higher quality ('B') and described

Jahr	Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Kommentar, Datenqualität
		<p>Studientyp: RCTs (blinded and open, parallel, cross-over)</p> <p>Eingeschlossenen Studien: 17/ 42 included randomised studies were of parallel design, the others had a crossover design.</p> <p>All trials were published after 1995</p> <ul style="list-style-type: none"> - n= 8274; - 6184 type 1 diabetic; 2028 type 2 diabetic; 107 gestational diabetes <p>Subgruppen/ Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - different interventions; - duration of intervention; - different types of insulin analogues (Lispro vs. Aspart vs. Glulisine). 	<p>0.1, heterogeneity: P = 0.8) for analogues in comparison to regular insulin.</p> <p>Severe hypoglycaemic episodes - type 2 diabetic patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>methodological issues in some detail</p> <p>Im Volltextscreening ausgeschlossen: review was withdrawn and split into two Cochrane 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
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 .	S3-LL
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 .	

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[40]

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

Population: ≥18J, DM Typ 2

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).

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.

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.

Interventionsdauer: mindestens 6 Monate

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

- 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[40]

KUMAMOTO	HbA1c <7% Nü-BZ <140mg/dl BZ 2h postprandial <200mg/dl	Diabetesbezogene Symptombefreiheit, 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 Symptombefreiheit 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> <p>Kontrollgruppe: 1-2x tgl. intermediäres Insulin. 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[40]

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;

Abgelaufen: Konsultationsphase seit dem

	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[40]

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	- ACCORD, VADT, ADVANCE: schwere Hypoglykämien signifikant häufiger in der Interventionsgruppe	Einbezogene Studien: ACCORD, ADVANCE, KUMAMOTO, UKPDS, VADT; - Keine Angaben in UGDP,

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[40]

	- UKPDS: keine detaillierten Angaben -KUMAMOTO, van der Does: es traten keine schweren Hypoglykämien auf	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.	Informationen zu schweren unerwünschten Ereignissen nur in ACCORD und VADT - 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 4.10 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][65]	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]. [66]	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].[67]</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].[68]</p>	<p>EMA</p>
<p>European Medicines Agency (EMA). SGLT2 inhibitors. Annex IV. Scientific conclusions. 18/05/2016. 2016 [cited: 2020-06-25].[69]</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].[70]	EMA, Risk Management Plan
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].[71]	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].[72]	EMA, Assessment report
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].[73]	EMA, Assessment report
European Medicines Agency (EMA). Summary of Risk Management Plan for INVOKANA (Canagliflozin) 03/10/2018. 2013 [cited: 2020-06-25].[74]	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].[75]	FDA

Zitat	Quelle / Kommentar
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]. [76]	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]. [77]	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]. [78]	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]. [79]	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]. [80]	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]. [81]	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]. [82]	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]. [83]	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

Zitat	Kommentar
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
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
Albiglutid	
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Außervertriebnahme 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

Zitat	Kommentar
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
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]. [84]	AkdÄ, weitere Risikoinformationen
Gundert-Remy U. Vorläufige Bewertung der epidemiologischen Befunde bei inkretinbasierten Arzneimitteln (DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptor-Agonisten). <i>Arznei-Verordnung in der Praxis (AVP)</i> 2019; 46(3-4):126.	AkdÄ vorläufige Bewertung
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. [85]	AkdÄ Bekanntgaben 2010

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. 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.
9. 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>.
10. 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. Qualitäts-sich.* 2002; 96(Suppl III):3–60.
11. 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.
12. 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.
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 + Domäne 8.* 2008 [cited: 2019-09-05]. <http://www.leitlinien.de/mbd/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>.
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
15. 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>.
16. Brunsmann F, R G von, K R, et al. Patientenbeteiligung - Diagnosespezifische Erfahrungen einbringen. *Dtsch Arztebl* 2004; 101(28-29):A-2026-9.
17. 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/mbd/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe33.pdf>.
18. 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.
19. 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.
20. 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>.
21. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI), Schulz M, Griesler J. Auswertungen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2(Präsentation); 2019.

22. 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.
23. 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>.
24. 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. 2016. <http://www.cochrane.de/de/rob-manual>; AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung.html>.
25. 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>.
26. 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>.
27. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision: 6. Rating the quality of evidence-impresion. *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>.
28. 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>.
29. 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>.
30. 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>.
31. 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>.
32. 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>.
33. 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>.
34. 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>.
35. 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>.
36. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Fachgesellschaften. 2010 [cited: 2017-09-15]. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/empfang-coi.pdf.
37. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Regel für das Leitlinienregister: Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten bei Leitlinienvorhaben. Version 2.3. Betaversion für Praxistest. 2016 [cited: 2017-08-02]. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20160630_AWMF-Regel-Interessenkonflikte_V2.3_Betaversionf.pdf.
38. 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.
39. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Version 2.0. 2016 [cited: 2019-09-05]. https://www.ebm-netzwerk.de/de/medien/pdf/gpggi_2_20160721.pdf.
40. 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.
41. 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>.
42. 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>.
43. 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/>.
44. 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>.
45. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimperide 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>.

46. Vos RC, van Avendonk MJ, Jansen H, et al. 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. DOI: 10.1002/14651858.CD006992.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27640062>.
47. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD003418. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495054>.
48. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12:CD013228. DOI: 10.1002/14651858.CD013228. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30556900>.
49. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443605>.
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. 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>.
52. 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>.
53. 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>.
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. 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>.
56. 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>.
57. 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>.
58. 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>.
59. 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>.
60. 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>.
61. 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>.
62. 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>.
63. 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>.
64. 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>.
65. 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]. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2019/20190122.pdf>.
66. 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].
67. 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.
68. 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.

69. 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/sgl2-inhibitors-article-20-procedure-annex-iv_en.pdf.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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>.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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>.
85. 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.