

# Nationale VersorgungsLeitlinie

## Typ-2-Diabetes

Leitlinienreport



Version 3.0

AWMF-Register-Nr. nvl-001

### Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften

© 2023 NVL-Programm



## Impressum

### HERAUSGEBENDE

Bundesärztekammer (BÄK) [www.baek.de](http://www.baek.de)  
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) [www.kbv.de](http://www.kbv.de)

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [www.awmf.org](http://www.awmf.org)

### AUTOR\*INNEN – LEITLINIENREPORT NVL TYP-2-DIABETES, VERSION 3.0

Corinna Schaefer; Dr. Christina Brockamp  
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

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](mailto:nvl@azq.de)  
Internet: [www.leitlinien.de](http://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 (Evidenz und weitere Erwägungen);
- Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen;
- Leitlinienreport (das vorliegende Dokument);
- Patientenleitlinie;
- weitere Patientenmaterialien wie Patientenblätter und Kurzinformationen.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms [www.leitlinien.de/diabetes](http://www.leitlinien.de/diabetes).

### BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Leitlinienreport. Version 3.0. 2023 [cited: YYYY-MM-DD]. DOI: 10.6101/AZQ/000500. [www.leitlinien.de/diabetes](http://www.leitlinien.de/diabetes).

Internet: [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de), [www.awmf.org](http://www.awmf.org).

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite [www.leitlinien.de/diabetes](http://www.leitlinien.de/diabetes) zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de) bzw. [www.awmf.org](http://www.awmf.org) enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

### Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Nutzenden aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der pharmazeutischen Unternehmen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall entsprechende Fachleute zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Die Nutzenden selbst bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

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

Abweichend davon stimmen die Rechteinhaber\*innen der uneingeschränkten Nutzung ihrer für diese Leitlinie erstellten Abbildungen und Tabellen durch Dritte ausdrücklich zu. Insbesondere ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Nutzung gestattet, einschließlich der vollständigen oder teilweisen Aufnahme von Abbildungen und Tabellen in veränderter oder unveränderter Form in amtlichen Werken, wie den Richtlinien und Tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses, und deren Veröffentlichung, unter anderem im Bundesanzeiger und im Internet.

## Inhaltsverzeichnis

Impressum .....	1
1 Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien .....	5
2 NVL Typ-2-Diabetes – Version 3 .....	6
3 Adressat*innen.....	7
4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	7
5 Patient*innenbeteiligung.....	12
6 Auswahl und Bewertung der Evidenz.....	13
6.1 Zusammenfassung der bisherigen NVL zu Diabetes mellitus und aktuelles Vorgehen ...	13
7 Formulierung von Empfehlungen .....	15
8 Entwicklung und Konsentierung .....	16
9 Externe Begutachtung .....	17
10 Redaktionelle Unabhängigkeit .....	18
11 Gültigkeit und Aktualisierung.....	19
12 Anwendung und Verbreitung .....	19
12.1 Materialien und Formate .....	19
12.2 Implementierung und Öffentlichkeitsarbeit .....	20
13 Evaluation.....	20
Tabellenverzeichnis.....	21
Anhang.....	22
Anhang 1 Management von Interessenkonflikten .....	22
Anhang 2 Endpunktgraduierung.....	23
Anhang 3 Formale Prüfung der bestehenden Empfehlungen.....	24
Anhang 4 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation .....	51
Anhang 5 Übersicht weiterer zugehöriger Dokumente .....	65
Literaturverzeichnis .....	66

## Information zu diesem Leitlinienreport

Dieser Leitlinienreport beschreibt das Vorgehen für die aktuelle Bearbeitung der Themenbereiche Epidemiologie und Diagnostik (Kapitel Epidemiologie, Screening und erhöhtes Diabetesrisiko, Diagnostik). Für die Erstellung der anderen veröffentlichten Kapitel der NVL Typ-2-Diabetes gilt der [Leitlinienreport, 2. Auflage](#) [1].

Im Rahmen der Bearbeitung der Version 3 der NVL Typ-2-Diabetes wurden auch diese zuvor veröffentlichten Kapitel durch die Leitliniengruppe geprüft. Die neu eingebrachte und diskutierte Literatur sowie die sich hieraus ergebenden Änderungen sind im Anhang 3 zu finden.

## 1 Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben im Jahr 2003 die gemeinsame Trägerschaft über das „Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien“ (NVL-Programm) sowie dessen gemeinsame Finanzierung vertraglich vereinbart [2].

Das NVL-Programm zielt auf die Entwicklung und Implementierung versorgungsbereichsübergreifender Leitlinien zu ausgesuchten Erkrankungen hoher Prävalenz unter Berücksichtigung der Methoden der Evidenzbasierten Medizin (EbM). Insbesondere sind NVL inhaltliche Grundlage für die Ausgestaltung von Konzepten der strukturierten und integrierten Versorgung [3].

Ziele des NVL-Programms sind insbesondere:

- Empfehlungen zu versorgungsbereichsübergreifenden Vorgehensweisen für ausgewählte hochprävalente 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, Angehörigen von weiteren Gesundheitsberufen sowie 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 jeweils aktuellen Fassung des AWMF-Regelwerks Leitlinien, entsprechend den Regeln für S3-Leitlinien [4], der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks GIN [5], und des Leitlinienbewertungsinstruments AGREE II [6].

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport [7] 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 [8].

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 [9].

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der Versorgung von Patient\*innen Berücksichtigung finden. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Leitlinienempfehlungen muss in der individuellen Situation geprüft werden nach den Prinzipien der Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und partizipativen Entscheidungsfindung [4,10].

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 legitimierte Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [8].

## 2 NVL Typ-2-Diabetes – Version 3

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 Version 3 der NVL Typ-2-Diabetes konsentiert. Die Beteiligung von Patient\*innen wird durch die Kooperation mit der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE) gewährleistet.

Im Jahr 2004 war die 1. Auflage der NVL Diabetes mellitus Typ 2 veröffentlicht worden [11]. In den darauffolgenden Jahren erfolgte eine Ausdifferenzierung zu verschiedenen Themenschwerpunkten, so dass zuletzt zum Themenbereich Diabetes mellitus sechs separate Leitlinien zur Verfügung standen. Die Träger des NVL-Programms haben in der Fachbeiratssitzung NVL am 21.12.2016 beschlossen, diese NVL wieder in eine Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes (2. Auflage) zusammenzuführen. Bei der Formulierung der Schlüsselfragen, Eckpunkte und Empfehlungen zur Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes orientieren sich die Expert\*innen an den Ausführungen der jeweils vorangegangenen Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [12], NVL Diabetes Strukturierte Schulungsprogramme [13], NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter [14], NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes [15], NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter [16] und NVL Typ-2-Diabetes Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen [17].

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

Die Überarbeitung der NVL Typ-2-Diabetes erfolgt modular. Die Version 3 der NVL Typ-2-Diabetes beinhaltet folgende Kapitel:

- Epidemiologie
- Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen
- Screening und erhöhtes Diabetesrisiko
- Diagnostik
- Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels

Sie ist Teil eines späteren Gesamtdokumentes. Weitere Themen werden im Rahmen der nächsten Versionen bearbeitet und veröffentlicht. Der vorliegende Leitlinienreport bezieht sich ausschließlich auf die Kapitel Epidemiologie, Screening und erhöhtes Diabetesrisiko sowie Diagnostik, die mit den Kapiteln aus der 2. Auflage [18] zusammengefügt und als Version 3 veröffentlicht wurden. Der Leitlinienreport zur 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes (Kapitel Partizipative Entscheidungsfindung und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereiche, Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels) ist unter dem Link [www.leitlinien.de/themen/diabetes/leitlinienreport](http://www.leitlinien.de/themen/diabetes/leitlinienreport) zu finden [1]. Im Rahmen der Bearbeitung der Version 3 der NVL Typ-2-Diabetes wurden auch die zuvor veröffentlichten Kapitel durch die Leitliniengruppe geprüft. Die neu eingebrachte und diskutierte Literatur und die sich hieraus ergebenden Änderungen sind im Anhang 3 zu finden.

### Zielsetzung der NVL Typ-2-Diabetes

Nationale VersorgungsLeitlinien sollen die Versorgung von Patient\*innen in Deutschland verbessern durch aktuelle wissenschaftlich begründete Empfehlungen zu Diagnostik, Behandlung und Rehabilitation sowie für ein strukturiertes und optimiertes Management der Erkrankung. Dazu gehört insbesondere auch eine verbesserte Kommunikation zwischen den Behandelnden über alle Sektoren- und Fächergrenzen hinaus sowie der Einbezug der Patient\*innen in alle Behandlungsentscheidungen.

Darüber hinaus erhoffen sich die Autor\*innen und die herausgebenden Organisationen der Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes konkret:

- 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, Angiologie, allgemeine Chirurgie, Dermatologie, Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin, Gastroenterologie, Gefäßchirurgie, Geriatrie, Innere Medizin, Kardiologie, Nephrologie, Neurologie, plastische, rekonstruktive und ästhetische Chirurgie, Ophthalmologie, Psychosomatik, Radiologie, Rehabilitation, Schlafmedizin, Sportmedizin, Urologie);
- die Angehörigen weiterer Gesundheitsberufe, die in den von einer NVL angesprochenen Versorgungsbereichen 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 zur Information weiterhin an

- die Vertragsverantwortlichen von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „Integrierten Versorgungsverbänden“;
- an weitere medizinische wissenschaftliche Fachgesellschaften/Organisationen und andere Herausgebende von Leitlinien;
- die Kostenträger im Gesundheitssystem;
- die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweisen.

### 4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

*Die hier veröffentlichte Zusammensetzung der Leitliniengruppe bezieht sich auf die aktuelle Bearbeitung der Kapitel Epidemiologie, Screening und erhöhtes Diabetesrisiko sowie Diagnostik. Die Zusammensetzung der Leitliniengruppe der anderen veröffentlichten Kapitel der NVL Typ-2-Diabetes ist im [Leitlinienreport, 2. Auflage \[1\]](#) dargestellt.*

Primäre Ansprechpartner\*innen bei der Benennung von Leitlinienautor\*innen sind die Mitgliedsgesellschaften der AWMF sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Die an der Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes maßgeblich beteiligten Fachgesellschaften wurden durch das ÄZQ angesprochen und um Entsendung von Mandatsträger\*innen in die Leitliniengruppe gebeten. Die Nominierung liegt im Verantwortungsbereich der angesprochenen medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Die Leitliniengruppe wurde multidisziplinär zusammengesetzt.

Vor Bearbeitung der Version 3 wurde folgende Fachgesellschaft nachbenannt:

- Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)

Bei der Erstellung der Version 3 der NVL Typ-2-Diabetes waren folgende Fachgesellschaften/Organisationen in der Leitliniengruppe vertreten:

- Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE)
- Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE) / Deutsche Diabetes Föderation e. V. (DDF)

- Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE) / Deutsche Diabetes-Hilfe – Menschen mit Diabetes e. V. (DDH-M)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG)
- Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG)
- Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e. V. (DGPRÄEC)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. (DGA)
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e. V. (DGCh)
- Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)
- Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e. V. (DGG)
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)
- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)
- Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)
- Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)
- Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V. (DGfW)
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)
- Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)
- Deutsche Schmerzgesellschaft e. V.
- Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V.
- Deutscher Verband für Podologie e. V. (ZFD)
- Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e. V. (DKPM)
- Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)
- Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland e. V. (VDBD)
- Verband Deutscher Podologen e. V. (VDP)
- Verband medizinischer Fachberufe e. V. (VMF)

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 Benannten der Fachgesellschaften aufgeführt, die an der Erstellung der Version 3 der NVL Typ-2-Diabetes und dem formalen Konsensusverfahren beteiligt waren. Autor\*innen, die an den vorherigen Auflagen der verschiedenen NVL beteiligt waren, sind im jeweiligen Leitlinienreport dokumentiert ([www.leitlinien.de/themen/diabetes/archiv](http://www.leitlinien.de/themen/diabetes/archiv)), der Leitlinienreport der 2021 veröffentlichten 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes [1,18] ist unter folgendem Link zu finden: [www.leitlinien.de/themen/diabetes/leitlinienreport](http://www.leitlinien.de/themen/diabetes/leitlinienreport).

**Tabelle 1: Vertreter\*innen der Fachgesellschaften/Organisationen**

Fachgesellschaft/Organisation	Name	Funktion in der Leitliniengruppe	Arbeitsgruppen zum Thema Diagnostik
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Manfred Krüger	Erstbenannter	-
	Prof. Dr. Martin Schulz	Stellvertreter	-
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Prof. Dr. Ulrich Alfons Müller	Erstbenannter Steuergruppe	Diagnostik der Glukosestoffwechselstörung, Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
	Dr. Andreas Klinge	Stellvertreter	-
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE)	Hannelore Loskill	Erstbenannte	-
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE)/ Deutsche Diabetes Föderation e. V. (DDF)	Elke Brückel	Erstbenannte	-
	Dr. Albrecht Dapp	Stellvertreter	-
	Helene Klein	Stellvertreterin	-
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE)/ Deutsche Diabetes-Hilfe – Menschen mit Diabetes e. V. (DDH-M)	Jörg Westheide (bis 12/2022)	Erstbenannter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
	Ümit Sahin	Stellvertreter	-
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	Diagnostik der Glukosestoffwechselstörung, Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen, KI / Fundusfotografie
	Prof. Dr. Jens Aberle	Stellvertreter	-
	Prof. Dr. Andreas Fritsche	Stellvertreter	-
	Prof. Dr. Bernhard Kulzer	Stellvertreter	-
	Dr. Ludwig Merker	Stellvertreter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
	Dr. Stephan Morbach	Stellvertreter	-
	Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland	Stellvertreter	Diagnostik der Glukosestoffwechselstörung, Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen, KI / Fundusfotografie
	Prof. Dr. Dan Ziegler	Stellvertreter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e. V. (DGPRÄEC)	PD Dr. Mojtaba Ghods <sup>1</sup>	Erstbenannter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
	Univ.-Prof. Dr. Adrien Daigeler	Stellvertreter	-
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)	Dr. Til Uebel	Erstbenannter Steuergruppe	Diagnostik der Glukosestoffwechselstörung, Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen, KI / Fundusfotografie
	Sabina Bülders	Stellvertreterin	-
	Dr. Stephan Fuchs (seit Juni 2022)	Stellvertreter	-
	Dr. Günther Egidi	Stellvertreter	-

Fachgesellschaft/Organisation	Name	Funktion in der Leitliniengruppe	Arbeitsgruppen zum Thema Diagnostik
	Dr. Kai Florian Mehrländer	Stellvertreter	Diagnostik der Glukosestoffwechselstörung, Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
	Dr. Uwe Popert	Stellvertreter	-
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	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)	Hon.-Prof. Dr. Martin Merkel	Erstbenannter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
	Univ.-Prof. Dr. Knut Mai	Stellvertreter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)	Prof. Dr. Diana Rubin	Erstbenannte	-
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)	PD Dr. Jutta Keller	Erstbenannte	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
	Univ.-Prof. Dr. Elke Roeb	Stellvertreterin	-
Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e. V. (DGG)	Prof. Dr. Gerhard Rügenapf	Erstbenannter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
	Prof. Dr. Martin Storck	Stellvertreter	-
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)	PD Dr. Dr. Univ. Rom Andrej Zeyfang	Erstbenannter	-
	PD Dr. Anke Bahrmann	Stellvertreterin	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)	Prof. Dr. Horst Harald Klein	Erstbenannter	-
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)	Univ.-Prof. Dr. Nikolaus Marx	Erstbenannter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
	Prof. Dr. Michael Lehrke	Stellvertreter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)	Prof. Dr. Peter Rene Mertens	Erstbenannter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
	Prof. Dr. Tobias B. Huber	Stellvertreter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)	Prof. Dr. Helmar C. Lehmann	Erstbenannter	-
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)	Prof. Dr. Susanne Grundke	Erstbenannte	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)	Univ.-Prof. Dr. Johannes Kruse (auch für DKPM benannt)	Erstbenannter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
	Prof. Dr. Frank Petrak (auch für DKPM benannt)	Stellvertreter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)	Dr. Peter Hübner	Erstbenannter	-

Fachgesellschaft/Organisation	Name	Funktion in der Leitliniengruppe	Arbeitsgruppen zum Thema Diagnostik
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)	Univ.-Prof. Dr. Christoph Schöbel	Erstbenannter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP)	Prof. Dr. Dr. Christine Joisten	Erstbenannte	-
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)	Prof. Dr. Ruth Kirschner-Hermanns	Erstbenannte	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
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)	PD Dr. Klaus Dieter Lemmen	Erstbenannter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen, KI / Fundusfotografie
	Prof. Dr. Hansjürgen Agostini	Stellvertreter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen, KI / Fundusfotografie
	Prof. Dr. Bernd Bertram	Stellvertreter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen, KI / Fundusfotografie
Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)	Prof. Dr. Jörg Barkhausen	Erstbenannter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
	Prof. Dr. Michael Uder	Stellvertreter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
Deutsche Schmerzgesellschaft e. V.	Jun.-Prof. Dr. Elena Enax-Krumova	Erstbenannte	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V.	Andreas Fründ	Erstbenannter	-
	Dipl. Geogr. Reina Tholen, † 2022	Stellvertreterin	-
Deutscher Verband für Podologie e. V. (ZFD) <sup>2</sup>	Martina Schmidt	Erstbenannte	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)	Prof. Dr. Frank Petrak (auch für DGPM benannt)	Erstbenannter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
	Univ.-Prof. Dr. Johannes Kruse (auch für DGPM benannt)	Stellvertreter	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)	Prof. Dr. Jost Langhorst	Erstbenannter	-
	Dr. Petra Klose	Stellvertreterin	-
Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland e. V. (VDBD)	Doris Schöning, MSc	Erstbenannte Steuergruppe	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
	Dr. Nicola Haller	Stellvertreterin	-
	PD Dr. Nicole Müller	Stellvertreterin	-
Verband Deutscher Podologen e. V. (VDP) <sup>2</sup>	Tatjana Pfersich	Erstbenannte	Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen
Verband medizinischer Fachberufe e. V. (VMF)	Monika Rueb	Erstbenannte	-
	Jutta Hartmann	Stellvertreterin	-
Erstbenannte/r: Erstbenannte/r Vertreter/in der Fachgesellschaft; Stellvertreter/in: Stellvertreter/in des/der Erstbenannten; KI / Fundusfotografie: KI-basierte Verfahren zur Auswertung von Fundusfotografien.			

<sup>1</sup> Herr Dr. med. univ. Rick Bidassek war als beobachtende Vertretung von Herrn PD Dr. Ghods bei den Zoomkonferenzen am 17.08.2021 und 29.03.2022 anwesend.

<sup>2</sup> ZFD und VDP verfügen im Konsensprozess zusammen über eine Stimme.

**Tabelle 2: Methodik, Redaktion und Moderation**

Redaktion und Moderation		
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
Dr. Christina Brockamp	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung, Methodische Begleitung, Moderation, Redaktion
Dr. Natascha Einhart (bis September 2018)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung, Methodische Begleitung, Moderation, Redaktion
Dr. Juliane König (ab April 2021)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	punktueller Unterstützung bei Evidenzaufbereitung, Durchführung von Konferenzen und Redaktion
Dipl.-Pharm Katrin Krueger, MSc	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	punktueller Unterstützung bei Evidenzaufbereitung, Durchführung von Konferenzen und Redaktion
Peggy Prien	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung, Protokoll während der Konsensuskonferenz (08/2022)
Svenja Siegert	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Redaktion Patientenmaterialien
Dr. Susanne Schorr (bis Juli 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, punktueller Unterstützung bei der Durchführung von Konferenzen und Redaktion
Dr. Sabine Schwarz	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Redaktion Patientenmaterialien
Isabell Vader, MPH (bis Januar 2021)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung, Protokoll der Konsensuskonferenz (2. Auflage)

Personen, die an der 2. Auflage (2021) der NVL Typ-2-Diabetes beteiligt waren, sind im entsprechenden Leitlinienreport dokumentiert (siehe [www.leitlinien.de/themen/diabetes/leitlinienreport](http://www.leitlinien.de/themen/diabetes/leitlinienreport)) [1].

## 5 Patient\*innenbeteiligung

Neben der wissenschaftlichen Evidenz und den professionellen Erfahrungen stellen die Erfahrungen und Lösungsvorschläge von Patient\*innen(-organisationen) im Hinblick auf die Versorgungssituation bei der betreffenden Erkrankung eine wertvolle Informationsquelle für Leitlinien dar [19]. Vor diesem Hintergrund haben BÄK, KBV und AWMF die konsequente Beteiligung von Patient\*innen am NVL-Programm beschlossen. Gemäß AWMF-Regelwerk Leitlinien sind Patient\*innen regelhaft beteiligt an der NVL-Erstellung, am externen Begutachtungsverfahren und an der Erstellung von Patientenleitlinien (siehe Kapitel 12.1 Materialien und Formate) zur entsprechenden NVL.

Die Benennung von Patientenvertreter\*innen erfolgt nach einem transparenten, standardisierten Verfahren (siehe [Handbuch Patientenbeteiligung](#) [20]) über die Dachverbände der Selbsthilfeorganisationen:

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

Die Interessenvertretung der an einem Typ-2-Diabetes erkrankten Menschen übernahmen Elke Brückel, Dr. Albrecht Dapp, Helene Klein, Hannelore Loskill, Ümit Sahin und Jörg Westheide (siehe auch Tabelle 1). Die Patientenvertreter\*innen sind den Benannten der Fachgesellschaften gleichgestellte Mitglieder der Leitliniengruppe.

## 6 Auswahl und Bewertung der Evidenz

### 6.1 Zusammenfassung der bisherigen NVL zu Diabetes mellitus und aktuelles Vorgehen

Grundlage der Überarbeitung bildeten die bisherigen sechs separaten NVL zu Diabetes mellitus [12–17], die als Vorbereitung der Auftaktsitzung 2018 zu einer „Urfassung“ zusammengefasst worden waren (siehe auch Kapitel 2 NVL Typ-2-Diabetes – Version 3). Die medikamentöse Therapie und ein generisches Kapitel zur partizipativen Entscheidungsfindung waren in dieser Sitzung am höchsten priorisiert und zuerst bearbeitet worden (2. Auflage NVL Typ-2-Diabetes [18]).

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

Für das Kapitel Epidemiologie wurde gezielt nach epidemiologischen Daten aus dem deutschen Versorgungskontext gesucht.

#### Themenübergreifende strukturierte Recherche (aggregierte Evidenz)

Zur Aktualisierung des Themenbereichs Diagnostik erfolgte eine strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten oder HTA-Berichten zum Thema Typ-2-Diabetes, die durch das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), das National Institute for Health and Care Excellence (NICE), die Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) oder die Cochrane Collaboration erstellt wurden. Diese Institutionen wurden auf Grund ihrer evidenzbasierten Vorgehensweise, ihrer hohen Berichtsqualität, ihrer wissenschaftlichen Unabhängigkeit und – im Falle des IQWiG und NICE – ihres Bezugs zum deutschen bzw. europäischen Versorgungskontext als primäre Quellen systematischer Übersichtsarbeiten ausgewählt. Alle für die NVL inhaltlich relevanten Ergebnisse des Title-/Abstract-Screenings wurden den verschiedenen geplanten Kapiteln der NVL Typ-2-Diabetes zugeordnet. Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte, die für den Themenbereich Diagnostik inhaltlich relevant waren, wurden anschließend im Volltext-Screening bewertet und extrahiert.

Konnte in der Recherche zu einem Themenkomplex keine aktuelle Evidenz identifiziert werden, wurde Evidenz aus bisherigen NVL zu Typ-2-Diabetes herangezogen [12–17].

#### Systematische Evidenzrecherche

Eine zusätzliche systematische Recherche erfolgte bei Fehlen thematisch passender Übersichtsarbeiten bei den oben genannten Institutionen. Systematische Recherchen wurden in Medline via Pubmed, der Cochrane-Datenbank und Epistemonikos durchgeführt. Die gefundenen Publikationen wurden zweistufig, als Titel/Abstract und im Volltext gesichtet. Die eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten und Primärstudien wurden bewertet und die Ergebnisse extrahiert. In den Evidenztabelle wurde die empfehlungsrelevante Evidenz ausführlich dargestellt (siehe Anhang 5).

Zu folgendem Thema wurde eine systematische Recherche durchgeführt:

- KI basierte Befundung von Fundusfotografien

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 eingingen.

#### Weitere Quellen

Zur Aktualisierung des Kapitels Epidemiologie wurde gezielt nach epidemiologischen Daten aus dem deutschen Versorgungskontext gesucht. Aktuelle verfügbare Daten wurden beispielsweise aus den Ergebnissen der DMP-Programme in der KV-Region Nordrhein [21], oder der aggregierten Darstellung der KV-Regionen Nordrhein und Westfalen-Lippe [22], aus Ergebnissen der Querschnittstudie GEDA 2019/2020-EHIS [23] sowie Auswertungen einer aktuellen Querschnittsstudie auf Basis bundesweiter ambulanter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten [24] und weiterer Analysen des RKI [25] herangezogen.

Einige der vorherigen NVL zum Themenbereich Diabetes mellitus basierten noch in Teilen auf einer Leitlinienadaptation nationaler sowie internationaler Leitlinien. Aktuell werden im NVL Programm keine Leitlinienadaptationen mehr durchgeführt. Die Suche nach aggregierter Evidenz liefert häufig aktuellere Ergebnisse.

Bei der Anmeldung der NVL im AWMF-Leitlinienregister und im Verlauf der Überarbeitung erfolgte dort eine Recherche nach themenverwandten evidenzbasierten Leitlinien (NVL, S3- sowie S2e-Leitlinien) aus dem deutschen Kontext. Auf diese wird für einzelne Empfehlungen und Hintergrundtexte verwiesen, um Dopplungen sowie doppelte Arbeitsabläufe und ungeklärte Widersprüche zu vermeiden [4]. Relevante internationale Leitlinien wurden bei Bedarf geprüft und zu Abweichungen ggf. Stellung genommen.

### Evidenzbewertung

Die methodische Bewertung der recherchierten Übersichtsarbeiten erfolgte zunächst mit dem AMSTAR-2-Tool [26]. Bewertet wurden sechzehn Fragen zur methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeit mit den Kategorien „ja“, „partiell ja“, „nein“ oder „nicht anwendbar“. Bewertet wurden die als kritische Domänen bezeichneten Fragen sowie die nicht-kritischen Domänen nach den vorgeschlagenen Bewertungskategorien „High“, „Moderate“, „Low“ und „Critically low“. Dabei durften für die Kategorie „High“ keine kritische Domäne oder eine nicht-kritische Domäne verletzt sein, für die Kategorie „Moderate“ mehr als eine nicht-kritische Domäne, für die Kategorie „Low“ eine kritische Domäne und für die Kategorie „Critically low“ mehr als eine kritische Domäne. Wird eine systematische Übersichtsarbeit mit „Critically low“ bewertet, führt dies nicht automatisch zum Ausschluss. Gegebenenfalls werden im Einzelfall die nicht erfüllten Kriterien individuell kritisch geprüft.

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 „hoch“, „niedrig“ oder „unklar“ bewertet wurden [27]. Die Bewertung von nicht randomisierten Studien erfolgte entsprechend den Empfehlungen zur „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“ [28]; diagnostische Studien wurden mit dem QUADAS-2-Tool bewertet [29].

### Aussagesicherheit der Evidenz

Die Aussagesicherheit der Evidenz für die klinisch als kritisch graduierten Endpunkte wurde nach folgenden Kriterien gemäß dem Vorgehen der internationalen GRADE-Arbeitsgruppe [30–38] in der Leitliniengruppe diskutiert:

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

Die Beurteilung der Aussagesicherheit erfolgt pro Endpunkt und abschließend insgesamt in die Kategorien „hoch“, „moderat“, „niedrig“ und „sehr niedrig“. Für den Fall, dass eine Bewertung nach GRADE bereits durch die Autor\*innen der systematischen Übersichtsarbeit erfolgt war, wurde diese übernommen. Wenn eine Bewertung nach GRADE nicht zur Verfügung stand, wurden die Präzision, Direktheit und Konsistenz der Evidenz, sowie endpunktbezogene Studienqualität betrachtet und narrativ beschrieben. Daraus ergab sich eine Bewertung der Aussagesicherheit der Evidenz in Anlehnung an GRADE von hoch bis sehr niedrig. Eigene GRADE-Bewertungen wurden nicht vorgenommen, da auch keine eigenen Metaanalysen durchgeführt wurden.

### Endpunktpriorisierung

Wie in der 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes [18] waren folgende Endpunkte in der Gruppe am höchsten priorisiert worden:

- Gesamtmortalität,
- kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität,
- diabetesbedingte Folgemorbidität und Mortalität (entsprechend der jeweiligen Fragestellung),
- Lebensqualität,
- Sicherheit und unerwünschte Wirkungen

Für diese fand eine Extraktion der Ergebnisse statt.

### Evidenzgrundlage der Patientenmaterialien

Die Patientenleitlinie und die Patientenblätter basieren grundsätzlich auf der Evidenzaufbereitung der NVL Typ-2-Diabetes. Die Evidenzgrundlage der bisher vorhandenen Patientenblätter finden Sie im [Leitlinienreport, 2. Auflage](#) [1].

## 7 Formulierung von Empfehlungen

Die Empfehlungsgrade wurden durch die Leitlinienautor\*innen im Rahmen eines formalen Konsensverfahrens vergeben (siehe Kapitel 8 Entwicklung und Konsentierung). Dabei wurden die folgenden Kriterien für die klinische Beurteilung vorgegeben [4,10,39]:

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

Die Graduierung der Empfehlungen im NVL-Verfahren entspricht den in Tabelle 3 dargestellten Symbolen. Zunächst bestimmt die Aussagesicherheit der Evidenz den Empfehlungsgrad. Eine moderate Aussagesicherheit der Evidenz führt demnach zu einem mittleren Empfehlungsgrad. Aufgrund der oben genannten Kriterien, insbesondere der Relevanz der Endpunkte und Effektstärken für die Betroffenen, kann es jedoch zu einem begründeten Auf- oder Abwerten der Empfehlungsstärke 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) ist sich die Leitliniengruppe 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) ist sich die Leitliniengruppe in ihrer Einschätzung weniger sicher.
- Bei offenen Empfehlungen (kann) ist sich die Leitliniengruppe nicht sicher. Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus.

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

**Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen, modifiziert nach [4,10]**

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

## 8 Entwicklung und Konsentierung

### Entwicklung

Der Entwicklungsprozess der Version 3 der NVL wurde durch das ÄZQ organisiert. Die Arbeiten zum Themenbereich Diagnostik erfolgte in drei Untergruppen. Diese beschäftigten sich mit der Diagnostik der Glukosestoffwechselstörung, dem Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen und der KI-basierten Befundung von Fundusfotografien. Die Arbeitsgruppe (AG) zur Diagnostik der Glukosestoffwechselstörung hatte die Arbeiten bereits 2018 nach der Auftaktsitzung begonnen. Die Arbeiten wurden zwischenzeitlich zugunsten der schnelleren Veröffentlichung der ersten beiden Kapitel in Auflage 2 zurückgestellt [18]. Nach Durchführung der Recherchen (siehe Kapitel 6 Auswahl und Bewertung der Evidenz) wurde die identifizierte Evidenz bewertet, extrahiert und zur Diskussion in der Arbeitsgruppe gestellt. Zwischen 2018 und 2022 wurden insgesamt neun Konferenzen per Telefon und/oder Video durchgeführt: Diagnostik der Glukosestoffwechselstörung 5, Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen 3, KI-basierte Befundung von Fundusfotografien 1. Die in den Arbeitsgruppen vorbereiteten Empfehlungen, der Algorithmus und die Tabellen wurden in der Online-Konferenz am 26. August 2022 formal konsentiert. Die Hintergrundtexte zu den Kapiteln wurden im schriftlichen Umlaufverfahren abgestimmt. Das Kapitel Epidemiologie wurde gemäß NVL-Methodik erstellt und ebenfalls im schriftlichen Umlauf in der Gruppe abgestimmt.

### Konsentierung

Die Empfehlungen, Tabellen und der Diagnose-Algorithmus wurden in der Konsensuskonferenz (26.08.2022) formal konsentiert. An den Abstimmungsprozessen nahmen die benannten Vertreter\*innen der an der Erstellung der NVL beteiligten Fachgesellschaften teil. Jeder Fachgesellschaft stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zur Verfügung.

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 dokumentiert. Der Ablauf des nominalen Gruppenprozesses 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.

**Tabelle 4: Feststellung der Konsensstärke**

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

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

**Tabelle 5: Konsensstärke der Abstimmungen**

Konsensstärke der Abstimmungen in der Konsensuskonferenz am 26.08.2022 (Nummerierung siehe Konsultationsfassung [41])	
Empfehlung 2-1	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Tabelle 2	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Empfehlung 2-2	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Tabelle 3	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)

**Konsensstärke der Abstimmungen in der Konsensuskonferenz am 26.08.2022 (Nummerierung siehe Konsultationsfassung [41])**

Empfehlung 3-1	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Empfehlung 3-2	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Tabelle 4	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Empfehlung 3-3	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Empfehlung 3-4	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Abbildung 1 und Tabelle 5	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Tabelle 6	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Tabelle 7	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Tabelle 9	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Empfehlung 3-5	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Tabelle 11	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Empfehlung 3-6	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Empfehlung 3-7	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Empfehlung 3-8	Starker Konsens (Zustimmung von 96%)
Empfehlung 3-9	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Tabelle 12: „Screeningintervalle für Untersuchungen auf Folge- und Begleiterkrankungen“	
Abschnitt Neuropathie + Tabelle 13	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Abschnitt Fußläsionen + Tabelle 14	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Abschnitt Nephropathie	Konsens (Zustimmung von 92,3%)
Abschnitt Retinopathie + Tabelle 15	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Abschnitt Depressive Störungen u. a.	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Abschnitt Abschätzung des kardiovaskulären Risikos	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Tabelle 16: „Screeninguntersuchungen auf Folge- und Begleiterkrankungen“	
Abschnitt DSPN und Fußläsionen	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Abschnitt autonome diabetische Neuropathie + Tabelle 17	Konsens (Zustimmung von 92%)
Abschnitt Nephropathie	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Abschnitt Retinopathie	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Abschnitt Depressive Störungen u. a.	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)
Abschnitt Abschätzung des kardiovaskulären Risikos	Starker Konsens (Zustimmung von 100%)

Tabelle 8 (Testdurchführung oGTT nach Richtlinien der WHO) und Tabelle 10 (Altersabhängige Referenzbereiche in zwei Kollektiven in Deutschland) wurden nicht formell abgestimmt.

Die Protokolle der Abstimmungen sind im ÄZQ hinterlegt.

## 9 Externe Begutachtung

Nach Fertigstellung der inhaltlichen Arbeiten an den Kapiteln Epidemiologie, Screening und erhöhtes Diabetesrisiko sowie Diagnostik der NVL Typ-2-Diabetes wurde die Konsultationsfassung auf der Internetseite des NVL-Programms ([www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de)) öffentlich zugänglich für sechs Wochen (vom 22.11.2022 bis 03.01.2023) zur Kommentierung bereitgestellt. Der Beginn dieses externen Begutachtungsverfahrens wurde auf den Internetseiten des ÄZQ und über eine Pressemitteilung an Presseverteiler bekanntgegeben.

Eingehende Kommentare wurden durch das ÄZQ gesammelt, aufbereitet und an die Leitliniengruppe weitergeleitet. In einer Zoomkonferenz am 27. Februar 2023 wurden die eingegangenen Kommentare diskutiert und daraus resultierende Änderungen beraten. Eingegangene Kommentare und entsprechende Beschlüsse mit ihren jeweiligen Begründungen sind im Anhang 4 des Leitlinienreports zu finden.

## 10 Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Erstellung der NVL Typ-2-Diabetes erfolgt in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern des NVL-Programms, KBV und BÄK. Diese finanzieren die Koordination und methodische Unterstützung der Entwicklung der NVL.

Die im Rahmen der Treffen anfallenden Reisekosten werden von den beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen getragen, die Leitlinienautor\*innen arbeiten ehrenamtlich und ohne Honorar.

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

- unabhängige Koordination der Leitlinie (ÄZQ);
- unabhängige Moderation (AWMF, ÄZQ);
- unabhängige Leitung von Arbeitsgruppen (ÄZQ);
- Evidenzaufbereitung durch Methodikerinnen (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 (Interessenkonfliktmanagement und tabellarische Übersicht der Erklärungen siehe Anhang 1). 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 [4,10,42]. Vor der Konsensuskonferenz wurden die IK von einem Gremium bewertet (Frau Dr. Nothacker/AWMF und Frau Schaefer/ÄZQ). Mit den Teilnehmenden der Konsensuskonferenz wurde erörtert, wie die Interessenkonflikte der einzelnen Teilnehmenden durch AWMF und ÄZQ bewertet wurden. Ausschlüsse aus der Leitliniengruppe wurden als nicht erforderlich angesehen.

Ein Interessenkonflikt wurde als „moderat“ eingeschätzt, wenn ein Experte/eine Expertin unabhängig vom Themenbezug zur Leitlinie regelmäßig persönliche Bezüge von der diagnostischen Industrie erhalten hat, einer Berater- oder Gutachtertätigkeit für die diagnostische Industrie (z. B. Abbott, Medtronic, Roche, Ascentia) im aktuellen oder einem der drei vorausgegangenen Jahre nachgegangen ist, oder federführende industriefinanzierte Drittmittelforschung durchgeführt hat. Als „hoch“ wurde ein Interessenkonflikt eingeschätzt, wenn Eigentümerinteressen an Laboren mit überwiegenden Einkünften von dort vorlagen oder entsprechende Patente bestanden. Das Halten einzelner Vorträge zu diagnostischen Themen, die von der diagnostischen Industrie finanziert wurden, wurden als „geringe“ Interessenkonflikte gewertet.

Experten mit einem „moderaten“ Interessenkonflikt wurde nahegelegt sich bei Empfehlungen zu Laboruntersuchungen der Stimme zu enthalten. In diesen Fällen sollte eine Doppelabstimmung erfolgen: Zunächst stimmen alle Mandatstragenden ab, unabhängig davon, ob ein IK vorliegt. Erreicht diese Abstimmung 100% Zustimmung, wird keine weitere Abstimmung durchgeführt, da sich dieses Ergebnis auch mit Enthaltungen nicht ändern kann. Wird keine 100%ige Zustimmung erreicht, wird das Ergebnis nicht mitgeteilt und verworfen, und es erfolgt eine erneute Abstimmung, diesmal mit Enthaltungen, wie zuvor festgelegt. Das dann erreichte Ergebnis wird veröffentlicht und gezählt. Eine Doppelabstimmung war nicht notwendig, da alle entsprechenden Abstimmungen 100% Zustimmung erzielten.

Lag bei dem oder der Erstbenannten der Fachgesellschaft ein Interessenkonflikt vor, wurde die Empfehlung vom jeweiligen Vertreter/der jeweiligen Vertreterin – sofern anwesend und ohne Interessenkonflikte – abgestimmt.

Vorgesehene Enthaltungen aufgrund eines Interessenkonfliktes in der Konsensuskonferenz sind im Anhang 1 dokumentiert.

## 11 Gültigkeit und Aktualisierung

### Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Die Version 3 der NVL Typ-2-Diabetes wurde am 15. Mai 2023 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet. Die Gültigkeit der NVL beträgt 5 Jahre. Es erfolgt eine jährliche Abfrage des Aktualisierungsbedarfs. Eine fünfjährige Überarbeitung und Herausgabe – gemessen ab dem Zeitraum der schriftlichen Publikation – wird angestrebt.

Im Rahmen der modularen Erstellung der NVL Typ-2-Diabetes wurden die bereits veröffentlichten Kapitel (Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels und Partizipative Entscheidungsfindung und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen [18]) vor der Zusammenführung und gemeinsamen Veröffentlichung mit den neuen Kapitel von der Leitliniengruppe geprüft. Die betrachtete und geprüfte Literatur und entsprechende Beschlüsse mit ihren jeweiligen Begründungen werden im Anhang 3 dargestellt.

### 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.leitlinien.de/diabetes](http://www.leitlinien.de/diabetes)) und die Internetseite des Leitlinienregisters der AWMF ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-001](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-001)).

### Änderungsprotokoll

Notwendige Korrekturen, Änderungen oder redaktionelle Überarbeitungen an den konsentierten und im Internet veröffentlichten Texten werden in 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](http://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 die Nutzenden von der Empfehlung zum Hintergrundtext und weiter zur Evidenz navigieren können. Technisch bedingt kann die Darstellung der html-Version von der PDF-Version abweichen – die Inhalte bleiben die gleichen.

#### Kurzfassung

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

#### Flyer und Foliensatz

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

#### Patientenblätter

Zur Implementierung der Empfehlungen der NVL bei spezifischen Entscheidungs- oder Informationssituationen wurden Patientenblätter erstellt. Diese sollen behandelnde Ärzt\*innen bei der Beratung der Patient\*innen 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 [43]) angewendet:

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

Zu diesen Themen wurden passende Patientenblätter gemäß den Anforderungen der „Guten Praxis Gesundheitsinformation“ [44] entwickelt. Die Patientenblätter werden mit der Leitliniengruppe abgestimmt und werden als integrierter Bestandteil der NVL Typ-2-Diabetes veröffentlicht. Evidenzgrundlage ist die Evidenzaufbereitung der NVL Typ-2-Diabetes (siehe [Leitlinienreport, 2. Auflage \[1\]](#)).

### 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 den Patientenvertreter\*innen und Mitgliedern der Leitliniengruppe gemäß einer festgeschriebenen Methodik (siehe [www.patienten-information.de/medien/methodik/erstellung-pll-mr-nvl-ol-2aufl-vers1.pdf](http://www.patienten-information.de/medien/methodik/erstellung-pll-mr-nvl-ol-2aufl-vers1.pdf)) erstellt und auf den Seiten des ÄZQ veröffentlicht ([www.leitlinien.de/diabetes](http://www.leitlinien.de/diabetes) bzw. [www.patienten-information.de/uebersicht/diabetes](http://www.patienten-information.de/uebersicht/diabetes)).

### Kurzinformationen

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

## 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](http://www.kbv.de/qep)) oder KTQ® ([www.ktq.de](http://www.ktq.de));
- Unterstützung der Verbreitung der Patientenleitlinie durch die Patient\*innenorganisationen ([www.patienten-information.de/ueber-uns/wie-wir-arbeiten#selbsthilfe](http://www.patienten-information.de/ueber-uns/wie-wir-arbeiten#selbsthilfe)).

## 13 Evaluation

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

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

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vertreter*innen der Fachgesellschaften/Organisationen .....	9
Tabelle 2: Methodik, Redaktion und Moderation .....	12
Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen, modifiziert nach [4,10].....	15
Tabelle 4: Feststellung der Konsensstärke.....	16
Tabelle 5: Konsensstärke der Abstimmungen .....	16

## Anhang

### Anhang 1 Management von Interessenkonflikten

Die hier veröffentlichten Interessenkonflikte beziehen sich auf die aktuelle Bearbeitung der Kapitel Epidemiologie, Screening und erhöhtes Diabetesrisiko sowie Diagnostik. Die Interessenkonflikte der anderen veröffentlichten Kapitel der NVL Typ-2-Diabetes sind im Leitlinienreport, 2. Auflage [1] dargestellt.

- Formular zur Darlegung von Interessenkonflikten:  
Download unter [www.leitlinien.de/methodik/pdf/nvl-interessenkonflikte.pdf](http://www.leitlinien.de/methodik/pdf/nvl-interessenkonflikte.pdf)
- Übersicht Interessenkonflikterklärungen mit externer Bewertung:  
Download unter: [www.leitlinien.de/themen/diabetes/leitlinienreport](http://www.leitlinien.de/themen/diabetes/leitlinienreport)

#### Anhang 1.1 Stimmenthaltungen bei der Konsensuskonferenz am 26.08.2022, Version 3

Vor der Konsensuskonferenz waren die Interessenkonflikte der Teilnehmenden durch AWMF und ÄZQ (Frau Dr. Nothacker und Frau Schaefer) bewertet worden. Ein Interessenkonflikt wurde als „moderat“ eingeschätzt, wenn ein Experte/eine Expertin unabhängig vom Themenbezug zur Leitlinie regelmäßige persönliche Bezüge von der diagnostischen Industrie erhalten hat, einer Berater- oder Gutachtertätigkeit für die diagnostische Industrie (z. B. Abbott, Medtronic, Roche, Ascentia) nachgegangen ist, oder federführende industriefinanzierte Drittmittelforschung durchgeführt hat mit der Folge der Stimmenthaltung bei Empfehlungen zu Laboruntersuchungen.

Jede Fachgesellschaft hatte eine Stimme. Waren mehrere Expert\*innen für eine Fachgesellschaft benannt und hatte nur einer/eine einen IK angegeben, so konnte eine andere Vertreterin/ein anderer Vertreter das Stimmrecht für die Fachgesellschaft wahrnehmen. Durch Abwesenheit von Teilnehmenden und der Vertretungsregel wurden nur eine Enthaltung notwendig. Da alle Abstimmungen mit entsprechendem thematischen Bezug eine Zustimmung von 100% erzielten, war die geplante Doppelabstimmung nicht notwendig.

Folgende Enthaltungen wurden festgelegt (Empfehlungen zu Laboruntersuchungen):

Empfehlung, Tabelle, Algorithmus (Nummerierung siehe Konsultationsfassung)	Enthaltung
Empfehlungen: 2-1, 2-2; 3-1 bis 3-7 Abbildung 1 Tabellen 3, 4, 5, 6, 7, 9	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Aberle (DDG)</li><li>▪ Kulzer (DDG)</li><li>▪ Marx (DGK)</li><li>▪ Müller (VDBD)</li><li>▪ Maier-Hasselmann (DGfW)</li><li>▪ Keller (DGVS)</li></ul>

Bei 4 von 5 der genannten Fachgesellschaften war eine Stimmübertragung auf Mandatstragende ohne IK möglich. Wurden Enthaltungen aufgrund von IK festgestellt, so sollte eine Doppelabstimmung erfolgen. Diese war aber nicht notwendig.

## Anhang 1.2 Übersicht: Tatsächliche Stimmhaltungen aufgrund von Interessenkonflikt in der Konsensuskonferenz vom 26.08.2022

### Stimmhaltungen bei der Konsensuskonferenz aufgrund IK

Empfehlung, Tabelle (Nummerierung siehe Konsultationsfassung)	Anzahl Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten
Empfehlung 2-1	100% Zustimmung, keine Doppelabstimmung erforderlich
Empfehlung 2-2, Tabelle 3	100% Zustimmung, keine Doppelabstimmung erforderlich
Empfehlung 3-1, Abbildung 1 und Tabelle 5	100% Zustimmung, keine Doppelabstimmung erforderlich
Empfehlung 3-2, Tabelle 4	100% Zustimmung, keine Doppelabstimmung erforderlich
Empfehlung 3-3 und 3-4	100% Zustimmung, keine Doppelabstimmung erforderlich
Tabelle 6	100% Zustimmung, keine Doppelabstimmung erforderlich
Tabelle 7	100% Zustimmung, keine Doppelabstimmung erforderlich
Tabelle 9	100% Zustimmung, keine Doppelabstimmung erforderlich
Empfehlung 3-5, 3-6, 3-7	100% Zustimmung, keine Doppelabstimmung erforderlich

## Anhang 2 Endpunktgraduierung

Die hier veröffentlichte Endpunktpriorisierung bezieht sich auf die aktuelle Bearbeitung der Themenbereiche Epidemiologie und Diagnostik (Kapitel Epidemiologie, Screening und erhöhtes Diabetesrisiko, Diagnostik). Die Endpunktpriorisierung der anderen veröffentlichten Kapitel der NVL Typ-2-Diabetes ist im Leitlinienreport, 2. Auflage [1] dargestellt.

### Bestätigung der Endpunktpriorisierung in der Konsensuskonferenz (26.08.2022)

- Gesamtmortalität,
- Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität,
- Diabetesbedingte Folgemorbidität und Mortalität (entsprechend der jeweiligen Fragestellung),
- Lebensqualität,
- Sicherheit und unerwünschte Wirkungen.

## Anhang 3 Formale Prüfung der bestehenden Empfehlungen

Im Rahmen der Erstellung der Version 3 wurden auch die bereits bestehenden Kapitel aus der 2. Auflage der NVL (Themenbereiche Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels, PEF) durch die Leitliniengruppe geprüft [18]. Zu folgenden Aspekten wurde Literatur zur Ergänzung bzw. Erwägung von Änderungen angeführt.

**Übersicht der Themen** (die Kapitelbezeichnungen und Angaben zu Tabellen und Abbildungen beziehen sich auf die 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes [18]):

- Kapitel 2.3: Algorithmus Medikamentöse Therapie: Priorisierung der Medikation
- Kapitel 2.5.1.2: Sicherheitsaspekte (Metformin): Verminderte Vitamin-B12-Spiegel
- Kapitel 2.5.3.2: Sicherheitsaspekte GLP-1-RA: Erkrankungen der Gallenblase und Gallenwege
- Kapitel 2.5.5.2: Sicherheitsaspekte (DPP4-Hemmer): Cholezystitis im Zusammenhang mit DPP-4-Inhibitoren
- Kapitel 2.5.6.2: Algorithmus der Insulintherapie: Verdeutlichung zur Fortführung der glukosesenkenden Therapie bei Eskalation der Insulintherapie

Die aufbereitete Literatur und der Umgang mit dieser wurde im elektronischen Umlauf und in einer Zoom-Konferenz der Leitliniengruppe (27.02.2023) diskutiert und konsentiert. Ergebnis der Diskussion zum Umgang mit der neuen Literatur ist im Folgenden dargestellt.

### Anhang 3.1 Kapitel 2.3: Algorithmus Medikamentöse Therapie

#### Kein hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse

(die Kapitelbezeichnungen und Angaben zu Tabellen und Abbildungen beziehen sich auf die 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes [18])

NVL (2. Auflage) [18]	Aktueller Text	Neue Literatur / Änderungsbedarf	Entscheidung Leitliniengruppe
2.3 Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes  Seite 31	Linker Strang Algorithmus (Kein hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse): Auswahl eines zweiten Medikaments ( <i>nach Metformin</i> ) entsprechend der Effekte auf priorisierte Endpunkte (siehe Tabelle 8)	Nathan DM, Lachin JM, Balasubramanyam A, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Glycemic Outcomes. N Engl J Med 2022; 387(12):1063–74. DOI: 10.1056/NEJMoa2200433. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36129996">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36129996</a> . Nathan DM, Lachin JM, Bebu I, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Microvascular and Cardiovascular Outcomes. N Engl J Med 2022; 387(12):1075–88. DOI: 10.1056/NEJMoa2200436. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36129997">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36129997</a> .  Extraktion GRADE-Study siehe unten	Keine Änderung der Tabelle, Studie im HGT beschreiben. <b>Begründung:</b> Nach Einschätzung der Leitliniengruppe wird die Tabelle 8 weitestgehend bestätigt und es ergibt sich aus der neuen Literatur kein Änderungsbedarf. Aus Sicht der Leitliniengruppe ist es ausreichend, die Studie im Hintergrundtext zu beschreiben.

**GRADE Study**

<b>GRADE Study - Design [45,46]</b>					
<b>Zitate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nathan DM, Lachin JM, Bal-asubramanyam A, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Glycemic Outcomes. N Engl J Med 2022; 387(12):1063–74. DOI: 10.1056/NEJMoa2200433. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36129996">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36129996</a>. #32992</li> <li>- Nathan DM, Lachin JM, Bebu I, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Microvascular and Cardiovascular Outcomes. N Engl J Med 2022; 387(12):1075–88. DOI: 10.1056/NEJMoa2200436. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36129997">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36129997</a>. #32991</li> </ul>				
<b>Design</b>	<p>Randomized, multicenter, open-label, parallel-group, comparative effectiveness clinical trial, n=5047, 36 clinical centers USA (randomization stratified by center)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- planned follow-up of approximately 4 to 7.5 years</li> <li>- mean follow-up 5.0 years, 85,8% at least 4 years</li> </ul>				
	<table border="1"> <tr> <td>Studienablauf</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>- run-in period 6-14 weeks before randomization: metformin dose increased to at least 1000mg/d, target maximal dose 2000mg/d</li> <li>- evaluation: every 3 months</li> </ul> </td> </tr> </table>	Studienablauf	<ul style="list-style-type: none"> <li>- run-in period 6-14 weeks before randomization: metformin dose increased to at least 1000mg/d, target maximal dose 2000mg/d</li> <li>- evaluation: every 3 months</li> </ul>		
Studienablauf	<ul style="list-style-type: none"> <li>- run-in period 6-14 weeks before randomization: metformin dose increased to at least 1000mg/d, target maximal dose 2000mg/d</li> <li>- evaluation: every 3 months</li> </ul>				
<b>Objective</b>	comparative effectiveness of glucose-lowering medications for use with metformin to maintain target glycated hemoglobin levels in persons with type 2 diabetes				
<b>Population</b>	<p>type 2 diabetes (duration &lt; 10 years), ≥ 30y</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 500mg metformin per day (no other antiglycaemic medication)</li> <li>- HbA1c 6.8 to 8.5%</li> </ul>				
<b>Intervention/Comparison</b>	<p>Metformin, standard diabetes education + one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- insulin glargine U-100 (hereafter, glargine),</li> <li>- glimepiride (sulfonylurea),</li> <li>- liraglutide (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1-RA),</li> <li>- sitagliptin (dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, DPP-IV-I)</li> </ul>				
<b>Anpassung Medikation</b>	<p>Startdosis und Titration</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glargine: daily, initial dose of up to 20 U, adjusted according to glucose levels monitored by participant</li> <li>- Glimepiride: increased from 1 to 2 mg to maximum of 8 mg/day, administered in divided doses adjusted according to glucose levels monitored by participant</li> <li>- Liraglutide: initiated 0.6 mg, escalation to maximum dose of 1.8 mg daily, depending on gastrointestinal side effects</li> <li>- Sitagliptin: at a dose of 100 mg, with dose adjusted according to kidney function.</li> </ul> <p>Anpassungen im Verlauf/Eskalation</p> <p>Assigned treatment continued until confirmed HbA1c &gt; 7.5% (&gt;58.5 mmol per mole).          →At that time, glargine was added to the noninsulin treatments.          →participants assigned to glargine who had a secondary outcome event and those in the other three treatment groups who had a tertiary outcome event (confirmed HbA1c &gt; 7,5% after secondary outcome), treatment was intensified by adding prandial rapid-acting insulin aspart to the glargine regimen, and the randomly assigned medications, with the exception of glargine, were discontinued.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glycaemic management assumed by study staff</li> <li>- Other than diabetes interventions (including the management of hypertension and dyslipidemia), performed by participant's own health care provider.</li> </ul>				
<b>Outcomes</b>	<table border="1"> <tr> <td>Primary outcome</td> <td>Time to (subsequently confirmed) HbA1c ≥ 7,0% (measured quarterly)</td> </tr> <tr> <td>Secondary outcome</td> <td>Time to (subsequently confirmed) HbA1c &gt; 7,5%</td> </tr> </table>	Primary outcome	Time to (subsequently confirmed) HbA1c ≥ 7,0% (measured quarterly)	Secondary outcome	Time to (subsequently confirmed) HbA1c > 7,5%
Primary outcome	Time to (subsequently confirmed) HbA1c ≥ 7,0% (measured quarterly)				
Secondary outcome	Time to (subsequently confirmed) HbA1c > 7,5%				

### GRADE Study - Design [45,46]

	Tertiary outcome	Time to (subsequently confirmed) HbA1c > 7,5% after secondary outcome (while receiving study medications and basal insulin) (siehe Anpassung Medikation)
	Other outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- serious adverse events;</li> <li>- targeted adverse events (severe hypoglycemia, pancreatitis, pancreatic and other cancers) adjudicated by committee;</li> <li>- effects on microvascular complications and cardiovascular disease and risk factors for these conditions.</li> </ul> <p>Prespecified secondary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertension</li> <li>- dyslipidemia,</li> <li>- confirmed moderately or severely increased albuminuria</li> <li>- eGFR &lt; 60 ml per minute per 1.73 m<sup>2</sup></li> <li>- diabetic peripheral neuropathy assessed with the Michigan Neuropathy Screening Instrument,</li> <li>- cardiovascular events: major adverse cardiovascular events [MACE], hospitalization for heart failure, aggregate outcome of any cardiovascular event)</li> <li>- death</li> </ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- history of a major cardio-vascular event in year before randomization,</li> <li>- NYHA classification of III or higher,</li> <li>- eGFR &lt; 30 ml per minute per 1.73 m<sup>2</sup>.</li> <li>- Current or previous (within past 6 months) treatment with any diabetes drug/glucose-lowering medication other than metformin</li> <li>- History of pancreatitis</li> </ul>
<b>Analysis</b>		intention to treat design (all randomized patients)
<b>prespecified subgroup-analyses</b>		age, race, ethnic groups, BMI, duration of diabetes, HbA1c-Levels
<b>sensitivity-analyses</b>		Covid-19, adherence to trial medication (per-protocol-analysis, i.e. visits where participants had not stopped study medication and had not initiated non-study glucose lowering medication(s))
<b>Multiple testing</b>		HR not adjusted for multiple comparisons

### GRADE Study – Baselinecharacteristics [45,46]

Baselinecharacteristics	
Age (mean (±SD))	57.2±10.0 years. 41.5% were at least 60 years,
Sex (% male)	63.6%
diabetes duration (mean)	4.2±2.7 years,
Daily metformin dose	1576±525 mg at initial screening, 1944±205 mg at randomization; 92.3% received 2000 mg per day,
BMI (mean)	34.3±6.8,
HbA1c (mean)	7.5±0.5% (58.3±5.3 mmol per mole)
Race/Ethnicity (%)	Caucasian 65,8% African Ancestry 19.8% Hispanic 18,6% Asian 3,6%

### GRADE Study – Baseline characteristics [45,46]

	American Indian (2,8%) Pacific Islander 0,6%
Systolic BP	128,3 ± 14,7 mmHg
Diastolic BP	77,3 ± 9,8 mmHg
Hypertension	76,9%
Blood-pressure medication use	69,3%
ACEi/ARB	58,1%
UACR ≥ 30mg/g	15,9%
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	94,9 ± 16,8
Diabetic peripheral neuropathy	41,9%
Statin use	63,6%
Current smoking	13,8%
History of CVD	6,6%

### Protocol completion and Adherence in the treatment grouping during the trial

- 94% of participants completed final visit, adhered to a mean of 92% of their expected trial visits. 27/5047 (0.5%) were lost to follow-up, 153 died during trial

Variable	Glargine (n=1263)	Glimepiride (n=1254)	Liraglutide (n=1262)	Sitagliptin (n=1268)
Retention – no/total no (%)	1138/1221 (93,2)	1142/1211 (94,3)	1156/1235 (93,6)	1144/1227 (93,2)
Overall adherence to trial visits - %	91,4%	92,9%	92,3%	92,8%
Mean follow up - years	4.9±1.4	5.0±1.3	5.0±1.3	5.0±1.3
Discontinuation of metformin — no. (%)	105 (8.3)	98 (7.8)	88 (7.0)	97 (7.6)
Use of nontrial, glucose-lowering medications outside the protocol, discontinuation of assigned trial treatment outside the protocol, or both — no. (%)¶	332 (26.3)	426 (34.0)	368 (29.2)	347 (27.4)
<1 yr after randomization	65 (5.1)	61 (4.9)	150 (11.9)	60 (4.7)
1 to <2 yr after randomization	51 (4.0)	65 (5.2)	51 (4.0)	60 (4.7)
≥2 yr after randomization	216 (17.1)	300 (23.9)	167 (13.2)	227 (17.9)
Duration of assigned trial treatment in accordance with the protocol — yr	4.3±1.8	4.2±1.7	4.1±2.0	4.3±1.7
Percentage of trial time during which participant received originally assigned treatment in accordance with the protocol	83.7±28.9	82.0±28.7	79.1±34.6	84.0±27.7
Discontinuation of assigned trial treatment outside the protocol - no. (%)	172 (13.6)	294 (23.4)	289 (22.9)	236 (18.6)
Use of nontrial glucose-lowering medication outside the protocol - no. (%)	176 (13.9)	208 (16.6)	136 (10.8)	193 (15.2)

### GRADE-Study - Primary and secondary metabolic outcomes [45,46]

Outcome	Glargine (n=1263)	Glimepiride (n=1254)	Liraglutide (n=1262)	Sitagliptin (n=1268)
<b>Primary metabolic outcome</b> (Time to (subsequently confirmed) HbA1c $\geq$ 7,0%)				
Participants – no (%)	852/1263 (67,4%)	908/1254 (72,4%)	860/1262 (68,2%)	981/1268 (77,4%)
Rate/100 participant-yr (95% CI)	26.5 (24.8–28.4)	30.4 (28.4–32.4)	26.1 (24.4–27.9)	38.1 (35.8–40.6)
<b>Pairwise hazard ratios (95% CI) (primary metabolic outcome)</b>				
	Glargine (n=1263)	Glimepiride (n=1254)	Liraglutide (n=1262)	Sitagliptin (n=1268)
Glargine	-	0,89 (0,81; 0,98)	1,02 (0,93; 1,12)	0,71 (0,64; 0,78)
Glimepiride	-	-	1,15 (1,04; 1,27)	0,79 (0,72; 0,88)
Liraglutide	-	-	-	0,69 (0,63; 0,76)
HR in treatment group as compared with all other treatment groups combined (95% CI)	0,87 (0,80; 0,94)	1,01 (0,93; 1,09)	0,84 (0,78; 0,91)	1,37 (1,27; 1,48)

There were no material differences with respect to the primary outcome across prespecified subgroups defined according to sex, age, or race or ethnic group; however, among participants with higher baseline HbA1c levels there appeared to be an even greater benefit with glargine, liraglutide, and glimepiride than with sitagliptin.

### Secondary metabolic outcome (time so confirmed HbA1c > 7,5%)

Participants – no (%)	498 (39.4)	633 (50.5)	583 (46.2)	697/1268 (55,0%)
Rate/100 participant-yr (95% CI)	10.7 (9.8–11.7)	14.8 (13.6–16.0)	13.0 (12.0–14.1)	17,5 (16.3–18.9)

### Pairwise HR (95% CI) (secondary metabolic outcome)

	Glargine (n=1263)	Glimepiride (n=1254)	Liraglutide (n=1262)	Sitagliptin (n=1268)
Glargine	-	0.73 (0.65–0.82)	0.83 (0.73–0.93)	0.61 (0.54–0.69)
Glimepiride	-	-	1.13 (1.01–1.27)	0.84 (0.75–0.93)
Liraglutide	-	-	-	0.74 (0.66–0.83)
HR in treatment group as compared with all other treatment groups combined (95% CI)	0.72 (0.65–0.79)	1.09 (1.00–1.20)	0.92 (0.84–1.01)	1.38 (1.26–1.51)
Restricted mean survival time over 4 yr of follow-up (95% CI) — days	1188 (1163–1212)	1115 (1090–1141)	1154 (1129–1179)	1030 (1002–1058)

### HbA1c (mean) at year 4

	Glargine	Glimepiride	Liraglutide	Sitagliptin
mean glycated hemoglobin levels	7,1%	7,3%	7,1%	7,2%

### GRADE-Study – Adverse events [45,46]

Adverse events	Glargine (n=1263)		Glimepiride (n=1254)		Liraglutide (n=1262)		Sitagliptin (n=1268)	
	no. of participants	event rate (95% CI)	no. of participants	event rate (95% CI)	no. of participants	event rate (95% CI)	no. of participants	event rate (95% CI)

### GRADE-Study – Adverse events [45,46]

	(%)		(%)		(%)		(%)	
Death	42 (3.3)	0.65 (0.47– 0.87)	43 (3.4)	0.67 (0.48– 0.90)	27 (2.1)	0.42 (0.27– 0.60)	41 (3.2)	0.63 (0.45– 0.86)
Severe hypoglycemia	16 (1.3)	0.32 (0.19– 0.49)	28 (2.2)	0.61 (0.43– 0.84)	12 (1.0)	0.21 (0.11– 0.35)	9 (0.7)	0.16 (0.08– 0.29)
Any adverse event	468 (37.1)	15.3 (14.3– 16.3)	480 (38.3)	16.0 (15.0– 17.0)	427 (33.8)	13.7 (12.8– 14.7)	452 (35.7)	14.9 (13.9– 15.8)
Weight gain*	166 (13.1)	3.0 (2.6–3.5)	152 (12.1)	2.8 (2.3– 3.2)	77 (6.1)	1.3 (1.1– 1.7)	115 (9.1)	2.0 (1.7– 2.4)
Gastrointestinal symptoms	451 (35.7)	16.5 (15.0–18.0)	422 (33.7)	15.1 (13.7– 16.6)	551 (43.7)	22.9 (21.0– 24.9)	435 (34.3)	15.1 (13.7– 16.6)

\*Participants who received liraglutide and sitagliptin had a mean weight loss of 3.5 kg and 2.0 kg, respectively, at 4 years, whereas the insulin and glimepiride groups had relatively stable weight.

### GRADE-Study – Mikro- and Makrovascular outcomes [45,46]

Prespecified secondary outcomes  (HR not adjusted for multiple comparisons)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertension</li> <li>- dyslipidemia,</li> <li>- confirmed moderately or severely increased albuminuria</li> <li>- eGFR &lt; 60 ml per minute per 1.73 m<sup>2</sup></li> <li>- diabetic peripheral neuropathy assessed with the Michigan Neuropathy Screening Instrument,</li> <li>- cardiovascular events (major adverse cardiovascular events [MACE], hospitalization for heart failure, aggregate outcome of any cardiovascular event)</li> <li>- death.</li> </ul>
---	--

**Any Cardiovascular disease** (defined as the first of any major adverse cardiovascular event (MACE; defined as death from cardiovascular disease or nonfatal myocardial infarction or stroke), unstable angina warranting hospitalization or revascularization, heart failure warranting hospitalization, or any revascularization event)

	Glargine (n=1263)	Glimepiride (n=1254)	Liraglutide (n=1262)	Sitagliptin (n=1268)	Total (n=5047)
No of participants/no at risk (%)	113/1257 (9,0)	115/1247 (9,2)	83/1251 (6,6)	121/1264 (9,6)	432/5019 (8,6)
Rate (95% CI)	1,87 (1,54; 2,25)	1,92 (1,59; 2,31)	1,36 (1,08; 1,69)	2,00 (1,66; 2,39)	1,79 (1,62; 1,96)
HR (95% CI) in one agent as compared with the others combined	1,07 (0,87; 1,33)	1,12 (0,9; 1,39)	0,71 (0,56; 0,90)	1,18 (0,96; 1,46)	

#### Pairwise HR (95% CI): Any cardiovascular disease

	Glargine (n=1263)	Glimepiride (n=1254)	Liraglutide (n=1262)	Sitagliptin (n=1268)
Glargine	-	0,97 (0,75; 1,26)	1,37 (1,03; 1,82)	0,93 (0,72; 1,21)
Glimepiride	-	-	1,41 (1,07; 1,87)	0,96 (0,74; 1,24)
Liraglutide	-	-	-	0,68 (0,51; 0,90)

#### MACE (defined as death from cardiovascular disease or nonfatal myocardial infarction or stroke)

	Glargine (n=1263)	Glimepiride (n=1254)	Liraglutide (n=1262)	Sitagliptin (n=1268)	Total (n=5047)

<b>GRADE-Study – Mikro- and Makrovascular outcomes [45,46]</b>					
No of participants/no at risk (%)	65/1257 (5,2)	59/1247 (4,7)	48/1251 (3,8)	69/1264 (5,5)	241/5019 (4,8)
Rate (95% CI)	1,05 (0,81; 1,34)	0,96 (0,73; 1,24)	0,78 (0,57; 1,03)	1,12 (0,87; 1,41)	0,98 (0,86; 1,11)
HR (95% CI) in one agent as compared with the others combined	1,12 (0,84; 1,49)	0,99 (0,74; 1,33)	0,75 (0,54; 1,03)	1,21 (0,91; 1,60)	
<b>Pairwise HR (95% CI): MACE</b>					
	Glargine (n=1263)	Glimepiride (n=1254)	Liraglutide (n=1262)	Sitagliptin (n=1268)	
Glargine	-	1,09 (0,77; 1,55)	1,35 (0,93; 1,96)	0,94 (0,67; 1,32)	
Glimepiride	-	-	1,24 (0,85; 1,81)	0,86 (0,61; 1,22)	
Liraglutide	-	-	-	0,70 (0,48; 1,01)	
<b>Hospitalization for heart failure</b>					
	Glargine (n=1263)	Glimepiride (n=1254)	Liraglutide (n=1262)	Sitagliptin (n=1268)	Total (n=5047)
No of participants/no at risk (%)	26/1257 (2,1)	30/1247 (2,4)	14/1251 (1,1)	30/1264 (2,4)	100/5019 (2,0)
Rate (95% CI)	0,42 (0,27; 0,61)	0,48 (0,33; 0,69)	0,22 (0,12; 0,38)	0,48 (0,32; 0,68)	0,40 (0,33; 0,49)
HR (95% CI) in one agent as compared with the others combined	1,11 (0,70; 1,76)	1,36 (0,88; 2,11)	0,49 (0,28; 0,86)	1,35 (0,87; 2,08)	
<b>Pairwise HR (95% CI): Hospitalization for heart failure</b>					
	Glargine (n=1263)	Glimepiride (n=1254)	Liraglutide (n=1262)	Sitagliptin (n=1268)	
Glargine	-	0,86 (0,51; 1,45)	1,85 (0,96; 3,55)	0,87 (0,51; 1,47)	
Glimepiride	-	-	2,16 (1,14; 4,06)	1,01 (0,61; 1,67)	
Liraglutide	-	-	-	0,47 (0,25; 0,88)	
<b>Death from cardiovascular causes</b>					
	Glargine (n=1263)	Glimepiride (n=1254)	Liraglutide (n=1262)	Sitagliptin (n=1268)	Total (n=5047)
No of participants/no at risk (%)	21/1257 (1,7)	16/1247 (1,3)	9/1251 (0,7)	21/1264 (1,7)	67/5019 (1,3)
Rate (95% CI)	0,33 (0,21; 0,51)	0,26 (0,15; 0,42)	0,14 (0,07; 0,27)	0,33 (0,21; 0,51)	0,27 (0,21; 0,34)
HR (95% CI) in one agent as compared with the others combined	1,43 (0,85; 2,43)	1,02 (0,58; 1,82)	0,47 (0,23; 0,95)	1,44 (0,85; 2,44)	
<b>Pairwise HR (95% CI): Death from cardiovascular causes</b>					
	Glargine (n=1263)	Glimepiride (n=1254)	Liraglutide (n=1262)	Sitagliptin (n=1268)	
Glargine	-	1,29 (0,67; 2,47)	2,30 (1,05; 5,01)	1,00 (0,55; 1,82)	

<b>GRADE-Study – Mikro- and Makrovascular outcomes [45,46]</b>					
Glimepiride	-	-	1,78 (0,79; 4,04)	0,77 (0,40; 1,48)	
Liraglutide	-	-	-	0,43 (0,20; 0,95)	
<b>Death from any cause</b>					
	<b>Glargine (n=1263)</b>	<b>Glimepiride (n=1254)</b>	<b>Liraglutide (n=1262)</b>	<b>Sitagliptin (n=1268)</b>	<b>Total (n=5047)</b>
No of participants/no at risk (%)	42 (1263 (3,3))	43/1254 (3,4)	27/1262 (2,1)	41/1267 (3,2)	153/5046 (3,0)
Rate (95% CI)	0,65 (0,47; 0,87)	0,67 (0,48; 0,90)	0,42 (0,27; 0,60)	0,63 (0,45; 0,86)	0,59 (0,50; 0,69)
HR (95% CI) in one agent as compared with the others combined	1,15 (0,80; 1,64)	1,22 (0,85; 1,73)	0,64 (0,42; 0,97)	1,12 (0,78; 1,60)	
<b>Pairwise HR (95% CI): Death from any cause</b>					
	<b>Glargine (n=1263)</b>	<b>Glimepiride (n=1254)</b>	<b>Liraglutide (n=1262)</b>	<b>Sitagliptin (n=1268)</b>	
Glargine	-	0,96 (0,63; 1,46)	1,54 (0,95; 2,50)	1,02 (0,66; 1,57)	
Glimepiride	-	-	1,61 (1,00; 2,61)	1,07 (0,69; 1,63)	
Liraglutide	-	-	-	0,66 (0,41; 1,07)	
<b>Microvascular Outcome in the ITT-Analysis</b>					
<b>Moderately increased albuminuria level (defined as a confirmed UACR ≥ 30mg/g)</b>					
	<b>Glargine (n=1263)</b>	<b>Glimepiride (n=1254)</b>	<b>Liraglutide (n=1262)</b>	<b>Sitagliptin (n=1268)</b>	<b>Total (n=5047)</b>
No of participants/no at risk (%)	136/1066 (12,8)	135/1046 (12,9)	121/1040 (11,6)	1115/1070 (10,7)	507/4222 (12,0)
Rate (95% CI)	2,76 (2,32; 3,26)	2,78 (2,33; 3,29)	2,46 (2,05; 2,95)	2,30 (1,90; 2,76)	2,57 (2,35; 2,81)
HR (95% CI) in one agent as compared with the others combined	1,10 (0,91; 1,34)	1,11 (0,91; 1,35)	0,95 (0,77; 1,16)	0,86 (0,70; 1,06)	
<b>Pairwise HR: Moderately increased albuminuria level</b>					
	<b>Glargine (n=1263)</b>	<b>Glimepiride (n=1254)</b>	<b>Liraglutide (n=1262)</b>	<b>Sitagliptin (n=1268)</b>	
Glargine	-	1,00 (0,78; 1,26)	1,12 (0,88; 1,43)	1,20 (0,94; 1,54)	
Glimepiride	-	-	1,12 (0,88; 1,44)	1,21 (0,94; 1,55)	
Liraglutide	-	-	-	1,07 (0,83; 1,39)	
<b>Severely increased albuminuria level (defined as UACR ≥300mg/g)</b>					
	<b>Glargine (n=1263)</b>	<b>Glimepiride (n=1254)</b>	<b>Liraglutide (n=1262)</b>	<b>Sitagliptin (n=1268)</b>	<b>Total (n=5047)</b>
No of participants/no at risk (%)	59/1240 (4,8)	64/1220 (5,2)	70/1229 (5,7)	66/1246 (5,3)	259/4935 (5,2)
Rate (95% CI)	0,97 (0,74; 1,26)	1,08 (0,83; 1,38)	1,17 (0,91; 1,48)	1,09 (0,85; 1,39)	1,08 (0,95; 1,22)
HR (95% CI) in one agent as	0,87 (0,65; 1,17)	1,00 (0,76; 1,33)	1,12 (0,85; 1,47)	1,02 (0,77; 1,35)	

**GRADE-Study – Mikro- and Makrovascular outcomes [45,46]**

compared with the others combined

**Pairwise HR: Severely increased albuminuria level**

	<b>Glargine (n=1263)</b>	<b>Glimepiride (n=1254)</b>	<b>Liraglutide (n=1262)</b>	<b>Sitagliptin (n=1268)</b>	
Glargine	-	0,90 (0,63; 1,28)	0,83 (0,59; 1,18)	0,89 (0,63; 1,26)	
Glimepiride	-	-	0,92 (0,66; 1,29)	0,99 (0,70; 1,39)	
Liraglutide	-	-	-	1,07 (0,76; 1,50)	

**Renal impairment** (defined as eGFR < 60 ml/min/m<sup>2</sup>. Participants in whom incident end-stage kidney disease (as defined by dialysis, transplantation, or death from kidney disease) developed during trial were considered to have had an outcome event in the categories of albuminuria (moderately increased albuminuria and severely increased albuminuria) and renal impairment.)

	<b>Glargine (n=1263)</b>	<b>Glimepiride (n=1254)</b>	<b>Liraglutide (n=1262)</b>	<b>Sitagliptin (n=1268)</b>	<b>Total (n=5047)</b>
No of participants/no at risk (%)*	144/1174 (12,3)	151/1198 (12,6)	170/1185 (14,4)	145/1208 (12,0)	610/4764 (12,8)
Rate (95% CI)	2,78 (2,35; 3,28)	2,88 (2,44; 3,38)	3,26 (2,79; 3,78)	2,73 (2,31; 3,22)	2,91 (2,69; 3,15)
HR (95% CI) in one agent as compared with the others combined	0,94 (0,78; 1,13)	1,00 (0,83; 1,20)	1,16 (0,97; 1,38)	0,92 (0,76; 1,11)	

\*number of participants at risk excludes the prevalent cases at baseline

**Pairwise HR (95% CI): Renal impairment**

	<b>Glargine (n=1263)</b>	<b>Glimepiride (n=1254)</b>	<b>Liraglutide (n=1262)</b>	<b>Sitagliptin (n=1268)</b>	
Glargine	-	0,96 (0,76; 1,20)	0,85 (0,69; 1,07)	1,02 (0,81; 1,28)	
Glimepiride	-	-	0,89 (0,72; 1,11)	1,07 (0,85; 1,34)	
Liraglutide	-	-	-	1,19 (0,95; 1,49)	

**Diabetic peripheral neuropathy** (assessed by modified Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI))

	<b>Glargine (n=1263)</b>	<b>Glimepiride (n=1254)</b>	<b>Liraglutide (n=1262)</b>	<b>Sitagliptin (n=1268)</b>	<b>Total (n=5047)</b>
No of participants/no at risk (%)	393/751 (52,3)	427/728 (58,7)	382/704 (54,3)	405/723 (56,0)	1607/2906 (55,3)
Rate (95% CI)	15,57 (14,07; 17,19)	18,22 (16,53; 20,04)	16,06 (14,49; 17,75)	16,87 (15,27; 18,60)	16,66 (15,85; 17,49)
HR (95% CI) in one agent as compared with the others combined	0,91 (0,81; 1,02)	1,13 (1,01; 1,27)	0,96 (0,85; 1,07)	1,02 (0,91; 1,14)	

**Pairwise HR (95% CI): Diabetic peripheral neuropathy**

	<b>Glargine (n=1263)</b>	<b>Glimepiride (n=1254)</b>	<b>Liraglutide (n=1262)</b>	<b>Sitagliptin (n=1268)</b>	
Glargine	-	0,85 (0,74; 0,97)	0,96 (0,84; 1,11)	0,92 (0,80; 1,06)	
Glimepiride	-	-	1,14 (0,99; 1,31)	1,08 (0,95; 1,24)	
Liraglutide	-	-	-	0,95 (0,83; 1,10)	

**Sensitivity analyses** (cardiovascular outcomes and death)

### GRADE-Study – Mikro- and Makrovascular outcomes [45,46]

In the analyses of cardiovascular outcomes and death, in no instance did the per-protocol analysis yield materially larger differences among groups than did the intention-to-treat analysis.

### GRADE-Study – Risk-of-bias-Assessment

#### Risk-of-Bias-Bewertung

Kriterium		Kommentar	Bewertung
<b>Selektionsbias</b>	Generierung der Randomisierungssequenz	Randomization conducted with the use of a centralized Web-based system and stratified according to trial site	Niedriges RoB
	Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung	nicht ausreichend beschrieben, es war keine Verblindung der Teilnehmenden geplant	Unklares RoB
<b>Performance bias</b>	Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern während der Behandlung	Keine Verblindung	Hohes RoB
<b>Detection Bias</b>	Verblindung bei der Endpunkterhebung/-bewertung (primärer EP)	Keine Verblindung, außer Laborpersonal und adjudication committee (cardiovascular und adverse events). Je nach Endpunkt ist der Einfluss der fehlenden Verblindung unklar (bei objektiven Endpunkten wie Laborwerten, Gesamtmortalität gering)	Unklared RoB
<b>Attrition Bias</b>	Fehlende Daten bei Endpunkterhebung (primärer EP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ITT-Ansatz und zusätzliche per-protocol-Analyse</li> <li>▪ Unterschiede der Substanzen in „discontinued assigned treatment“: Insulin: 17,7%, Sulfonylhurea: 26,2%, GLP-1-RA: 24,9%, DPP-4-Inhibitor: 20,8%, aber per-protocol-Analysen vorhanden</li> <li>▪ Use of nontrial glucose-lowering medication outside the protocol in den-Gruppen zwischen 10,8 und 16,6%.</li> </ul>	Unklares RoB
<b>Reporting-Bias</b>	selektive Ergebnisdarstellung (primärer EP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Retinal photocoagulation of diabetic retinopathy nicht berichtet (im Protokoll geplant)</li> </ul>	Unklares RoB
<b>Andere Ursachen für Bias</b>	Sponsor	The manufacturers contributed trial medications under clinical-trial agreements with the NIDDK but had no role in the design, conduct, or analysis of the trial.	
<b>Kommentar ÄZQ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keine Verblindung der Teilnehmenden und des Studienpersonals (außer Laboren und Adjudication committee)</li> <li>▪ Teils wurden andere glukosesenkende Medikamente jenseits des Studienprotokolls eingesetzt (ja nach untersuchtem Medikament 10-16,6%)</li> <li>▪ SGLT2-Inhibitoren nicht betrachtet, da noch nicht zugelassen.</li> <li>▪ Studie war für Mikro- und makrovaskuläre Endpunkte nicht gepowert (sekundäre Endpunkte)</li> <li>▪ Einschlusskriterien (HbA1c-Werte 6,8-8,5%) und HbA1c-Zielwerte so niedrig, dass eine Teil der Leitliniengruppe keine Indikation zur Eskalation der medikamentösen Therapie gesehen hätte.</li> </ul>		
<b>Aussagesicherheit der Evidenz</b>	<b>Kardiovaskuläre Endpunkte/Mortalität:</b> <b>RoB:</b> -1 (bei objektiven Endpunkten wie Mortalität ist die fehlende Verblindung weniger relevant) <b>Präzision:</b> ± 0 <b>Konsistenz:</b> n. a. (Einzelstudie)		

### GRADE-Study – Risk-of-bias-Assessment

**Direktheit:**  $\pm 0$  (Studie beantwortet Fragestellung der NVL)

**Publication bias:** n. a. (Einzelstudie)

**Aussagesicherheit:** Moderat

**Primary and secondary metabolic outcome:**

**RoB:** -1 (abgewertet aufgrund fehlender Verblindung und nicht eindeutig beschriebener Zuteilung)

**Präzision:** Unterschiede klinisch relevant? (siehe Absolute HbA1c-Werte nach 4 Jahren zwischen 7,1 und 7,3%)

**Konsistenz:** n. a. (Einzelstudie)

**Direktheit:**  $\pm 0$

**Publication bias:** n. a. (Einzelstudie)

**Aussagesicherheit:** Moderat bis niedrig

Klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung

(die Kapitelbezeichnungen und Angaben zu Tabellen und Abbildungen beziehen sich auf die 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes [18])

NVL (2. Auflage) [18]	Aktueller Text	Neue Literatur / Änderungsbedarf	Entscheidung der Leitliniengruppe
2.3 Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes  Seite 31	Rechter Strang Algorithmus (klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung): Metformin plus* SGLT2-Hemmer oder GLP-1-RA (Auswahl entsprechend der Effekte auf priorisierte Endpunkte) (siehe Tabelle 8)	Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: A network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2021; 10(10):CD013650. DOI: 10.1161/JAHA.117.007165. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34693515">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34693515</a> . Laufnummer: 33242	Literatur ergänzend aufführen, Effektstärken für die Wirkstoffgruppen auf-führen. <b>Begründung:</b> Literatur bestätigt die Aussagen der NVL.

Cochrane: Network Meta-analysis 2020

Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 in-hibitors for people with cardiovascular disease: A network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2021; 10(10):CD013650. DOI: 10.1161/JAHA.117.007165. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34693515">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34693515</a> . Laufnummer: 33242		AMSTAR-2	Kommentar
<p><b>Zeitpunkt der Suche:</b> 07/2020, 08/2020</p> <p><b>Fragestellung:</b> benefits and harms of DPP4i, GLP-1RA, and SGLT2i in people with established CVD, using network meta-analysis.</p> <p><b>Population:</b> participants ≥18years with established CVD (atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), Heart failure (HF)) with or without type 2 diabetes</p>	<p>included 31 studies (287 records), of which data from 20 studies (129,465 participants) were pooled for meta-analysis (6 DPP4i, 7 GLP-1RA, 7 SGLT2i) All included trials were RCTs at the individual-participant level.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- majority of included studies: low risk of bias,</li> <li>- Of the 31 studies in 27 all participants had diabetes, in 4 studies only some participants had diabetes (30,7-59,3% [Jorsal 2017, Margullies 2016, McMurray 2019, Packer 2020])</li> </ul> <p>All outcome data described below were reported at the longest follow-up duration.</p> <p><b>DPP4i</b> 10 studies, medication investigated (alogliptin, linagliptin, omarigliptin, saxagliptin, sitagliptin, and vildagliptin)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- All participants had diabetes</li> </ul>	<p><b>high</b></p> <p>y-y-n-py-y-y-y-y-y-y-y(?) y-y-y-y-y</p>	<p>- Typ-2-Diabetes war kein Einschlusskriterium, aber die meisten Studien an Personen mit Typ-2-DM</p> <p>- differences in follow-up duration and</p>

<p><b>Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 in-hibitors for people with cardiovascular disease: A network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2021; 10(10):CD013650. DOI: 10.1161/JAHA.117.007165. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34693515">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34693515</a>. Laufnummer: 33242</b></p>	<p><b>AMSTAR-2</b></p>	<p><b>Kommentar</b></p>
<p><b>Intervention:</b> RCTs comparing (any combination) DPP4i, GLP-1RA, SGLT2i</p> <p><b>Comparison:</b> placebo, life-style/behavioural interventions (e.g. diet, exercise, diet + exercise), or another glucose-lowering pharmacological intervention.</p> <p><b>Outcomes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CVD mortality,</li> <li>- fatal and non-fatal myocardial infarction,</li> <li>- fatal and non-fatal stroke,</li> <li>- all-cause mortality, hospitalisation for HF,</li> <li>- safety outcomes.</li> </ul> <p><b>Studies:</b> RCTs, ≥ 24 weeks</p> <p><b>Vorgehen/Design:</b> standard pairwise meta-analyses and network meta-analyses</p> <p><b>Bewertung der Studien:</b> Cochran`s risk of bias tool</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervention/comparison were each given in addition to standard-of-care treatment (in allen in den Metaanalysen betrachteten Studien)</li> <li>- In 6 studies all participants had ASCVD, in 2 studies all participants had HF</li> </ul> <p><b>Metaanalyses:</b>  <b>CV mortality:</b> 42/1000DPP4i vs. 42/1000 placebo; OR 1.00 (95% CI 0.91 to 1.09); 6 RCTs, n=47968, follow-up range 1-3 years, high-certainty evidence,</p> <p><b>Myocardial infarction:</b> 37/1000 DPP4i vs. 38/1000 placebo; OR 0.97 (95% CI 0.88 to 1.08); 4 RCTs, n=42334, follow-up range 1,7-3,0 years, high-certainty evidence,</p> <p><b>Stroke:</b> 21/1000 DPP4i vs. 21/1000 plaebo; OR 1.00 (95% CI 0.87 to 1.14); 5 RCTs, n=42588, follow-up range 1.0-3.0 years high-certainty evidence,</p> <p><b>All-cause mortality:</b> 65/1000 DPP4i vs. 63/1000 placebo; OR 1.03 (95% CI 0.96 to 1.11); 6RCTs, n=47968, follow-up range 11.0-3.0 years, high-certainty evidence.</p> <p><b>Hospitalisation for HF:</b> 34/1000 DPP4i vs. 34/1000 placebo; OR 0.99 (95% CI 0.80 to 1.23); 4 RCTs, n=42334, follow-up duration 1.7-3.0 years, moderate-certainty evidence (Graded down for inconsistency: substantial heterogeneity in effect (-1)).</p> <p><b>Worsening renal function:</b> 23/1000 DPP4i vs. 22/1000 placebo; OR 1.08 (95% CI 0.88 to 1.33); 1 RCT, n=16492, follow-up duration median 2.1 years, low-certainty evidence (Graded down for imprecision: The 95% CI includes no effect and includes default values for appreciable harm (i.e. CI &gt; 1.25), appreciable benefit (i.e. CI &lt; 0.75), or both (-1). Graded down for imprecision: Only 1 RCT was included for this outcome (-1)).</p> <p><b>Bone fracture:</b> 29/1000 DPP4i vs. 29/1000 placebo, OR 1.00 (95% CI 0.83 to 1.19); 1 RCT, n=16492, Follow-up duration median 2.1 years, moderate-certainty evidence (Graded down for imprecision: Only 1 RCT included for this outcome (-1)).</p> <p><b>Hypoglycaemia:</b> 30/1000 DPP4i vs. 27/1000 placebo, OR 1.11 (95% CI 0.95 to 1.29); 3 RCTs, n=25842, moderate-certainty evidence (Graded down for imprecision: 95% CI includes no effect and includes default values for appreciable harm (i.e. CI &gt; 1.25), appreciable benefit (i.e. CI &lt; 0.75), or both (-1)).</p>	<p>renal outcome definition.</p>

**Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 in-hibitors for people with cardiovascular disease: A network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2021; 10(10):CD013650. DOI: 10.1161/JAHA.117.007165. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34693515>. Laufnummer: 33242**

AMSTAR-2

Kommentar

**Pancreatitis:** 5/1000 DPP4i vs. 3/1000 placebo, OR 1.63 (95% CI 1.12 to 2.37);  
5 RCTs, n=47684, moderate-certainty evidence (Graded down for imprecision: The number of accrued outcome events was small (-1)).

**GLP-1RA**

10 studies investigated GLP-1RA (lixisenatide, exenatide, albiglutide, liraglutide, semaglutide).

- Of the 10 studies, 4 involved participants with ASCVD, 3 participants with HF
- in 8 studies all participants had diabetes, in the remaining 2 studies some had diabetes (1 trial intervention: 32% von 122, ii) comparison: 29% von 119, 1 trial i) intervention: 91 (59%), ii) comparison: 87 (60%)
- In den Metaanalysen: all had diabetes; Intervention/comparison were each given in addition to standard-of-care treatment

**Metaanalyses:**

**CV mortality:** 39/1000 GLP-1RA vs. 44/1000 placebo, OR 0.87 (95% CI 0.79 to 0.95);  
6 RCTs, n=46093, follow-up range 1.3-3.8 years, high-certainty evidence.

**All-cause mortality:** 60/1000 GLP-1RA vs. 68/1000 placebo, OR 0.88 (95% CI 0.82 to 0.95);  
7 RCTs, 46393, follow-up range 0,5-3.8 years, high-certainty evidence.

**Stroke:** 26/1000 GLP-1RA vs. 29/100 placebo, OR 0.87 (95% CI 0.77 to 0.98);  
5 RCTs, n=42910, follow-up range 1.6-3.8 years, high-certainty evidence.

**Myocardial infarction:** 58/1000 GLP-1RA vs. 65/1000, OR 0.89 (95% CI 0.78 to 1.01);  
5 RCTs, n=42910, follow-up range 1.6-3.8 years, moderate-certainty evidence (Graded down for inconsistency: moderate to substantial heterogeneity in effect (-1)).

**Hospitalisation for HF:** 38/1000 GLP-1RA vs. 40/1000 placebo, OR 0.95 (95% CI 0.85 to 1.06);  
6 RCTs, n=36930, follow-up range 0,5-3,8 years, high-certainty evidence.

**Worsening renal function:** 38/1000 GLP-1RA vs. 61/1000 placebo, OR 0.61 (95% CI 0.44 to 0.84);  
1 RCT, n=3297, follow-up 2.1 years, low-certainty evidence (Graded down for imprecision: Only 1 RCT included for this outcome (-1), Graded down for imprecision: number of accrued outcome events was small (-1)).

**Pancreatitis:** 3/1000 GLP-1RA vs. 3/1000 placebo, OR 0.96 (95% CI 0.68 to 1.35);

Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 in-hibitors for people with cardiovascular disease: A network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2021; 10(10):CD013650. DOI: 10.1161/JAHA.117.007165. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34693515>. Laufnummer: 33242

AMSTAR-2

Kommentar

5 RCTs, n=40035, follow-up duration range 1.3-3.8 years, low-certainty evidence (graded down for imprecision: number of accrued outcome events was small. (-1), graded down for imprecision: 95% CI includes no effect and includes default values for appreciable harm (i.e. CI > 1.25), appreciable benefit (i.e. CI < 0.75), or both (-1)).

Effect of GLP-1RA on **hypoglycaemia and bone fractures**: uncertain. Hypoglycaemia: significant heterogeneity, bone fracture: none of the studies reported this outcome.

#### SGLT2i

- 14 studies (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, and sotagliflozin).
- 8 of the 14 studies with ASCVD, 4 studies included participants with HF
- In 12 studies, all participants had diabetes. In the remaining 2 studies, only some participants had diabetes (1 study: i) intervention: 993 (41.8%), ii) comparison: 990 (41.8%); 1 study: i) intervention: 927 (49.8%), ii) comparison: 929 (49.8%))

#### Metaanalysen

**CV mortality:** 72/1000 SGLT2i vs. 86/1000 placebo, OR 0.82 (95% CI 0.70 to 0.95);

5 RCTs, n=24962, follow-up range 0.8-3.5 years, moderate-certainty evidence (Graded down for inconsistency: Moderate to substantial heterogeneity in effect (-1)).

**All-cause mortality:** 96/1000 SGLT2i vs. 113/1000 placebo, OR 0.84 (95% CI 0.74 to 0.96);

5 RCTs, n=24962, follow-up range 0.8-3.5 years, moderate-certainty evidence (Graded down for inconsistency: Moderate to substantial heterogeneity in effect (-1)).

**HF hospitalization:** 78/1000 SGLT2i vs. 116/1000 placebo, OR 0.65 (95% CI 0.59 to 0.71);

5 RCTs, n=24962, follow-up range 0.8-3.5, high-certainty evidence.

**Myocardial infarction:** 54/1000 SGLT2i vs. 56/1000 placebo, OR 0.97 (95% CI 0.84 to 1.12);

2 RCTs, n=15266, follow-up range 3.1-3.5 years, high-certainty evidence.

**Stroke:** 34/1000 SGLT2i vs. 31/1000 placebo, OR 1.12 (95% CI 0.92 to 1.36);

2 RCTs, n=15226, follow-up range 3.1-3.5 years, moderate-certainty evidence (Graded down for imprecision: 95% CI includes no effect and includes default values for appreciable harm (i.e. CI > 1.25), appreciable benefit (i.e. CI < 0.75), or both (-1)).

<p>Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 in-hibitors for people with cardiovascular disease: A network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2021; 10(10):CD013650. DOI: 10.1161/JAHA.117.007165. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34693515">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34693515</a>. Laufnummer: 33242</p>	<p>AMSTAR-2</p>	<p>Kommentar</p>
<p><b>Incidence of worsening renal function:</b> 14/1000 SGLT2i vs. 23/1000 placebo, OR 0.59 (95% CI 0.43 to 0.82); 2 RCTs, n=8474, follow-up range 1.3-1.5 years, moderate-certainty evidence (Graded down for imprecision: number of accrued outcome events was small (-1)).</p> <p><b>Hypoglycaemia:</b> 25/1000 SGLT2i vs. 27/1000 placebo, OR 0.90 (95% CI 0.75 to 1.07); 4 RCTs, n=21232, follow-up range 0.8-3.5 years, moderate-certainty evidence (Graded down for imprecision: 95% CI includes no effect and includes default values for appreciable harm (i.e. CI &gt; 1.25), appreciable benefit (i.e. CI &lt; 0.75), or both (-1)).</p> <p><b>Bone fracture:</b> 33/1000 SGLT2i vs. 32/1000 placebo, OR 1.02 (95% CI 0.88 to 1.18); 5 RCTs, n=24962, follow-up range 0.8-3.5 years, high-certainty evidence,</p> <p><b>Pancreatitis:</b> 3/1000 SGLT2i vs. 3/1000 placebo, OR 0.85 (95% CI 0.39 to 1.86); 1 RCT, n=8246, follow-up median 3.5 years, low-certainty evidence (Graded down for imprecision: Only 1 RCT included for this outcome, 95% CI includes no effect and includes default values for appreciable harm (i.e. CI &gt; 1.25) and appreciable benefit (i.e. CI &lt; 0.75), and the number of accrued outcome events was small (-2)).</p> <p>Network meta-analysis (hier nicht gezeigt) Because we failed to identify direct comparisons between each class of the agents, findings from our network meta-analysis provided limited novel insights. Almost all findings from our network meta-analysis agree with those from the standard meta-analysis.</p>		

### Anhang 3.2 Kapitel 2.5.1.2: Sicherheitsaspekte (Metformin)

(die Kapitelbezeichnungen und Angaben zu Tabellen und Abbildungen beziehen sich auf die 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes [18])

NVL (2. Auflage) [18]	Aktueller Text	Neue Literatur / Änderungsbedarf	Entscheidung der Leitliniengruppe
2.5.1.2 Sicherheitsaspekte (Metformin) Seite 39	Verminderte Vitamin-B12-Spiegel bisher bei den Sicherheitsaspekten nicht erwähnt	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Information der britischen Arzneimittelbehörde zu Metformin: Verminderte Vitamin-B12-Spiegel – Empfehlungen für die Überwachung von Risikopatienten. 2022 (Drug Safety Mail; 2022-34) [cited: 2022-09-06]  Nähere Beschreibung siehe unten.	Einfügen der Textpassage im Hintergrundtext: „Die AkdÄ macht auf Informationen der britischen Arzneimittelbehörde zum Risiko verminderter Vitamin-B12-Spiegel oder eines Vitamin-B12-Mangels in Zusammenhang mit Metformin und Empfehlungen zum entsprechenden Monitoring aufmerksam [47]. Das Risiko bestehe insbesondere bei höherer Dosierung oder längerer Behandlungsdauer sowie bei Personen mit vorbestehenden Risikofaktoren. Als Beispiele für Risikofaktoren für einen Vitamin-B12-Mangel werden höheres Alter, vegetarische/vegane Ernährung, Komedikation mit Protonenpumpenhemmern sowie bestimmte gastrointestinale Erkrankungen (z. B. Morbus Crohn und andere entzündliche Darmerkrankungen, Gastrektomie) genannt ([48] zitiert nach [47]).“

#### Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Information der britischen Arzneimittelbehörde zu Metformin: Verminderte Vitamin-B12-Spiegel – Empfehlungen für die Überwachung von Risikopatienten. 2022 (Drug Safety Mail; 2022-34) [cited: 2022-09-06]. Laufnummer: 32800

„Die britische Arzneimittelbehörde informiert über das Risiko verminderter Vitamin-B12-Spiegel oder eines Vitamin-B12-Mangels im Zusammenhang mit dem Antidiabetikum Metformin, insbesondere bei höherer Dosierung oder längerer Behandlungsdauer sowie bei Personen mit vorbestehenden Risikofaktoren (1). In den deutschsprachigen Fachinformationen wird das Risiko nicht einheitlich adressiert, z. B. (2;3). Folgende Hinweise werden gegeben (1;2):

Das Risiko steigt mit zunehmender Dosis, Behandlungsdauer und bei Risikofaktoren für einen Vitamin-B12-Mangel\*.

Wird ein Vitamin-B12-Mangel vermutet (z. B. bei Anämie oder Neuropathie), sollte der Vitamin-B12-Spiegel im Serum überwacht werden.

Bei Risikofaktoren für einen Vitamin-B12-Mangel könnte eine regelmäßige Überwachung erforderlich sein.

Ein Ausgleich sollte ggf. gemäß aktuellen Leitlinien erfolgen (1;2).

Vitamin B12 (Cobalamin) ist wichtig für verschiedene metabolische Funktionen wie Zellproliferation, Energieproduktion und die Funktion des Nervensystems. Symptome eines Vitamin-B12-Mangels können beispielsweise makrozytäre Anämie, Glossitis oder neuropsychiatrische Verschlechterung wie Neuropathie sein (4;5). Ursachen für einen Vitamin-B12-Mangel können neben verminderter Aufnahme und verstärktem Verbrauch auch verschiedene Formen der Malabsorption sein (4). Die atrophische Autoimmungastritis, welche mit zunehmendem Alter häufiger ist, kann beispielsweise zur Hypochlorhydrie und so zu Vitamin-B12-Malabsorption führen. Eine weitere Ursache für die Entstehung einer Hypochlorhydrie ist die Anwendung von Protonenpumpenhemmern wie Pantoprazol (5;6), welches ebenfalls eine verminderte Resorption von Vitamin B12 begünstigen kann (7).

**Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Information der britischen Arzneimittelbehörde zu Metformin: Verminderte Vitamin-B12-Spiegel – Empfehlungen für die Überwachung von Risikopatienten. 2022 (Drug Safety Mail; 2022-34) [cited: 2022-09-06]. Laufnummer: 32800**

Die AkdÄ möchte zum Risiko einer verminderten Vitamin-B12-Aufnahme bei Anwendung von Metformin informieren – insbesondere weil einige klinische Symptome eines Vitamin-B12-Mangels in dieser Patientengruppe als Diabetes- oder altersbedingt fehlinterpretiert werden könnten (z. B. Polyneuropathie).

\* Risikofaktoren für einen Vitamin-B12-Mangel sind unter anderem höheres Alter, vegetarische/vegane Ernährung, Komedikation mit Protonenpumpenhemmern sowie bestimmte gastrointestinale Erkrankungen (z. B. Morbus Crohn und andere entzündliche Darmerkrankungen, Gastrektomie) (1).

Anmerkung ÄZQ: Literaturangaben (), siehe Originalpublikation

**Anhang 3.3 Kapitel 2.5.3.2: Sicherheitsaspekte GLP-1-RA**

(die Kapitelbezeichnungen und Angaben zu Tabellen und Abbildungen beziehen sich auf die 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes [18])

NVL (2. Auflage) [18]	Aktueller Text	Neue Literatur / Änderungsbedarf	Entscheidung der Leitliniengruppe
2.5.3.2 Sicherheitsaspekte der GLP-1-RA  Seite 48	In Tabelle 8 (Seite 35): „Gallensteine“ unter Anmerkungen/ausgewählte Sicherheitshinweise aufgeführt.  Kapitel 2.5.3.2, Seite 48: „Hinweise für eine mögliche Assoziation von Cholangiokarzinomen mit der Einnahme inkretinbasierter Arzneimittel, die sich aus einer Veröffentlichung einer Kohortenstudie ergeben hatten [83], wurden in der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft diskutiert. Aufgrund der weiten Konfidenzintervalle und der geringen mittleren Beobachtungszeit wird der kausale Zusammenhang als nicht sehr wahrscheinlich erachtet. Weitere Studien seien erforderlich [84].“	He L, Wang J, Ping F, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Intern Med 2022; 182(5):513–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.0338. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/35344001">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/35344001</a> .  Laufnummer: 32793  Extraktion siehe unten	Unter dem bisherigen Text im Kapitel 2.5.3.2 einfügen: „In einer aktuellen Metaanalyse wurde die Assoziation zwischen GLP-1-RA und Erkrankungen der Gallenblase und Gallenwege in RCTs (76 RCTs, n=103 371) untersucht (AMSTAR-2-Kategorie moderat) [49]. Es wurde die Therapie mit GLP-1-RA in verschiedenen Indikationsgebieten betrachtet (z. B. Gewichtsreduktion 13 Studien, n = 11 281, Typ-2-Diabetes 60 Studien n = 91 599). Bei Teilnehmenden unter Therapie mit GLP-1-RA wurde häufiger von Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege berichtet als unter der Vergleichsintervention (GLP-1 RA 916/57 856 vs Kontrolle 544/45 515: RR 1,37 (95% KI 1,23; 1,52) I <sup>2</sup> =0%, 76 Studien, p <0,001, absolute Risikodifferenz: zusätzlich 27 (17-38) Ereignisse pro 10 000 Personen pro Jahr, Aussagesicherheit der Evidenz nach Angabe der Reviewautor*innen hoch). Das Risiko war prinzipiell in den Studien bei höherer Dosierung und längerer Anwendung höher. Methodisch einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die Art der Endpunkterhebung in den Studien nicht ausreichend ausführlich beschrieben wird. Nach Angabe des Reviews waren die Endpunkte in den meisten Studien nicht prädefiniert.“

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
<p>He L, Wang J, Ping F, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. <i>JAMA Intern Med</i> 2022; 182(5):513–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.0338. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35344001">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35344001</a></p> <p>#32793</p>	<p><b>Fragestellung:</b> association of GLP-1RA treatment with gallbladder and biliary diseases and risk factors for these associations.</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> inception to June 2021 (web of clinical trial registries (July 2021))</p> <p><b>Population:</b> adults with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, obesity, overweight, and/or metabolic syndrome</p> <p><b>Intervention/exposure:</b> Glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RAs) treatments (liraglutide, semaglutide, dulaglutide, exenatide, lixisenatide, albiglutide)</p> <p><b>Comparator:</b> placebo or no-GLP-1RA drugs</p> <p><b>Primary outcome:</b> Composite of gallbladder or biliary diseases</p> <p><b>Secondary outcomes:</b> Biliary diseases, Biliary cancer, Cholecystectomy, Cholecystitis,</p>	<p>76 RCTs, n=103 371, mean age 57,8 (6,2) ys, 40,5% women, mean BMI 32,6kg/m<sup>2</sup> (mean BMI 31,6kg/m<sup>2</sup>: diabetes trials, 36,9kg/m<sup>2</sup>: weight loss trials), HbA1c 7,8%</p> <p>Indication of treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes: 60 trials (61 data sets), n=91 599 participants</li> <li>- Weight loss: 13 trials, n=11 281 participants; 3 trials conducted in participants with T2DM</li> <li>- 3 trials: Non-alcoholic steatohepatitis, polycystic ovary syndrome, schizophrenia</li> </ul> <p><b>All included trials</b></p> <p><b>Risk of gallbladder or biliary disease</b> GLP-1RA (916/57 856) vs control (544/45 515): RR 1,37 (95% CI 1,23; 1,52) I<sup>2</sup>=0%, 76 studies, p &lt;0,001, Absolute risk difference (range) additional 27 (17-38) events per 10 000 persons per year Certainty of evidence (review authors) <b>GRADE: high</b></p> <p><b>Cholelithiasis</b> GLP-1RA (454/5 3674) vs. control (287/42 212): RR 1,27 (95% CI 1,10-1,47), I<sup>2</sup> = 0%, 61 studies, p 0,001, Absolute risk difference (range) additional 14 (5-24) events per 10 000 persons/year Certainty of evidence (review authors) <b>GRADE: high</b></p> <p><b>Cholecystitis</b> GLP-1RA (302/49 491) vs. control (187/40 574): RR 1,36 (95% CI 1,14-1,62) I<sup>2</sup> = 0%, 23 studies, p &lt;0,001, Absolute risk difference (range) additional 10 (4-18) events per 10 000 persons/year</p>	<p>(Low to) <b>moderate</b> y-y-n-y-y-y-py-y-n-y-n-y-y-y-y</p> <p>nicht-erfüllte Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Studienauswahl nicht begründet</li> <li>- ausgeschlossene Studien nicht aufgeführt</li> <li>- Funding in Studien nicht berichtet</li> <li>- RoB in Metaanalyse nicht berücksichtigt (aber überwiegend low RoB-Studien).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subgruppenanalyse type-2-DM/other diseases zusammen (Anzahl von „other diseases“ im Vergleich geringer)</li> <li>- Einschränkung: Erhebung der Endpunkte in den Studien nicht genau beschrieben. War es verpflichtend, diese zu erheben? Zufallsbefunde?</li> </ul>

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
	<p>Cholecystolithiasis.</p> <p><b>Studies:</b> RCTs</p> <p><b>Subgroup-Analyses:</b> By indication (Type-2-diabetes/other diseases or obesity) Type of control (placebo or active comparator) By dose (High doses defined as equal to or greater than: albiglutide, 50 mg once weekly; dulaglutide, 1.5 mg once weekly; liraglutide; 1.8 mg once daily; subcutaneous semaglutide, 1.0 mg once weekly; and oral semaglutide, 7 mg once daily. Exenatide and lixisenatide as single doses were not included to assess dosage dependent effects. By duration of treatment (<math>\leq 26</math> weeks, <math>&gt; 26</math>weeks)</p> <p><b>Quality assessment:</b> Cochrane risk-of-bias tool</p>	<p>Certainty of evidence (review authors) <b>GRADE: high</b></p> <p><b>Biliary disease</b> GLP-1RA (77/36 225) vs. control 41/32 741): RR 1,55 (95% CI 1,08; 2,22), <math>I^2 = 0\%</math>, 21 studies, <math>p=0,02</math>, Absolute risk difference (range) additional 2 (0-5) events per 10 000 persons/year Certainty of evidence (review authors) <b>GRADE: moderate</b> (concerns about selective reporting)</p> <p><b>Cholecystectomy</b> GLP-1RA (125/13 690) vs. control (61/11 479): RR, 1,70 (95% CI 1,25; 2,32) <math>I^2 = 0\%</math>, 7 studies, <math>p=&lt;0,001</math>, Absolute risk difference (range) additional 9 (3-17) events per 10000 persons/year</p> <p><b>Biliary tract cancer</b> GLP-1RA 25/31 010) vs. control (15/30 026): RR 1,43 (95% CI 0,80; 2,56) <math>I^2 = 0\%</math>, 12 studies, <math>p=0,22</math>, Absolute risk difference (range) additional 5 (-3-20) events per 10000 persons/year</p> <p><b>Specific GLP-1RA drugs and Gallbladder or Biliary disease:</b> Compared with the control group, randomization to</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- liraglutide: RR 1,79 (95% CI 1,45-2,25)</li> <li>- dulaglutide: RR 1,35 (95% CI 1,06-1,73)</li> <li>- subcutaneous semaglutide: RR 1,28 (95% CI 0,99-1,65)</li> <li>- exenatide: RR 1,23 (95% CI 1,00-1,52)</li> <li>- oral semaglutide, lixisenatide, and albiglutide did not increase risk</li> </ul> <p><b>Dose, Duration, Indication for treatment</b> Dose: risks of gallbladder or biliary disease:</p>		

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
		<p>- higher doses (RR, 1.56; 95% CI, 1.36-1.78) - lower doses (RR, 0.99; 95% CI, 0.74-1.33); P = .006 for interaction</p> <p><b>Duration: risk for gallbladder or biliary disease</b></p> <p>- longer duration: RR 1.40 (95% CI, 1.26-1.56), - shorter duration (<math>\leq</math>26 weeks): RR 0,79 (95% CI 0,48-1,31) P = .03 for interaction;</p> <p><b>Indication: risk for gallbladder or biliary disease</b></p> <p>- weight loss RR 2,29 (95% CI 1,64; 3,18) - T2/DM/other RR 1,27 (95% CI 1,14; 1,43), p&lt;0,001 for interaction</p> <p>Other analyses: see original publication.</p> <p>Risk of bias (by review authors): most of studies low risk or some concern across all 5 domains.</p> <p><b>Anmerkungen:</b></p> <p>- “Only 20 of the 76 trials eligible for this systematic review clearly reported biliary-related events, suggesting potential underreporting.” - Information on biliary-related events may not have been fully reported because they were not a predefined safety outcome in most of the included trials.” - small number of events in subgroups may have allowed for under-powered subgroup analyses.</p>		

### Anhang 3.4 Kapitel 2.5.5.2: Sicherheitsaspekte (DPP4-Hemmer)

(die Kapitelbezeichnungen und Angaben zu Tabellen und Abbildungen beziehen sich auf die 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes [18])

NVL (2. Auflage) [18]	Aktueller Text	Neue Literatur / Änderungsbedarf	Entscheidung der Leitliniengruppe
<p>Kapitel 2.5.5.2 Sicherheitsaspekte (DPP4-Hemmer)</p> <p>Seite 52/53</p>	<p>Anmerkung ÄZQ: Ausgewählte Sicherheitsaspekte, Neben- und Wechselwirkungen wurden entsprechend der Diskussion in der Arbeitsgruppe dargestellt: Herzinsuffizienz, Pankreatititsrisiko, entzündliche Darmerkrankungen, bullöses Pemphigoid.</p>	<p>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Cholezystitis im Zusammenhang mit DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) („UAW-News International“). Dtsch Arztebl 2022; 119(41). Laufnummer: 33231</p> <p>„In einem aktuell erschienenen systematischen Review wurde ein erhöhtes Risiko für Cholezystitis unter Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren, Gliptine) im Vergleich zu Placebo festgestellt (Odds Ratio 1,43; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,14 1,79). Das Risiko für Gallen- und Gallengangssteine oder für andere Erkrankungen der Galle bzw. der Gallengänge war unter DPP-4-Inhibitoren nicht erhöht. In einer parallel durchgeführten Netzwerk-Metaanalyse zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine Gallenblasenentzündung unter DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren, aber nicht im Vergleich zu Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptor-Agonisten.</p> <p>Diese ersten Ergebnisse deuten auf ein mögliches Risiko für eine Cholezystitis unter DPP-4-Inhibitoren hin, insbesondere während einer Langzeitbehandlung. Dieses Risiko scheint zudem unter DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu SGLT-2-Inhibitoren, nicht aber im Vergleich zu GLP-1-Rezeptor-Agonisten erhöht zu sein. Allerdings war die absolute Risikodifferenz sehr niedrig. Die Gabe von DPP-4-Inhibitoren sollte daher für den einzelnen Patienten individuell abgewogen werden. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass die Wirksamkeit von DPP-4-Inhibitoren auf patientenrelevante Endpunkte nicht belegt ist.“ [50]</p> <p>Der beschriebene Systematische Review (1): He L, Wang J, Ping F, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: Systematic review and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2022; 377:e068882. DOI: 10.1016/j.diabet.2017.05.013. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35764326">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35764326</a> . Laufnummer: 33243 Extraktion siehe unten</p>	<p>Bei den Sicherheitsaspekten Gallenblasenentzündungen ergänzen.</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
<p>He L, Wang J, Ping F, et al. Di-peptidyl pepti-dase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabe-tes: Systematic review and pair-wise and net-work meta-anal-ysis of random-ised controlled trials. BMJ 2022; 377:e068882. DOI: 10.1016/j.dia-bet.2017.05.013. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/35764326">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/35764326</a>.</p> <p>Laufnummer: 33243</p>	<p><b>Suchzeitraum:</b> inception - July 2021.</p> <p><b>Fragestellung:</b> association between DPP4i and gallbladder or biliary dis-eases.</p> <p><b>Population:</b> adults with T2DM</p> <p><b>Intervention</b> DPP4i, as monotherapy or add-on treatments to other interventions in any dose and frequency.</p> <p><b>Comparison:</b> Placebo, non-incretin-based drugs; non-pharmaceutical treatment (e.g., diet and exercise)</p> <p><b>Outcome:</b> Composite of gallbladder or biliary diseases, cholecystitis, cholelithiasis, and biliary diseases.</p> <p><b>Studies:</b> RCTs</p> <p><b>RoB-Assessment:</b> revised Cochrane risk of bias tool for ran-domised trials.</p>	<p>- 82 RCTs, 104 833 participants included in pairwise meta-analysis.</p> <p>Compared with placebo or nonincretin drugs (traditional pairwise metaanaly-sis):</p> <p><b>Composite of gallbladder or biliary diseases:</b> DPP4i 338/56 005 (0,6%) vs. Control 256/48 828 (0,52%), OR 1.22 (95% CI 1,04; 1,43), 82 trials, n=104 833, mean follow-up: 1.14 years Absolute effect (event rate per 10 000 person years): risk difference with DPP4i 11 (95% CI 2-21),</p> <p><b>Overall quality of evidence: low</b> (RoB: studies did not report gallbladder or biliary diseases as safety endpoints of interest. Concerns about selective re-ported of results, considering that occurrence of gallbladder or biliary dis-eases might not be fully reported in trials. Imprecision: wide confidence inter-vals)</p> <p><b>Cholezystitis:</b> DPP4i 173/48 231 (0,36%) vs. Control 110/43 720 (0,25%), OR 1,43 (95% CI 1,14; 1,79), 60 trials, n=91 951, mean follow-up 1.2 years Absolute effect (event rate per 10 000 person years): risk difference with DPP4i 15 (95% CI 5; 27),</p> <p><b>Overall quality of evidence moderate</b> (RoB)</p> <p><b>Cholelithiasis</b> DPP4i 110/47 240 (0,23%) vs. control 94/41 183 (0,23%), OR 1,08 (95% CI 0,83; 1,39), 49 trials, n=88 423,mean follow-up 1.36 years, Absolute effect (event rate per 10 000 person years): risk difference with DPP4i 2 (95% CI -4; 10),</p> <p><b>Overall quality of evidence low</b> (RoB, Imprecision)</p>	<p>(low to) <b>moderate</b> y-y-n-py-y- y-n-y-py-n- y-n-y-y-y-y</p> <p>nicht-er-füllte Krite-rien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine Be-gründung für Studien-auswahl (Design)</li> <li>- ausge-schlossene Studien nicht aufge-führt</li> <li>- Funding in Studien nicht be-richtet</li> <li>- no investi-gation on impact of RoB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- included studies not specifically designed to evaluate ef-fects of DPP4i on gallbladder or biliary dis-eases.</li> <li>- gallbladder or biliary dis-eases were not predefined safety out-comes in in-cluded studies and might be underre-ported.</li> <li>- patient level data were in-accessible for the meta-anal-ysis.</li> <li>- Abwei-chungen vom Protokoll (Prospero):</li> </ul>

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
	Network-Metaanalyse: Vergleich DPP4i zu GLP-1RA und SGLT2i	<p><b>Biliary disease</b> DPP4i 46/37 591 (0,12%) vs. control 42/35 309 (0,12%), OR 1,00 (95% CI 0,68; 1,47), 28 trials, n=72 900, mean follow-up 1.58 years, Absolute effect (event rate per 10 000 person years): risk difference with DPP4i 0 (95% CI -5; 7)</p> <p><b>Overall Quality of evidence: low</b> (RoB, Imprecision) The associations tended to be observed in patients with a longer duration of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment.</p> <p>Aus dem Abstrakt: In the network meta-analysis of 184 trials, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors increased the risk of the composite of gallbladder or biliary diseases and cholecystitis compared with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors but not compared with glucagon-like peptide-1 receptor agonists.</p>		- Population: Review: adults with T2DM, Prospero: Adults with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, obesity, overweight, and/or metabolic syndrome.

#### Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Treatment comparison	Composite of gallbladder or biliary disease		Cholecystitis		Cholelithiasis		Biliary diseases	
	OR (95% CI)	QoE	OR (95% CI)	QoE	OR (95% CI)	QoE	OR (95% CI)	QoE
Effects from traditional pairwise metaanalysis								
DPP-4 inhibitors vs placebo or non-incretin drugs	1.22 (1.04; 1.43)	Low	1.43 (1.14; 1.79)	Moderate	1.08 (0.83; 1.39)	Low	1.00 (0.68; 1.47)	low
Mixed effects from network meta-analysis (direct+indirect)								
DPP-4 inhibitors vs controls†	1.24 (1.06; 1.46)	Low	1.45 (1.14; 1.84)	Moderate	1.14 (0.87; 1.49)	Low	0.95 (0.64; 1.42)	Low
GLP-1 receptor agonists vs controls†	1.31 (1.17; 1.47)	High	1.37 (1.13; 1.65)	High	1.27 (1.08; 1.51)	High	1.42 (0.97; 2.08)	Moderate
SGLT-2 inhibitors vs controls†	0.94 (0.81; 1.10)	Moderate	0.94 (0.76; 1.16)	Moderate	0.87 (0.66; 1.15)	Moderate	0.98 (0.67; 1.45)	Low
DPP-4 inhibitors vs GLP-1 receptor agonists	0.95 (0.79; 1.16)	Moderate	1.06 (0.79; 1.43)	Low	0.89 (0.66; 1.21)	Low	0.67 (0.39; 1.15)	Low
DPP-4 inhibitors vs SGLT-2 inhibitors	1.32 (1.06; 1.64)	Low	1.55 (1.13; 2.12)	Moderate	1.31 (0.90; 1.91)	Low	0.97 (0.56; 1.67)	Low

Zitat	Studiencharakteristika			Ergebnisse					AMSTAR-2	Kommentar
GLP-1 receptor agonists vs SGLT-2 inhibitors	1.39 (1.15; 1.68)	Low	1.46 (1.09; 1.94)	Low	1.46 (1.06; 2.02)	Low	1.44 (0.84; 2.46)	Low		
Indirect effects from network meta-analysis										
DPP-4 inhibitors vs controls†	1.21 (0.70; 2.11)	Low	1.00 (0.34; 2.91)	Low	1.66 (0.75; 3.71)	Low	1.56 (0.38 to 6.42)	Low		
GLP-1 receptor agonists vs controls†	1.13 (0.65; 1.95)	Moderate	2.18 (0.72; 6.62)	Moderate	0.75 (0.35; 1.60)	Moderate	0.69 (0.17; 2.69)	Low		
SGLT-2 inhibitors vs controls†	1.37 (0.62; 3.02)	Low	0.85 (0.24; 2.96)	Low	1.02 (0.31; 3.33)	Low	1.29 (0.23; 7.19)	Low		
DPP-4 inhibitors vs GLP-1 receptor agonists	0.95 (0.77; 1.16)	Moderate	1.12 (0.82; 1.52)	Low	0.85 (0.61; 1.18)	Low	0.61 (0.35; 1.09)	Low		
DPP-4 inhibitors vs SGLT-2 inhibitors	1.27 (1.02; 1.59)	Low	1.44 (1.04; 2.00)	Moderate	1.22 (0.82; 1.80)	Low	0.97 (0.55; 1.70)	Low		
GLP-1 receptor agonists vs SGLT-2 inhibitors	1.41 (1.16; 1.71)	Low	1.46 (1.09; 1.94)	Low	1.50 (1.08; 2.09)	Low	1.50 (0.87; 2.60)	Low		
†Controls=placebo or other antidiabetes drugs (excluding DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and SGLT-2 inhibitors); QoE: Quality of evidence was evaluated using non-contextualised GRADE approach.										

### Anhang 3.5 Kapitel 2.5.6.2: Algorithmus der Insulintherapie

(die Kapitelbezeichnungen und Angaben zu Tabellen und Abbildungen beziehen sich auf die 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes [18])

NVL (2. Auflage) [18]	Aktueller Text	Neue Literatur / Änderungsbedarf / Kommentar	Entscheidung der Leitliniengruppe
<p>Kapitel 2.5.6.2: Algorithmus der Insulintherapie</p> <p>Abbildung 7, Seite</p>	<p>Seite 57: Bei Patient*innen, die initial nach Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA erhalten haben (siehe Abbildung 6), empfiehlt die Leitliniengruppe, diese Therapie in Kombination mit Insulin fortzusetzen, solange sie gut vertragen wird.“</p>	<p>Im Algorithmus (Abbildung 7) soll verdeutlicht werden, welche glukosesenkende (orale/s.c.) Therapie bei Eskalation der Insulintherapie fortgesetzt werden soll.</p>	<p>Unterer Kasten im Algorithmus (einfügen): Empfehlung zur Eskalation der Insulintherapie**... Legende (<i>dieser Satz steht derzeit an einer anderen Stelle, Seite 57</i>): ** Bei Patient*innen, die initial nach Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA erhalten haben (siehe Abbildung 6), empfiehlt die Leitliniengruppe, diese Therapie in Kombination mit Insulin fortzusetzen, solange sie gut vertragen wird. <b>Begründung:</b> Der erläuternde Satz steht derzeit an einer anderen Stelle. Durch die Erwähnung im Algorithmus soll der Algorithmus besser verständlich werden.</p>

## Anhang 4 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation

(die Kapitelbezeichnungen und Angaben zu Tabellen und Abbildungen beziehen sich auf die Konsultationsfassung [41])

Nr.	NVL	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
1	Kapitel 3.1.1 Tabelle 4 Abschnitt körperliche Untersuchung  Seite 28	...Hinweise auf sekundäre Formen der Glukosetoleranzstörung (z. B. bei Glucocorticoid-Therapie oder bei einigen endokrinologischen Erkrankungen), Vorliegen..	Nach Erkrankungen) einfügen: Hämochromatose	Sog. Bronzediabetes ist eine relevante Ursache von Diabetes- sonstige Formen und bedarf spezifischer Therapie, die sich von Typ 2 abgrenzt. Hat typische klinische Zeichen (vermehrte Pigmentierung, daher Name oben, teils auch Hinweise auf Hämoglobinopathie (Gerd Herold u. a.: Innere Medizin. Köln 2013, S. 543–545)	<b>Ergänzung</b> (unterstrichen/fett): „... Hinweis auf sekundäre Formen der Glukosetoleranzstörung (z. B. bei Glucocorticoid-Therapie, oder bei einigen endokrinologischen Erkrankungen, <b>Hämochromatose</b> ), Vorliegen...“  <b>Begründung:</b> die Leitliniengruppe sieht keinen Schaden darin, dieses zusätzliche Beispiel aufzuführen.
3	Kapitel 3.1.1  Seite 29	In einem zusätzlich durchgeführten U-Status sehen die DDG, DGIM, DGfN und DGEM einen preisgünstigen und aussagekräftigen Test, der die Risikoeinschätzung und Diagnose von nephrologischen Erkrankungen mit initial alleiniger <b>Mikrohämaturie</b> verbessert.	In einem zusätzlich durchgeführten U-Status sehen die DDG, DGIM, DGfN und DGEM einen preisgünstigen und aussagekräftigen Test, der die Risikoeinschätzung und Diagnose von nephrologischen Erkrankungen mit initialer <b>Mikrohämaturie und zusätzlicher Mikroalbuminurie</b> verbessert.	In diesem Abschnitt stellt sich uns die Verständnisfrage in Bezug zur Nephropathie bei Diabetes. Wir schlagen vor, die ergänzende Untersuchung auf Mikroalbuminurie einzufügen. Dies mit der Bitte um Ihre Einschätzung in diesem Fall.	<b>Ergänzung</b> (unterstrichen/fett) zur Verdeutlichung: In einem zusätzlich <b>zur eGFR-Bestimmung durchgeführten und der UACR-Bestimmung vorangestellten</b> U-Status sehen die DDG, DGIM, DGfN und DGEM einen preisgünstigen und aussagekräftigen Test, der die Risikoeinschätzung und Diagnose von nephrologischen Erkrankungen mit initial alleiniger Mikroalbuminurie verbessert.  <b>Anhang Seite 70:</b> Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften zur Durchführung eines U-Status und der Bestimmung der UACR bei der Erstuntersuchung und dem regelmäßigen Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen  <b>DDG/DGIM/DGfN/DGEM</b> ... - alleinige Bestimmung einer eGFR > 60 ml/min ist nicht ausreichend, um nephrologi-

Nr.	NVL	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
					<p>sche Erkrankungen mit initialer alleiniger Albuminurie <b>und/oder Mikrohämaturie</b> frühzeitig zu erkennen.</p> <p><b>Begründung:</b> Verständlichkeit des Textes wird durch Ergänzung verbessert.</p>
9, 11	<p>Kapitel 3.1.2.1 Diagnosealgorithmus Abb. 1</p> <p>Seite 32</p>	<p>Siehe Abb. 1 „Diagnostischer Algorithmus“ – Sub-Text: ergibt sich der Verdacht auf Diabetes allein aus einem erhöhten Diabetesrisiko gemäß Kapitel 2.1 Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko, sprechen sich DDG/DGIM für eine Diagnostik gemäß Algorithmus aus. Aus Sicht der DEGAM/AkdÄ muss in diesen Fällen kein weiterer Wert bestimmt werden, wenn die NPG im Normbereich liegt (siehe Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften zur empfohlenen Diagnostik bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko, Kapitel 2.1 Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko).</p>	<p>Abb. 1 „Diagnostischer Algorithmus“-Sub-Text: ergibt sich der Verdacht auf Diabetesrisiko gemäß Kapitel 2.1 Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko, sprechen sich DDG/DGIM für eine Diagnostik gemäß Algorithmus aus. Aus Sicht der DEGAM/AkdÄ ist in den Fällen mit normalem NPG eine zweite Glukose-Bestimmung gemäß dem diagnostischen Algorithmus durchzuführen. Bei diagnostischer Unklarheit ist die Glukosebestimmung spätestens nach einem Jahr zu wiederholen oder die Kooperation mit dem diabetologischen Fachbereich anzustreben.</p>	<p>Die vorgeschlagene differente Vorgehensweise bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko schafft die Situation der Ungleichbehandlung. Die Nationale Versorgungs-Leitlinie sollte das Prinzip der diagnostischen Gleichbehandlung bis zur Dianosesicherung bewahren, unabhängig von den späteren partizipativ festzulegenden therapeutischen Maßnahmen. Bei der fachgebietsbezogen unterschiedlich vorgeschlagenen Testwiederholung zwischen 0,5 – 3 Jahren besteht das Risiko einer verzögerten Diagnosestellung mit über Jahre anhaltender postprandialer Hyperglykämie, die als vaskulärer Risikofaktor anerkannt ist.</p>	<p><b>Keine Änderung.</b></p> <p><b>Begründung:</b> Die Leitliniengruppe hat sich darauf verständigt, die divergierenden Einschätzungen darzustellen. Eine ausführliche Diskussion ist im Rahmen der Bearbeitung erfolgt und im Hintergrundtext dargestellt.</p>
8, 10	<p>Kapitel 3.1</p> <p>Seite 35</p>	<p>Der oGTT hat nach Einschätzung von DEGAM, AkdÄ und DGP keinen Stellenwert in der Diagnose des Typ-2 Diabetes in der hausärztlichen Praxis. Als Gründe hierfür führen sie den hohen Aufwand, die mäßige Reliabilität sowie eine nur mäßige Validität hinsichtlich diabetesassoziierter Folgeerkrankungen an.</p>	<p>Der oGTT hat nach Einschätzung von DEGAM, AkdÄ und DGP keinen Stellenwert in der Diagnose des Typ-2-Diabetes in der hausärztlichen Praxis. u.a. wegen des hohen Aufwandes. Bei bestehendem Verdacht auf ein erhöhtes Diabetesrisiko ist eine internistische/ diabetologische Kooperation zur weiterführenden Diagnostik zu veranlassen</p>	<p>Die Gefahr einer Medikalisierung ist m.E. bei fachgerechter Befundinterpretation und partizipativ erarbeiteter therapeutischer Orientierung nicht gegeben. Zum anderen ist seit langem bekannt, dass der Typ 2- Diabetes pathophysiologisch bedingt postprandial beginnt und die Nüchternplasmaglukose-Bestimmung oft diagnostisch nicht ausreichend ist. Beispielsweise zeigten Untersuchungen, dass bei gestörter Glukosetoleranz (IGT) diese aber nur in ca. 27% gleichzeitig mit einem Nüchtern-Blutzucker im Grenzbereich (IFG) einhergeht. In 73% sind die Nü-Glukosewerte völlig unauffällig (Larsen: Diabetologia 1998, p. 1124), Bei gegebenem Verdacht auf einen DM-2 ist damit m.E. die Indikation zum</p>	<p><b>Keine Änderung</b></p> <p><b>Begründung:</b> Eine ausführliche Diskussion ist im Rahmen der Bearbeitung erfolgt und im Hintergrundtext dargestellt.</p>

Nr.	NVL	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
				oGTT zur Verbesserung der diagnostischen Klarheit gegeben und diese darf nicht durch eine 3-jährige Warte-phase verzögert werden.	
2	Kapitel 3.4.2 Tabelle 17 Abschnitt schlafbezogene Atmungsstö- rungen  Seite 55	Hinweise für nächtliche Atemaussetzer? - Schnarchen? - Morgendliche Müdigkeit?	Bitte die beiden letzten Bullets er- setzen durch: - lautes Schnarchen - unbeabsichtigtes Einschlafen tags/am Steuer	Die beiden zu ersetzenden Bullets sind viel zu unspezi- fisch und wenig prädiktiv. Die beiden vorgeschlagenen sind da wesentlich trennschärfer und hinreichend sensi- tiv, außerdem ist Einschlafen am Steuer eine red flag und mit erhöhtem Unfallrisiko korreliert, was durch suffi- ziente Therapie reduziert wird. Literatur: van der Spuy I, Zhao G, Karunanayake C, Pahwa P. Predictors of Sleep Apnea in the Canadian Population. Can Respir J 2018; 2018:6349790. doi: 10.1155/2018/6349790	<b>Ersetzen durch</b> - Lautes Schnarchen? - Starke morgendliche Müdigkeit,unbeabsich- tigtes Einschlafen tagsüber?  <b>Begründung:</b> Die angepassten Hinweise sind aus Sicht der Leitliniengruppe spezifi- scher.
4	Kapitel 3.4.2 Screeningun- tersuchungen  Tabelle 16: Screeningun- tersuchungen auf Folge- und Begleiter- krankungen bei Menschen mit Typ-2-Dia- betes  Seite 51	Screening auf Nephropathie bei Diabetes  - eGFR-Bestimmung - Untersuchung auf UACR* (Urin-Albumin-Kreatinin-Ra- tio), ggf. vorangestellter U- Status (siehe Abweichende Einschätzungen der Fachge- sellschaften in Kapitel 3.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchungen)	Screening auf Nephropathie bei Di- abetes  - eGFR-Bestimmung - Untersuchung mittels klinischer Proteomanalyse (CKD273)	Der CKD273 Test wurde in vielen methodisch gut durchgeführten klinischen Studien bewertet [1-16] und wurde auch Gegenstand von systematischen Über- sichtsartikeln [17-21].  Veröffentlichte Studiendaten belegen den Nutzen der Proteomanalyse zur Stratifizierung von Patienten im frühesten Stadium der DN zur Wirksamkeitsprüfung von Medikamenten (siehe PRIORITY-Studie [22] und „Letter of Support“ der FDA [23]). Die positive Nutzen-Risiko- Bilanz ist an einem ausreichend großen Patientengut medizinisch und wissenschaftlich nachgewiesen.  Alle Daten zeigen eine signifikante Verbesserung der Früherkennung von Nierenerkrankungen, insbesondere der diabetischen Nephropathie. Ähnlich wie bei der Al- buminurie sind zwei Grenzwerte des CKD273 anzuwen- den:  > 0,343 für den Nachweis einer etablierten Nierener- krankung und  > 0,154 für die Früherkennung (Prognose der Erkrank- ung) von Nierenerkrankungen bzw. der diabetischen Nephropathie.  Der letztgenannte Schwellenwert wurde auch in der PRIORITY-Studie (NCT02040441) verwendet.  Die derzeitigen Richtlinien in den verschiedenen euro- päischen Ländern für das Management der diabeti- schen Nephropathie schlagen die Behandlung so früh	<b>Vorgeschlagene Änderung nicht überneh- men.</b> <b>Begründung:</b> - Eine Proteomanalyse war nicht Inhalt der Diskussion in der Leitliniengruppe und nicht Thema in der systematischen Recherche.  Bereits die Bestimmung der UACR im Rah- men des Screenings und der regelmäßigen Verlaufsuntersuchungen wird von einem Teil der Leitliniengruppe kritisch eingeschätzt.  - die Methode darf nicht als Untersuchungs- methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden.  - im Hintergrundtext soll kurz auf den G-BA- Beschluss eingegangen werden.  <b>Aus den tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA (<a href="http://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/52/">www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/52/</a>):</b> „Im Ergebnis der Gesamtabwägung stellt der G-BA Folgen- des fest: Der Nutzen der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Neph- ropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hy- pertonus ist nicht hinreichend belegt. Der

Nr.	NVL	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
				<p>wie möglich, auf der Grundlage einer Erkennung zum frühesten möglichen Zeitpunkt, vor. Dies wird von der Literatur unterstützt, die den größten Nutzen einer Intervention zeigt, wenn ein derartiges Eingreifen zum frühesten möglichen Zeitpunkt eingeleitet wird [24].</p> <p>Deshalb haben sich bereits zahlreiche nationale und internationale Experten für die Aufnahme der CKD273-Diagnostik in die Leitlinie ausgesprochen.</p> <p>Es wird noch darauf hingewiesen, dass auch gezeigt werden konnte, dass die Verwendung von CKD273 selbst unter konservativen Annahmen einen gesundheitsökonomischen Vorteil bringt und zu einer Lebensverlängerung für die betroffenen Patienten führt [25].</p> <p>Referenzen:</p> <p>[1] Good DM, et al. Mol Cell Proteomics 2010, 9(11):2424-37.</p> <p>[2] Molin L, et al. J Proteomics 2012, 75(18):5888-97.</p> <p>[3] Andersen S et al. BMC Nephrol 2010, 11:29.</p> <p>[4] Zürlbig P, et al. Diabetes. 2012, 61(12):3304-13.</p> <p>[5] Roscioni SS, et al. Diabetologia. 2013, 56(2):259-67.</p> <p>[6] Argilés Á, et al. PLoS One 2013, 8(5):e62837.</p> <p>[7] Siwy J, et al. Nephrol Dial Transplant. 2014, 29(8):1563-70.</p> <p>[8] Schanstra JP, et al. J Am Soc Nephrol. 2015, 26(8):1999-2010.</p> <p>[9] Øvrehus MA, et al. Clin Proteomics. 2015, 12(1):21.</p> <p>[10] Pontillo C, Nephrol Dial Transplant. 2017, 32(9):1510-1516.</p> <p>[11] Lindhardt M, et al. Nephrol Dial Transplant. 2017, 32(11):1866-1873.</p> <p>[12] Pontillo C, et al. Kidney Int Rep. 2017, 2(6):1066-1075.</p> <p>[13] Magalhães P, et al. Sci Rep. 2017, 7(1):16915.</p> <p>[14] Lindhardt M, et al. Nephrol Dial Transplant. 2018, 33(2):296-303.</p>	<p>Grund ist, dass die randomisierte kontrollierte PRIORITY-Studie nicht zeigen konnte, dass eine auf dem Ergebnis der Proteomanalyse basierende Zusatzbehandlung mit Spironolacton patientenrelevante Vorteile für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus bietet. Es liegen auch keine Ergebnisse aus weiteren randomisierten kontrollierten Studien mit vergleichbarer Fragestellung vor. Die Proteomanalyse weist auch nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf. Das fehlende Potenzial ist insbesondere durch die geringe prognostische Güte der Untersuchungsmethode zur Vorhersage einer diabetischen Nephropathie begründet.“</p> <p>- „Unter dieser Voraussetzung stellt sich die Testgüte wie folgt dar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensitivität: 20,1 % (35/174)</li> <li>- Spezifität: 95,2 % (1420/1492)</li> <li>- Positiver Vorhersagewert 32,7 % (35/107)</li> <li>- Negativer Vorhersagewert: 91 % (1420/1559)“ (aus <a href="http://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/52/">www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/52/</a>)</li> </ul> <p>- Siehe auch IQWiG Rapid Report: [D19-02] Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus - Aktualisierung zum Auftrag D13-01 - Rapid Report</p> <p>Letzte Aktualisierung 06.07.2020</p> <p><a href="http://www.iqwig.de/projekte/d19-02.html">www.iqwig.de/projekte/d19-02.html</a></p>

Nr.	NVL	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
				<p>[15] Currie GE, et al. Cardiovasc Diabetol. 2018, 17(1):50.</p> <p>[16] Züribig P, et al. Diabetes Care. 2019, 42(1):e4-e5.</p> <p>[17] Zhou LT, et al. Adv Exp Med Biol. 2019, 1165:607-623.</p> <p>[18] Cañadas-Garre M, et al. J Proteomics. 2019, 193:93-122.</p> <p>[19] Zoccali C, et al. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019, 28(3):227-232.</p> <p>[20] Beige J, et al. Internist (Berl). 2020, 61(10):1094-1105.</p> <p>[21] Govender MA, et al. Front Genet. 2021, 12:682929.</p> <p>[22] Tofte N, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020, 8(4):301-312.</p> <p>[23] <a href="https://www.fda.gov/media/99837/download">https://www.fda.gov/media/99837/download</a></p> <p>[24] Gaede P, et al. N. Engl. J Med. 2003, 348(5):383-93.</p> <p>[25] Critselis E, et al. Nephrol Dial Transplant 2018, 33(3):441-449.</p>	
5	<p>Kapitel 3.4.2 Screeninguntersuchungen</p> <p>Tabelle 16: Screeninguntersuchungen auf Folge- und Begleiterkrankungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes</p>	<p>Screening auf Nephropathie bei Diabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- eGFR-Bestimmung</li> <li>- Untersuchung auf UACR* (Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio), ggf. vorangestellter U-Status (siehe Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften in Kapitel 3.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchungen)</li> </ul>	<p>Screening auf Nephropathie bei Diabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- eGFR-Bestimmung</li> <li>- Untersuchung mittels klinischer Proteomanalyse (CKD273)</li> </ul>	<p>Der CKD273 Test wurde in vielen methodisch gut durchgeführten klinischen Studien bewertet [1-16] und wurde auch Gegenstand von systematischen Übersichtsartikeln [17-21]. Hochrangig veröffentlichte randomisierte Studiendaten belegen den ggü. Albuminurie höheren Nutzen der Proteomanalyse zur Stratifizierung von Patienten im frühesten Stadium der DN zur Wirksamkeitsprüfung von renal antiprogessiv wirksamen Medikamenten (siehe PRIORITY-Studie [22] und „Letter of Support“ der FDA [23]). Die positive Nutzen-Risiko-Bilanz ist an einem ausreichend großen Patientengut medizinisch und wissenschaftlich nachgewiesen, so dass die diagnostische Genauigkeit des einfach zu handhabenden Urintests in den Fachkreisen im Wesentlichen unbestritten ist. Alle Daten zeigen eine signifikante Verbesserung der Früherkennung und von Nierenerkrankungen, insbesondere der diabetischen Nephropathie. Ähnlich wie bei der Albuminurie sind zwei Grenzwerte des CKD273 anzuwenden: &gt; 0,343 für den Nachweis einer etablierten Nierenerkrankung und &gt;</p>	<p>Siehe oben, inhaltlich wie Kommentar 4 und 6.</p>

Nr.	NVL	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
				<p>0,154 für die Früherkennung (= Prognose der erst beginnenden Nierenerkrankung) Der letztgenannte Schwellenwert wurde auch in der PRIORITY-Studie (NCT02040441) verwendet und zeigte dort eine dreifach höhere accuracy als Albuminurie . Die derzeitigen Richtlinien in den verschiedenen europäischen Ländern für das Management der diabetischen Nephropathie schlagen die Behandlung auf der Grundlage einer Erkennung zum frühesten möglichen Zeitpunkt, vor (Konzept der Risiko-adjustierten personalisierten Medizin). Dies wird von der Literatur unterstützt, die den größten Nutzen aus einer Intervention zeigt, wenn ein derartiges Eingreifen zum frühesten möglichen Zeitpunkt eingeleitet wird [24]. Es wird noch darauf hingewiesen, dass auch gezeigt werden konnte, dass die Verwendung von CKD273 selbst unter konservativen Annahmen einen gesundheitsökonomischen Vorteil bringt und zu einer Lebensverlängerung für die betroffenen Patienten führt [25].</p> <p>Referenzen:</p> <p>[1] Good DM, et al. Mol Cell Proteomics 2010, 9(11):2424-37.</p> <p>[2] Molin L, et al. J Proteomics 2012, 75(18):5888-97.</p> <p>[3] Andersen S et al. BMC Nephrol 2010, 11:29.</p> <p>[4] Züribig P, et al. Diabetes. 2012, 61(12):3304-13.</p> <p>[5] Roscioni SS, et al. Diabetologia. 2013, 56(2):259-67.</p> <p>[6] Argilés Á, et al. PLoS One 2013, 8(5):e62837.</p> <p>[7] Siwy J, et al. Nephrol Dial Transplant. 2014, 29(8):1563-70.</p> <p>[8] Schanstra JP, et al. J Am Soc Nephrol. 2015, 26(8):1999-2010.</p> <p>[9] Øvrehus MA, et al. Clin Proteomics. 2015, 12(1):21.</p> <p>[10] Pontillo C, Nephrol Dial Transplant. 2017, 32(9):1510-1516.</p> <p>[11] Lindhardt M, et al. Nephrol Dial Transplant. 2017, 32(11):1866-1873.</p> <p>[12] Pontillo C, et al. Kidney Int Rep. 2017, 2(6):1066-1075.</p>	

Nr.	NVL	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
				<p>[13] Magalhães P, et al. Sci Rep. 2017, 7(1):16915.</p> <p>[14] Lindhardt M, et al. Nephrol Dial Transplant. 2018, 33(2):296-303.</p> <p>[15] Currie GE, et al. Cardiovasc Diabetol. 2018, 17(1):50.</p> <p>[16] Züribig P, et al. Diabetes Care. 2019, 42(1):e4-e5.</p> <p>[17] Zhou LT, et al. Adv Exp Med Biol. 2019, 1165:607-623.</p> <p>[18] Cañadas-Garre M, et al. J Proteomics. 2019, 193:93-122.</p> <p>[19] Zoccali C, et al. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019, 28(3):227-232.</p> <p>[20] Beige J, et al. Internist (Berl). 2020, 61(10):1094-1105.</p> <p>[21] Govender MA, et al. Front Genet. 2021, 12:682929.</p> <p>[22] Tofte N, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020, 8(4):301-312.</p> <p>[23] <a href="https://www.fda.gov/media/99837/download">https://www.fda.gov/media/99837/download</a></p> <p>[24] Gaede P, et al. N. Engl. J Med. 2003, 348(5):383-93.</p> <p>[25] Critselis E, et al. Nephrol Dial Transplant 2018, 33(3):441-449.</p>	
6	<p>Kapitel 3.4.2 Scree-ningunter-suchungen</p> <p>Tabelle 16: Scree-ningunter-suchungen auf Folge- und Begleiterkrankungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes</p>	<p>Screening auf Nephropathie bei Diabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- eGFR-Bestimmung</li> <li>- Untersuchung auf UACR* (Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio), ggf. vorangestellter U-Status (siehe Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften in Kapitel 3.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchungen)</li> </ul>	<p>Screening auf Nephro-pathie bei Diabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- eGFR-Bestimmung</li> <li>- Untersuchung mittels klinischer Proteomanalyse (CKD273)</li> </ul>	<p>Der CKD273 Test wurde in vielen methodisch gut durchgeführten klinischen Studien bewertet [1-16] und wurde auch Gegenstand von systematischen Übersichtsartikeln [17-21].</p> <p>Veröffentlichte Studiendaten belegen den Nutzen der Proteomanalyse zur Stratifizierung von Patienten im frühesten Stadium der DN zur Wirksamkeitsprüfung von Medikamenten (siehe PRIORITY-Studie [22] und „Letter of Support“ der FDA [23]). Die positive Nutzen-Risiko-Bilanz ist an einem ausreichend großen Patientengut medizinisch und wissenschaftlich nachgewiesen, so dass die diagnostische Genauigkeit des einfach zu handhabenden Urintests in den Fachkreisen im Wesentlichen unbestritten ist.</p>	<p>Siehe oben, inhaltlich wie Kommentar 4 und 5.</p>

Nr.	NVL	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	Seite 51			<p>Alle Daten zeigen eine signifikante Verbesserung der Früherkennung und von Nierenerkrankungen, insbesondere der diabetischen Nephropathie. Ähnlich wie bei der Albuminurie sind zwei Grenzwerte des CKD273 anzuwenden:</p> <p>&gt; 0,343 für den Nachweis einer etablierten Nierenerkrankung und</p> <p>&gt; 0,154 für die Früherkennung (Prognose der Erkrankung) von Nierenerkrankungen bzw. der diabetischen Nephropathie.</p> <p>Der letztgenannte Schwellenwert wurde auch in der PRIORITY-Studie (NCT02040441) verwendet.</p> <p>Die derzeitigen Richtlinien in den verschiedenen europäischen Ländern für das Management der diabetischen Nephropathie schlagen die Behandlung so früh wie möglich, auf der Grundlage einer Erkennung zum frühesten möglichen Zeitpunkt, vor. Dies wird von der Literatur unterstützt, die den größten Nutzen aus einer Intervention zeigt, wenn ein derartiges Eingreifen zum frühesten möglichen Zeitpunkt eingeleitet wird [24].</p> <p>Deshalb haben sich bereits zahlreiche nationale und internationale Experten für die Aufnahme der CKD273-Diagnostik in die Leitlinie ausgesprochen.</p> <p>Es wird noch darauf hingewiesen, dass auch gezeigt werden konnte, dass die Verwendung von CKD273 selbst unter konservativen Annahmen einen gesundheitsökonomischen Vorteil bringt und zu einer Lebensverlängerung für die betroffenen Patienten führt [25].</p> <p>Referenzen:</p> <p>[1] Good DM, et al. Mol Cell Proteomics 2010, 9(11):2424-37.</p> <p>[2] Molin L, et al. J Proteomics 2012, 75(18):5888-97.</p> <p>[3] Andersen S et al. BMC Nephrol 2010, 11:29.</p> <p>[4] Züribig P, et al. Diabetes. 2012, 61(12):3304-13.</p> <p>[5] Roscioni SS, et al. Diabetologia. 2013, 56(2):259-67.</p> <p>[6] Argilés Á, et al. PLoS One 2013, 8(5):e62837.</p>	

Nr.	NVL	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
				<p>[7] Siwy J, et al. Nephrol Dial Transplant. 2014, 29(8):1563-70.</p> <p>[8] Schanstra JP, et al. J Am Soc Nephrol. 2015, 26(8):1999-2010.</p> <p>[9] Øvrehus MA, et al. Clin Proteomics. 2015, 12(1):21.</p> <p>[10] Pontillo C, Nephrol Dial Transplant. 2017, 32(9):1510-1516.</p> <p>[11] Lindhardt M, et al. Nephrol Dial Transplant. 2017, 32(11):1866-1873.</p> <p>[12] Pontillo C, et al. Kidney Int Rep. 2017, 2(6):1066-1075.</p> <p>[13] Magalhães P, et al. Sci Rep. 2017, 7(1):16915.</p> <p>[14] Lindhardt M, et al. Nephrol Dial Transplant. 2018, 33(2):296-303.</p> <p>[15] Currie GE, et al. Cardiovasc Diabetol. 2018, 17(1):50.</p> <p>[16] Zürbig P, et al. Diabetes Care. 2019, 42(1):e4-e5.</p> <p>[17] Zhou LT, et al. Adv Exp Med Biol. 2019, 1165:607-623.</p> <p>[18] Cañadas-Garre M, et al. J Proteomics. 2019, 193:93-122.</p> <p>[19] Zoccali C, et al. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019, 28(3):227-232.</p> <p>[20] Beige J, et al. Internist (Berl). 2020, 61(10):1094-1105.</p> <p>[21] Govender MA, et al. Front Genet. 2021, 12:682929.</p> <p>[22] Tofte N, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020, 8(4):301-312.</p> <p>[23] <a href="https://www.fda.gov/media/99837/download">https://www.fda.gov/media/99837/download</a></p> <p>[24] Gaede P, et al. N. Engl. J Med. 2003, 348(5):383-93.</p> <p>[25] Critselis E, et al. Nephrol Dial Transplant 2018, 33(3):441-449.</p>	
7	Kapitel 3 Diagnostik	In der SUSTAIN-6-Studie (Semaglutid s.c.) war eine zu schnelle Blutzuckersenkung	Wir schlagen vor, diesen Satz zu löschen.	In der Studie SUSTAIN 6 traten diabetische Retinopathie-Komplikationen häufiger bei Patienten auf, die mit Semaglutid (3,0 %, 50 Patienten) behandelt wurden, als	<b>Vorgeschlagene Textänderung nicht übernehmen.</b>

Nr.	NVL	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	<p>3.4.1. Screeningintervalle</p> <p>Seite 49</p>	<p>als mögliche Ursache für das vermehrte Auftreten von retinalen Komplikationen diskutiert worden (siehe auch Sicherheitsaspekte der GLP-1-RA).</p>		<p>bei der Behandlung mit Placebo (1,8 %, 29 Patienten) [1]. Bei 83,5% Patienten (66/79) mit einer solchen Komplikation war jedoch bereits zu Beginn der Studie eine Retinopathie bekannt (Semaglutid 84%, 42/50 Patienten; Placebo 82,8%, 24/29 Patienten) [2]. Bei Patienten ohne bekannte Retinopathie-Komplikation zu Studienbeginn war das Risiko für eine diabetische Retinopathie mit Semaglutid niedrig und der Unterschied im Vergleich zu Placebo war nicht signifikant [2].</p> <p>In den weiteren SUSTAIN Studien (SUSTAIN 1 [3], SUSTAIN 2 [4], SUSTAIN 3 [5], SUSTAIN 4 [6], SUSTAIN 5 [7], SUSTAIN 7 [8], SUSTAIN 8 [9], SUSTAIN 9 [10], SUSTAIN 10 [11] und SUSTAIN 11 [12]) wurde kein Ungleichgewicht bezüglich der unerwünschten Retinopathie-Ereignisse festgestellt. In diesen Studien wurden Patienten mit einer proliferativen Retinopathie oder Makulopathie ausgeschlossen.</p> <p>Zudem gibt es keine Hinweise auf eine retinale, mikrovaskuläre Expression von GLP-1 Rezeptoren oder auf eine retinale Überexpression von GLP-1 Rezeptoren bei diabetischer Retinopathie und somit ist kein Mechanismus bekannt, der einen Substanz-Klassen oder Substanzspezifischen Effekt erklären könnte [2]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fachinformation Ozempic®, aktueller Stand.</li> <li>2. Vilsbøll, T., et al., Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. Diabetes Obes Metab, 2018. 20(4): p. 889-897.</li> <li>3. Sorli, C., et al., Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. The Lancet Diabetes &amp; Endocrinology, 2017. 5(4): p. 251-260.</li> <li>4. Ahrén, B., et al., Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. The Lancet Diabetes &amp; Endocrinology, 2017. 5(5): p. 341-354.</li> <li>5. Ahmann, A.J., et al., Efficacy and Safety of Once-</li> </ol>	<p><b>Aufnahme der Literatur</b> Vilsbøll, T., et al., Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. Diabetes Obes Metab, 2018. 20(4): p. 889-897 in den Hintergrundtext der NVL.</p> <p><b>Begründung:</b> Die Begründung des/der Kommentierenden zur Textänderung und die zitierte Literatur stützt den Text der NVL und entspricht diesem inhaltlich.</p> <p>Text aus der NVL (2. Auflage): Seite 45 „Die Rate an retinalen Komplikationen war unter Therapie mit Semaglutid höher als unter Placebo (3,0% vs. 1,8%; HR 1,76 (95% KI 1,11; 2,78)).“</p> <p>NVL 2. Auflage, Seite 48 „Retinale Komplikationen traten in der SUSTAIN-6-Studie in der Behandlungsgruppe häufiger auf als unter Placebo (siehe Absatz zu Semaglutid s.c. (SUSTAIN-6)). Bei den insgesamt 79 von 3 297 (2,4%) Teilnehmenden mit einer solchen Komplikation war bei 66 (83,5%) bereits zu Beginn eine Retinopathie bekannt (Semaglutid 42/50, 84%, Placebo 24/29, 82,8%) [69]. Daher ist es empfehlenswert, wie bei allen Patient*innen mit Retinopathie, auf die regelmäßigen augenärztlichen Kontrollen hinzuweisen. Eine zu schnelle Blutzuckersenkung im Rahmen der SUSTAIN-6-Studie wurde als mögliche Ursache für das vermehrte Auftreten diskutiert <b>[Vilsbøll, T., et al., 2018, 20(4): p. 889-897]</b>. In der PIO-NEER-6-Studie (orales Semaglutid) waren Patient*innen mit proliferativer Retinopathie oder Makulopathie mit akuter Behandlungsindikation ausgeschlossen worden. Die Rate an</p>

Nr.	NVL	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
				<p>Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. <i>Diabetes Care</i>, 2018. 41(2): p. 258-266.</p> <p>6. Aroda, V.R., et al., Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. <i>The Lancet Diabetes &amp; Endocrinology</i>, 2017. 5(5): p. 355-366.</p> <p>7. Rodbard, H.W., et al., Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i>, 2018. 103(6): p. 2291-2301.</p> <p>8. Pratley, R.E., et al., Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. <i>The Lancet Diabetes &amp; Endocrinology</i>, 2018. 6(4): p. 275-286.</p> <p>9. Lingvay, I., et al., Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. <i>The Lancet Diabetes &amp; Endocrinology</i>, 2019. 7(11): p. 834-844.</p> <p>10. Zinman, B., et al., Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. <i>The Lancet Diabetes &amp; Endocrinology</i>, 2019. 7(5): p. 356-367.</p> <p>11. Capehorn, M.S., et al., Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). <i>Diabetes &amp; Metabolism</i>, 2020. 46(2): p. 100-109.</p> <p>12. Kellerer, M., et al., Effect of once-weekly semaglutide versus thrice-daily insulin aspart, both as add-on to metformin and optimized insulin glargine treatment in participants with type 2 diabetes (SUSTAIN 11): A randomized, open-label, multinational, phase 3b trial. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i>, 2022. 24(9): p. 1788-1799.</p>	<p>Retinopathien und damit zusammenhängenden Komplikationen lag in der Behandlungsgruppe bei 7,1%, in der Placebo-Gruppe bei 6,3% [70].“</p>

Nr.	NVL	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
12	Kapitel 3.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchungen  Tabelle 4 Seite 28	Vorliegen geriatrischer Syndrome (i. d. R. Menschen über 70 Jahren)	Feste Altersangaben in der Medizin sind problematisch und sollten vermieden werden.		<b>Anpassen:</b> „Vorliegen geriatrischer Syndrome bei Menschen höheren Alters“  <b>Begründung:</b> Feste Altersangaben können problematisch sein und sollten vermieden werden.
13	Kapitel 1.6 Seite 15-16	...Nach den Ergebnissen der Disease-Management-Programme aus Nordrhein-Westfalen für das Jahr 2020 waren bei 45,8% der Menschen im DMP Diabetes mellitus Typ 2 keine oder andere Komorbiditäten bekannt, bei 17% bestanden nach Kenntnis des betreuenden Arztes/der betreuenden Ärztin kardiovaskuläre Erkrankungen, bei 19,9% diabetische Folgeerkrankungen und bei 17,3% lagen sowohl kardiovaskuläre als auch diabetische Folgeerkrankungen vor. Die Häufigkeit des Auftretens von Folge- und Begleiterkrankungen stieg mit zunehmendem Alter an [18].	Ergänzung eines Abschnitts zur zeitlichen Entwicklung der Inzidenzen der Endstadien der Folgeerkrankungen („St Vincent Ziele“). Siehe beiliegende Datei.  (siehe Begründung mit Literaturangaben)	Wichtige Indikatoren der Versorgung. Literaturangaben in beiliegender Datei.  <i>Anmerkung ÄZQ: Inhalt der beiliegenden Datei:</i> <b>Zeitliche Entwicklung der Inzidenz der in der St. Vincent Deklaration genannten Folgeerkrankungen</b>  Auf Basis von Daten der Krankenkassen und populationsbezogenen Registern wurden die zeitlichen Trends der Inzidenzen von Erblindung, Amputation, Schlaganfall und Nierenersatztherapie als Marker für terminale Niereninsuffizienz ermittelt. Berechnet wurden jeweils die Inzidenzen in den Populationen mit und ohne Diabetes mit den entsprechenden alters- und geschlechtsadjustierten Relativen Risiken.  Nach Daten der überörtlichen Träger der Sozialhilfe in Baden-Württemberg ging in den Jahren 2008-2012 die Erblindungsinzidenz in der Bevölkerung mit Diabetes um 16% pro Jahr sowie in der Bevölkerung ohne Diabetes um 9% pro Jahr zurück. Die Erblindungsinzidenz war bei Personen mit Diabetes im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes in 2008 doppelt so hoch und blieb 2012 um den Faktor 1,4 erhöht (1).  Die Amputationsinzidenz bei Menschen mit Diabetes ist nach bundesweiten Krankenkassendaten (34 Millionen Versicherte) zwischen den Jahren 2008-2012 deutlich zurückgegangen. Bei Personen ohne Diabetes wurde dieser Trend nur bezüglich Major- Amputationen festgestellt. Die Amputationsinzidenz blieb bei Personen mit	<b>Auf Seite 16 einfügen:</b> Bei Betrachtung der zeitlichen Entwicklung der Inzidenzen von Endstadien der Folgeerkrankungen (z. B. Erblindung, Amputation, Schlaganfall, terminale Niereninsuffizienz) auf Basis von Krankenkassendaten und populationsbezogenen Registern ist insgesamt eine Reduktion zu beobachten. Die Inzidenz der jeweiligen Erkrankung blieb im Vergleich zu Personen ohne Diabetes erhöht [51–55].  <b>Begründung:</b> Ergänzung zum Kapitel Epidemiologie.

Nr.	NVL	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
				<p>Diabetes immer noch deutlich höher im Vergleich zu Personen ohne Diabetes. So lag das relative Risiko bei einer jeglichen Amputation bei 9,3 im Jahr 2008 und sank nur moderat auf 8,1 in 2012. Bei Personen mit einer Major-Amputation blieb das relative Risiko etwas niedriger (2008:5,7; 2012: 5,1), während es bei Personen mit einer Minor-Amputation deutlich stärker (2008: 13,1; 2012: 10,4) ausgeprägt blieb (2).</p> <p>Die Schlaganfallinzidenz bei Personen mit Diabetes ist im Zeitraum 1998-2014, basierend auf dem Schlaganfallregister Erlangen, zurückgegangen. Die Inzidenzrate in der Bevölkerung ohne Diabetes blieb jedoch nahezu konstant. Die Neuerkrankungsrate war bei Personen mit Diabetes zu Beginn des Beobachtungszeitraums etwa doppelt so hoch wie bei Menschen ohne Diabetes, während im Jahr 2014 keine Unterschiede beobachtet wurden. Jedoch schwankten die Ergebnisse deutlich, dass von keiner kontinuierlichen Reduktion des Unterschiedes zwischen Personen mit und ohne Diabetes gesprochen werden kann. Die Schlaganfallinzidenz war bei Männern mit als auch ohne Diabetes jeweils etwa 50% höher im Vergleich zu Frauen (3).</p> <p>Die Inzidenz für eine chronische Nierenersatztherapie bei Personen mit Diabetes war in einer populationsbasierten Studie in NRW etwa 5-mal höher als bei Personen ohne Diabetes. Dabei hatten Männer generell eine (bis zu 1,6 Mal) höhere Inzidenz für eine chronische Nierenersatztherapie im Vergleich zu Frauen. Es konnte kein signifikanter Zeittrend bezüglich der Inzidenzen von chronischer Nierenersatztherapie festgestellt werden (4).</p> <p>Im Rahmen einer früheren Evaluation der St. Vincent-Ziele wurde die zeitliche Entwicklung der Herzinfarktinzidenz auf Basis des Herzinfarktregisters KORA-Augsburg zwischen 1985 und 2006 untersucht. Im Zeitraum 1985-2006 wurde eine Reduktion der Herzinfarktinzidenz bei diabetischen Frauen sowie bei Männern und</p>	

Nr.	NVL	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
				<p>Frauen ohne Diabetes festgestellt. Bei Männern mit Diabetes ist diese Rate dagegen angestiegen (5).</p> <p>Damit zeigte sich insgesamt eine Reduktion der Inzidenzen der genannten Folgeerkrankungen. Mögliche Gründe sind eine Verbesserung der Versorgung. Möglich ist aber auch eine bessere Erkennung von Menschen mit einem vorher unentdeckten Diabetes.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Claessen H, Kvitkina T, Narres M, Trautner C, Zollner I, Bertram B, et al. Markedly Decreasing Incidence of Blindness in People With and Without Diabetes in Southern Germany. <i>Diabetes Care</i>. 2018;41(3):478-84.</li> <li>2. Claessen H, Narres M, Haastert B, Arend W, Hoffmann F, Morbach S, et al. Lower-extremity amputations in people with and without diabetes in Germany, 2008-2012 - an analysis of more than 30 million inhabitants. <i>Clin Epidemiol</i>. 2018;10:475-88.</li> <li>3. Icks A, Claessen H, Kvitkina T, Narres M, Weingartner M, Schwab S, et al. Incidence and relative risk of stroke in the diabetic and the non-diabetic population between 1998 and 2014: A community-based stroke register. <i>PLoS One</i>. 2017;12(11):e0188306.</li> <li>4. Narres M, Claessen H, Kvitkina T, Koch M, Rump LC, Weinreich T, et al. Incidence and relative risk of renal replacement therapy in people with and without diabetes between 2002 and 2016 in a German region. <i>Diabetologia</i>. 2019.</li> <li>5. Icks A, Dickhaus T, Hormann A, Heier M, Giani G, Kuch B, et al. Differences in trends in estimated incidence of myocardial infarction in non-diabetic and diabetic people: Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases (MONICA)/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) registry. <i>Diabetologia</i>. 2009;52(9):1836-41.</li> </ol>	

*Kommentare aus der öffentlichen Konsultation der Kapitel Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen sowie Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels der NVL Typ-2-Diabetes sind im Leitlinienreport, 2. Auflage [1] dargestellt.*

## Anhang 5 Übersicht weiterer zugehöriger Dokumente

Die folgenden Dokumente sind Bestandteil des Leitlinienreports und können separat unter [www.leitlinien.de/themen/diabetes/leitlinienreport](http://www.leitlinien.de/themen/diabetes/leitlinienreport) heruntergeladen werden:

- Supplement "Tabellarische Übersicht der Interessenkonflikte"
- Supplement "Evidenzgrundlage (Recherchedokumentation, Evidenztabelle)"

*Tabellarische Übersicht der Interessenkonflikte und Evidenzgrundlage der Kapitel Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen sowie Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels der NVL Typ-2-Diabetes sind im Leitlinienreport, 2. Auflage [1] dargestellt.*

## Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Leitlinienreport, 2. Auflage. Version 1. 2021 [cited: 2021-03-25]. DOI: 10.6101/AZQ/000476. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000476>.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Vertrag über eine Kooperation zum Zwecke der Entwicklung und Beschlussfassung im Rahmen des Nationalen Programms für Versorgungs-Leitlinien. 2003 [cited: 2020-07-30]. <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/vertraege/awmfvertragfinal.pdf>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden: Version 6.1 [cited: 2023-03-29]. <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk Leitlinien: Version 2.0. 2020 [cited: 2021-03-22]. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
5. 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>.
6. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. Development of the AGREE II, part 1: Performance, usefulness and areas for improvement. *CMAJ* 2010; 182(10):1045–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20513780>.
7. 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>.
8. 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.
9. 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.
10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012.
11. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2. Langfassung, Version 1; 2004.
12. 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>.
13. 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>.
14. 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>.
15. 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>.
16. 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>.
17. 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/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-fusskomplikationen-vers2.8-lang.pdf>.
18. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021 [cited: 2021-03-25]. DOI: 10.6101/AZQ/000475. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000475>.
19. Brunsmann F, R G von, K R, et al. Patientenbeteiligung - Diagnosespezifische Erfahrungen einbringen. *Dtsch Arztebl* 2004; 101(28-29):A-2026-9.

20. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Handbuch Patientenbeteiligung. Beteiligung am Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Neukirchen: Make a Book; 2008 (äzq Schriftenreihe; 33). <http://www.aezq.de/mdb-e-docs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe33.pdf>.
21. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (KVNO). Qualitätsbericht 2020. 2021 [cited: 2022-04-13]. <https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/print/berichte/qualberichte/qualbe20.pdf>.
22. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI), Groos S, Kretschmann J, et al. Ergebnisse der Disease-ManagementProgramme in Nordrhein-Westfalen 2020: Tabellenband. 2022 [cited: 2022-05-05]. [https://www.zi.de/fileadmin/FB07/DMP/QSB20NRW\\_Tabellenband.pdf](https://www.zi.de/fileadmin/FB07/DMP/QSB20NRW_Tabellenband.pdf).
23. Heidemann C., Scheidt-Nave C., Beyer AK., et al. Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. J Health Monit 2021; 6(3):3–27. DOI: 10.25646/8456. <https://edoc.rki.de/handle/176904/8749>.
24. Schmidt C, Reitzle L, Paprott R, et al. Diabetes mellitus und Begleiterkrankungen – Querschnittstudie mit Kontrollgruppe anhand vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. J Health Monit 2021; 6(2):20–37. DOI: 10.25646/8326. [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/Focus/JoHM\\_02\\_2021\\_Begleiterkrankungen\\_Diabetes.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/Focus/JoHM_02_2021_Begleiterkrankungen_Diabetes.html).
25. Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut. Diabetes in Deutschland – Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019. 2019 [cited: 2023-02-28]. [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Diabetes\\_Surveillance/diab\\_surv\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Diabetes_Surveillance/diab_surv_node.html).
26. 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 2017; 358:j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935701>.
27. 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>.
28. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: Ein Manual für die Leitlinienerstellung. Version 1.0 vom 04.05.2016. 2016 [cited: 2021-03-24]. <https://www.cochrane.de/de/news/bewertung-des-biasrisikos-risiko-systematischer-fehler-klinischen-studien>.
29. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med 2011; 155(8):529–36. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22007046>.
30. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin. Epidemiol. 2011; 64(4):401–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208779>.
31. Guyatt 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>.
32. 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>.
33. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. J Clin Epidemiol 2011; 64(12):1277–82. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802904>.
34. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. 6. Rating the quality of evidence-imprecision. J Clin Epidemiol 2011; 64(12):1283–93. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839614>.
35. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. J Clin Epidemiol 2011; 64(12):1294–302. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803546>.
36. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. J Clin Epidemiol 2011; 64(12):1303–10. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802903>.
37. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011; 64(12):1311–6. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.06.004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802902>.
38. 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>.
39. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328(7454):1490–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>.
40. Society for Medical Decision Making. Proposal for clinical algorithm standards. Committee on Standardization of Clinical Algorithms. Med Decis Making 1992; 12(2):149–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1573982>.
41. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes, Kapitel Epidemiologie, Screening und erhöhtes Diabetesrisiko, Diagnostik, Version 3.0. Konsultationsfassung. 2022 [cited: 2022-11-21]. <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes>.
42. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Aktivitäten wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften: Fassung vom 10.

- November 2017. 2017 [cited: 2018-02-19]. [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/AWMF-Publikationen/20171110\\_AWMF\\_Empfehlungen\\_zu\\_Interessenkonflikten\\_\\_V2.2\\_f.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/AWMF-Publikationen/20171110_AWMF_Empfehlungen_zu_Interessenkonflikten__V2.2_f.pdf).
43. 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](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Medizinische_Versorgung/GKE/Manual_GKE_AWMF_V1-1.pdf).
  44. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Version 2.0. Stand: 21.07.2016. 2016 [cited: 2019-09-05]. [https://www.ebm-netzwerk.de/de/medien/pdf/gpgi\\_2\\_20160721.pdf](https://www.ebm-netzwerk.de/de/medien/pdf/gpgi_2_20160721.pdf).
  45. Nathan DM, Lachin JM, Bebu I, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Microvascular and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2022; 387(12):1075–88. DOI: 10.1056/NEJMoa2200436. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36129997>.
  46. Nathan DM, Lachin JM, Balasubramanyam A, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Glycemic Outcomes. *N Engl J Med* 2022; 387(12):1063–74. DOI: 10.1056/NEJMoa2200433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36129996>.
  47. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Information der britischen Arzneimittelbehörde zu Metformin: Verminderte Vitamin-B12-Spiegel – Empfehlungen für die Überwachung von Risikopatienten. 2022 (Drug Safety Mail; 2022-34) [cited: 2022-09-06].
  48. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Metformin and reduced vitamin B12 levels: new advice for monitoring patients at risk. 2022 (Drug Safety Update) [cited: 2023-01-09]. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/metformin-and-reduced-vitamin-b12-levels-new-advice-for-monitoring-patients-at-risk>.
  49. He L, Wang J, Ping F, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med* 2022; 182(5):513–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.0338. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35344001>.
  50. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Cholezystitis im Zusammenhang mit DPP-4-Inhibitoren (Glip-tine) („UAW-News International“). *Dtsch Arztebl* 2022; 119(41).
  51. Claessen H, Kvitkina T, Narres M, et al. Markedly Decreasing Incidence of Blindness in People With and Without Diabetes in Southern Germany. *Diabetes Care* 2018; 41(3):478–84. DOI: 10.2337/dc17-2031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29317450>.
  52. Claessen H, Narres M, Haastert B, et al. Lower-extremity amputations in people with and without diabetes in Germany, 2008-2012 - an analysis of more than 30 million inhabitants. *Clin Epidemiol* 2018; 10:475–88. DOI: 10.2147/CLEP.S146484. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29719421>.
  53. Icks A, Claessen H, Kvitkina T, et al. Incidence and relative risk of stroke in the diabetic and the non-diabetic population between 1998 and 2014: A community-based stroke register. *PLoS One*. (PLoS One) 2017; 12(11):e0188306. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.10.035. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29145522>.
  54. Narres M, Claessen H, Kvitkina T, et al. Incidence and relative risk of renal replacement therapy in people with and without diabetes between 2002 and 2016 in a German region. *Diabetologia* 2020; 63(3):648–58. DOI: 10.1007/s00125-019-05067-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31865404>.
  55. Icks A, Dickhaus T, Hörmann A, et al. Differences in trends in estimated incidence of myocardial infarction in non-diabetic and diabetic people: Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases (MONICA)/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) registry. *Diabetologia* 2009; 52(9):1836–41. DOI: 10.1007/s00125-009-1434-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19603150>.