

# Welchen Stellenwert hat Sitagliptin in der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes?

## *How Important is Sitagliptin in the Treatment of People with Type 2 Diabetes?*

Günther Egidi

**Hintergrund:** Die Zahl der Diabetes-Diagnosen in Deutschland steigt. Bei den Verordnungszahlen haben DPP4-Inhibitoren mittlerweile in Deutschland die Sulfonylharnstoffe überholt, darunter vorrangig Sitagliptin. Die Frage stellt sich, ob es gute Argumente für ein solches Verordnungsverhalten gibt.

**Suchmethodik:** Selektive Literaturrecherche zu den Themen Diabetes-Prävalenz, -Folgeerkrankungen sowie -Therapie; Recherche in Medline und Cochrane zu Sitagliptin.

**Wichtigste Botschaften:** Diabetes ist ein bedeutsames Gesundheitsproblem in Deutschland. Für Sitagliptin konnte kein Nutzen-Nachweis hinsichtlich der Senkung relevanter Endpunkte erbracht werden. Entsprechende Studien existieren dagegen für die deutlich preiswerteren Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Gliclazid. Trotz fehlender Belege für einen Nutzen von Sitagliptin im Sinn patientenrelevanter Endpunkte kann eine diesbezügliche Nutzlosigkeit mit der vorliegenden Literatur allerdings auch nicht belegt werden.

**Schlussfolgerungen:** Sitagliptin hat in der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes keinen Stellenwert. Allenfalls für Menschen mit Diabetes und fortgeschrittener Niereninsuffizienz kann Sitagliptin eine Option sein, wenn Insulin kategorisch abgelehnt wird oder aus anderen Gründen nicht in Frage kommt.

*Schlüsselwörter: Typ-2-Diabetes, DPP4-Hemmer, Gliptine, Sitagliptin, Sulfonylharnstoffe*

**Background:** The number of diabetes diagnoses in Germany is increasing. In terms of prescription numbers, DPP4 inhibitors have now overtaken the sulfonylureas in Germany, including sitagliptin. The question arises whether there are good arguments for such a prescription behavior.

**Search method:** Selective literature research on prevalence, complications and treatment of diabetes; research in Medline and Cochrane for sitagliptin.

**Main messages:** Diabetes is a significant health problem in Germany. For sitagliptin, there is no evidence for the reduction of relevant endpoints. However, corresponding studies exist for the much cheaper sulfonylureas glibenclamide and gliclazide.

**Conclusions:** Sitagliptin has no value in the treatment of people with type 2 diabetes. At best for people with diabetes and advanced renal failure, sitagliptin may be an option if insulin is categorically rejected or otherwise inappropriate.

*Keywords: type 2 diabetes, DPP4 inhibitors, gliptins, sitagliptin, sulfonylureas*

### Hintergrund

Die Prävalenz des Typ-2-Diabetes steigt in Deutschland. Typ-2-Diabetes erhöht das Risiko für eine Vielzahl von die Lebensqualität teils erheblich einschränkenden Erkrankungen. Allerdings steigt die Lebenserwartung in Deutschland kontinuierlich [1], und die Sterberate

durch kardiovaskuläre Erkrankungen sank im selben Maß. In der nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes von 2013 [2] führen DEGAM und AKdÄ, bei den Kombinationen Metformin + Insulin, Metformin + Glibenclamid und Metformin + DPP4-Hemmer jeweils Vor- und Nachteile nebeneinander auf, wenn Metformin allein nicht ausreicht.

Mit Empagliflozin [3] und Liraglutid [4] konnte für zwei neue Substanzen inzwischen eine Mortalitätsreduktion nachgewiesen werden, sodass zusätzliche potenzielle Alternativen zu Sitagliptin zur Verfügung stehen.

Die Verordnungen von DPP4-Hemmern zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung haben inzwischen die

der Sulfonylharnstoffe überholt. Unter den DPP4-Hemmern steht Sitagliptin mit Abstand an der Spitze [5] (Abb. 1, Tab. 1).

Angesichts drastisch steigender Verordnungszahlen von Sitagliptin stellt sich die Frage, ob die massenhafte Verschreibung dieser Substanz medizinisch-inhaltlich gerechtfertigt ist.

## Suchmethodik

Zu den Themen Epidemiologie des Diabetes und seiner Folgeerkrankungen und therapeutische Optionen sowie mögliche Alternativen zu Sitagliptin wurde eine selektive Literaturrecherche durchgeführt.

Am 8.12.2018 erfolgte eine Pubmed-Recherche mit dem Suchbegriff Sitagliptin und den Limits "humans" sowie "randomized controlled trials" OR "meta-analysis" OR "systematic review", am 31.12.2018 eine Cochrane-Recherche mit den Suchbegriffen "sitagliptin" OR "dpp-4 inhibitors" OR "incretin based therapies". Die Ergebnisse der Recherche zeigt Abbildung 2.

## Antworten auf häufige Fragen

### 1. Wie häufig ist Diabetes?

Die Prävalenz liegt bei 7–11,4 % [6].

### 2. Welches sind die möglichen Folgen eines Diabetes?

Typ-2-Diabetes erhöht das Risiko für eine Vielzahl von teils erheblich die Lebensqualität einschränkenden Erkrankungen: Myokardinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit [7], Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie und Katarakt. Die durch Diabetes nahezu verdoppelte Mortalität hängt wesentlich vom Alter ab – bei über 75-Jährigen ist keine Mortalitäts-Erhöhung mehr nachzuweisen [8]. Zudem sinkt die Sterblichkeit an kardiovaskulären Erkrankungen kontinuierlich, bei Menschen mit Diabetes möglicherweise noch stärker als bei Personen ohne diese Krankheit [9, 10]. Auch die Häufigkeit von Folgeerkrankungen eines Diabetes geht zurück.

Das Schadpotenzial eines Diabetes ist stark vom Alter abhängig: Ist die Sterblichkeit durch Diabetes bei unter 55-Jährigen um das Zwei- bis Dreifache erhöht, ist dieser Schaden bei über 75-Jährigen nicht mehr nachweisbar [8]. Im DMP Nordrhein [11] waren 32,9 % der eingeschlossenen Patienten über 76 Jahre alt, weitere 28,6 % im Alter von 66 bis 75 Jahre. Die 46,5 % Patienten mit  $HbA_{1c} < 6,5$  % hätten dann, wenn sie nicht antidiabetisch behandelt sind, sogar keinen Diabetes – zumindest aber kein durch den Diabetes erhöhtes Risiko.

### 3. Welche Ziele verfolgt eine Therapie des Typ-2-Diabetes?

Eine Diabetes-Therapie sollte

- Hyperglykämie-Symptome beseitigen, sofern vorhanden,
- eine erhöhte Sterblichkeit senken,
- die Häufigkeit von Amputation, Dialyse und Erblindung senken,
- die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und peripherer arterieller Verschlusskrankheit senken,
- die Lebensqualität der Patienten nicht beeinträchtigen,
- nicht durch die Behandlung zu unerwünschten Wirkungen führen, die ihrerseits die Lebenserwartung einschränken können.

Es gibt deutliche Hinweise auf eine medikamentöse Übertherapie von Menschen mit Diabetes [11]. Insbesondere ältere Menschen mit Diabetes können durch Hypoglykämien bei zu starker  $HbA_{1c}$ -Senkung gefährdet werden [12–15]. Bei älteren Patienten mit  $HbA_{1c} < 7$  % sollte die Behandlung deeskaliert, eine Behandlung mit Insulin und Sulfonylharnstoffen sollte dann reduziert bzw. beendet werden. Die AG Diabetes der DEGAM wird sich bei der Aktualisierung der NVL für eine Anhebung des  $HbA_{1c}$ -Korridors von 6,5–7,5 % auf 7,0–8,0 % einsetzen. Für den Korridor von 6,5–7,5 % hatten keine Nutzenbelege, sondern im Gegenteil Hinweise auf eine ungünstige Schadens-Nutzen-Bilanz bestanden [16–18]. Bei Menschen mit eingeschränkter Lebenserwartung genügt ein  $HbA_{1c} < 9$  %, um akute Diabetes-Symptome zu vermeiden/abzumildern.

### 4. Welche Therapieoptionen gibt es?

Die NVL Diabetes von 2013 [12] empfiehlt als erste Wahl Metformin, bei Metformin-Unverträglichkeit bzw. Kontraindikationen Humaninsulin und Glibenclamid.

### 5. Welche medikamentösen Alternativen zu Sitagliptin gibt es?

Alternativen zu Sitagliptin gibt es?

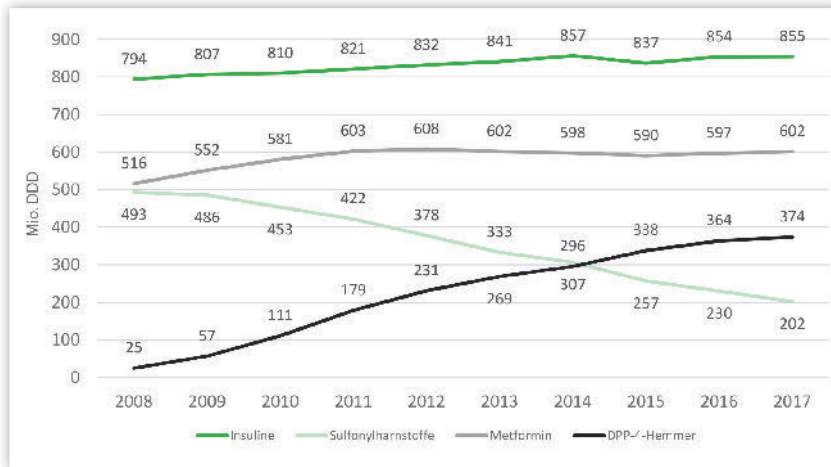
Bei der Aktualisierung der NVL wird die AG Diabetes der DEGAM nicht wieder für den Einsatz von DPP4-Hemmern bei Metformin-Unverträglichkeit stimmen. Metformin bleibt Mittel der ersten Wahl für die medikamentöse Behandlung eines Diabetes.

Mit Glibenclamid sowie mit Humaninsulin [19] stehen für Patienten ohne vorherigen Infarkt Substanzen für die Kombination mit Metformin zur Verfügung. In der UKPDS 33 konnte durchaus ein Vorteil von Glibenclamid hinsichtlich mikrovaskulärer Endpunkte nachgewiesen werden – Vergleichbares gibt es für Sitagliptin nicht.

Mit dem Verschwinden von Rosiglitazon vom Markt geriet die ADOPT-Studie [20] in Vergessenheit, die anders als die UKPDS Glibenclamid (neben Rosiglitazon) direkt mit Metformin als Monotherapie verglich und nicht nur keine Hinweise auf ein kardiovaskuläres Schadpotenzial des Sulfonylharnstoffs, sondern sogar mögliche Vorteile zeigte. Aggregierte Evidenz in dieser Richtung liegt mit einem Cochrane-Review [21] vor. Eine viel zitierte Untersuchung zu Hypoglykämien in Deutschland [22] wird oft unvollständig und damit irreführend wiedergegeben. Eine signifikante Zunahme schwerer Unterzuckerungen war nur bei Patienten mit intensivierter Insulintherapie nachweisbar und nicht bei Patienten mit Sulfonylharnstoff-Therapie.

(Unter schweren Unterzuckerungen werden solche verstanden, bei denen eine Hilfe dritter Personen erforderlich ist). Die häufig zitierte Gewichtszunahme unter Sulfonylharnstoffen ist mit  $< 2$  kg nicht relevant [19, 23–25].

Schließlich stehen für Patienten nach Myokardinfarkt mit Empagliflozin [3] und Liraglutid [4] zwei Substanzen zur Verfügung, für die nach Metformin [26] eine Senkung der Sterblichkeit nachgewiesen werden konnte.



**Abbildung 1** Verordnungen von Antidiabetika 2008 bis 2017. Gesamtverordnungen nach definierten 141 Tagesdosen [5]

6. Gibt es Hinweise auf einen Nutzen von Sitagliptin?

In der Zulassungsstudie TECOS [27] als der mit 14.671 Patienten größten Untersuchung konnte ein Vorteil von Sitagliptin gegenüber Placebo nicht belegt werden. Allerdings handelte es sich um eine Sicherheitsstudie.

In seinem Bericht 444 zu Sitagliptin [28] hatte das IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gruppe von Männern mit dem Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung konstatiert. Dieser vermeintliche Zusatznutzen ist schon deshalb zu hinterfragen, weil das IQWiG selbst den Nutzen einer solchen normnahen Blutzuckereinstel-

lung negiert hatte [29]. Es ist nicht schwer, im direkten Vergleich mit Sulfonylharnstoffen eine vermeintliche Überlegenheit von Sitagliptin nachzuweisen, wenn das HbA<sub>1c</sub>-Ziel in den entsprechenden Studien so gewählt wird, dass automatisch in der Sulfonylharnstoff-Gruppe vermehrt Hypoglykämien resultieren. Der potenzielle Nachteil von Sulfonylharnstoffen besteht ja gerade im Potenzial, vor allem dann Hypoglykämien auszulösen, wenn das angestrebte HbA<sub>1c</sub> zu niedrig liegt.

Zudem sind die im IQWiG-Report ausschließlich berücksichtigten randomisiert kontrollierten Studien nur eingeschränkt geeignet, das Schädspotenzial der DPP4-Hemmer insbesondere hinsichtlich des Pankreas [30,31] zu erfassen.

In den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien [32,33], die der positiven Entscheidung des IQWiG zugrunde lagen, war Sitagliptin mit dem in Deutschland nicht verfügbaren Sulfonylharnstoff Glipizid verglichen worden. Das HbA<sub>1c</sub> lag zu Beginn beider Studien mit 7,5 bzw. 7,7 % in einem Bereich, in den hinein nach großen Registerdaten [34] wie auch nach den Empfehlungen der NVL Diabetes [2] das HbA<sub>1c</sub> nur mit Substanzen gesenkt werden sollte, die weder Hypoglykämien auslösen noch zu Pankreatitis führen, also weder mit einem Sulfonylharnstoff noch mit einem DPP4-Hemmer. In der einen Studie hatten bereits bei Baseline 22 % der Patienten ein HbA<sub>1c</sub> von < 7,0 %, in der anderen lagen zwei Drittel der Probanden bei Studieneinschluss mit ihrem HbA<sub>1c</sub> < 8,0 %.

Es ist bekannt, dass der Einsatz von Sulfonylharnstoffen zu Hypoglykämien führen kann. Diese Behandlung bei HbA<sub>1c</sub>-Werten von < 7,0 % überhaupt zu beginnen, ist eigentlich unethisch. Man könnte fast auf den Gedanken kommen, dass ein solch enger Rahmen gewählt wurde, um einen Schaden in der Kontrollgruppe darstellen zu können. In der UKPDS 33 [19] gab es bereits bei einer Senkung des HbA<sub>1c</sub> mithilfe von Sulfonylharnstoffen von 7,9 auf 7,0 % eine Häufung schwerer Hypoglykämien.

Im Jahr 2013 geltende und somit für die Begutachtung beider Studien durch das IQWiG eigentlich zu beachtende Empfehlungen für HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte wurden missachtet: Die eine Studie hatte als Therapieziel einen hohen Anteil der Pa-

Präparat	Wirkstoffe	DDD in Mio.	Änderung [%]	DDD-Nettokosten [€]
<b>Sitagliptin</b>				
Janumet	Sitagliptin + Metformin	98,6	+ 3,9	1,45
Januvia	Sitagliptin	93,0	+ 8,7	1,53
Velmetia	Sitagliptin + Metformin	85,4	- 1,0	1,45
Xelevia	Sitagliptin	65,6	+ 6,6	1,54
		<b>342,5</b>	<b>+ 4,4</b>	<b>1,49</b>
<b>Saxagliptin</b>				
Komboglyze	Saxagliptin + Metformin	17,1	- 11,4	1,26
Onglyza	Saxagliptin	14,5	- 13,6	1,38
		<b>31,7</b>	<b>- 12,4</b>	<b>1,32</b>
<b>GLP-1-Antagonisten</b>				
Trulicity	Dulaglutid	32,9	+ 73,4	2,67
Victoza	Liraglutid	23,1	+ 6,9	3,61
Byetta	Exenatid	3,4	- 22,6	4,02
Bydureon	Exenatid	1,7	- 20,8	4,02
		<b>61,1</b>	<b>29,7</b>	<b>3,08</b>
<b>Summe</b>		<b>435,3</b>	<b>+5,8</b>	<b>1,70</b>

**Tabelle 1** Verordnungen von Inkretinmimetika 2017. Angegeben sind die 2017 verordneten Tagesdosen, die Änderungen gegenüber 2016 und die mittleren Kosten je DDD 2017 [5].

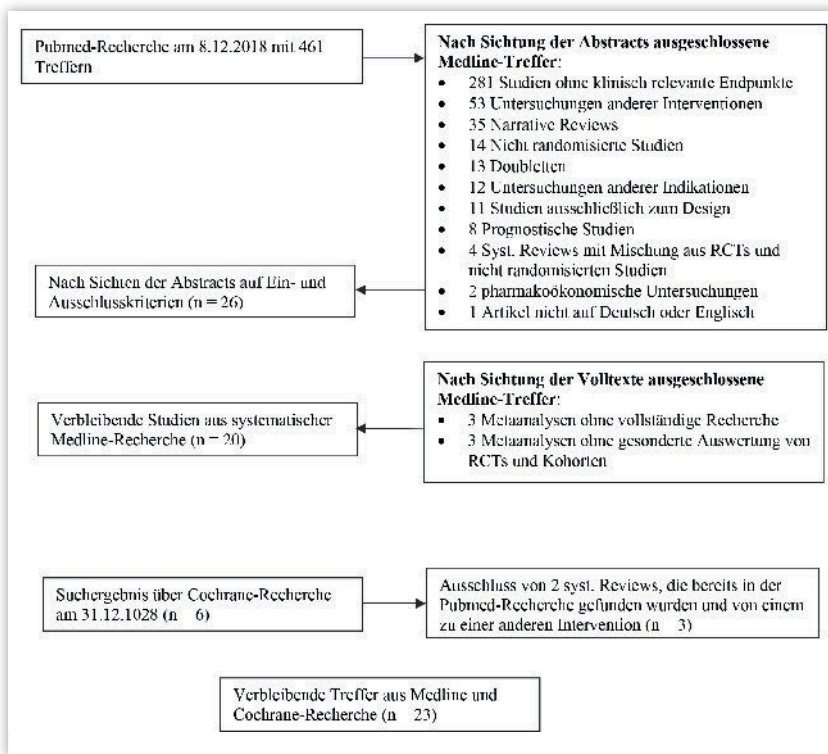


Abbildung 2 Flowchart Literaturrecherche

tienten, die ein HbA<sub>1c</sub> unter 6,5 % erreichen. In der anderen Studie wurde ein (in der NVL Diabetes empfohlenes!) HbA<sub>1c</sub> von 6,5–7,5 % als inadäquates Therapieziel bezeichnet. Also wurde hier ebenfalls ein HbA<sub>1c</sub> < 6,5 % angestrebt.

Es bleibt unklar, warum das IQWiG hier seine eigene Kritik an zu niedrigen HbA<sub>1c</sub>-Zielen ignorierte. Offensichtlich blieb man zu sehr an der Oberfläche der verminderten Hypoglykämie-Rate unter Sitagliptin haften.

Seit dem Skandal um die kardiovaskuläre Schädlichkeit von Rosiglitazon [35] wurde bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde die Regelung eingeführt, dass vor Zulassung neuer antidiabetischer Medikamente ihre kardiale Unschädlichkeit nachgewiesen werden muss. Dementsprechend wurde auch vor Zulassung von Sitagliptin eine solche Untersuchung durchgeführt und veröffentlicht. Diese größte randomisierte Studie zum Einsatz von Sitagliptin [27] war als Nichtunterlegenheitsstudie angelegt gewesen. Eine Nichtunterlegenheit gegenüber Placebo konnte auch nachgewiesen werden. Um eine mögliche Überlegenheit belegen zu können, hätte die Studie ein anderes Design benötigt. Daraus ergibt es sich, dass bislang

nur die Aussage stimmt, dass es keine Belege für einen Nutzen von Sitagliptin gibt – einen Beleg für die Nutzlosigkeit gibt die Studienanlage nicht her. Was die neueren Vergleichssubstanzen Empagliflozin und Liraglutid angeht, bleiben Unsicherheiten, ob sich die ermutigenden Ergebnisse der Einzelstudien EMPAREG-Outcome [3] und LEADER [4] verallgemeinern lassen.

In einer metaanalytischen Zusammenfassung [36] führten DPP4-Hemmer zur höchsten Rate an Therapieversagern. Im direktem Vergleich zwischen verschiedenen Antidiabetika [37] waren SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Agonisten mit einer deutlich niedrigeren Mortalität assoziiert als DPP4-Hemmer – diese wiederum führten nicht zu einer Senkung der Sterblichkeit im Vergleich zu Placebo.

## 7. Wie sollten Patienten mit Typ-2-Diabetes medikamentös behandelt werden?

Metformin ist und bleibt Basis der medikamentösen Therapie.

Ein HbA<sub>1c</sub>-Korridor von 7,0–8,0 % ist evidenzbasiert. In Anlehnung an die Leitlinie des American College of Physicians [38] wird sich die DEGAM in der

NVL Diabetes für den o.a. Zielkorridor für das HbA<sub>1c</sub> einsetzen. Für den Korridor von 6,5–7,5 % hatten keine Nutzenbelege existiert – im Gegenteil: Es gab Hinweise auf eine ungünstige Schadens-Nutzen-Bilanz [16–18]. Bei Menschen mit eingeschränkter Lebenserwartung genügt ein HbA<sub>1c</sub> < 9 %, um akute Diabetes-Symptome zu vermeiden/zu minimieren.

Patienten mit Diabetes, nicht ausreichender Wirkung von Metformin und ohne vorhergegangenen Myokardinfarkt können und sollen Glibenclamid dazubekommen. Dabei sollte das HbA<sub>1c</sub> nicht unter 7–7,5 % gesenkt, bei Niereninsuffizienz die Therapie modifiziert werden.

Patienten mit Diabetes, nicht ausreichender Wirkung von Metformin und mit vorhergegangenen Myokardinfarkt bzw. bekannter KHK können Empagliflozin oder Liraglutid dazubekommen

Bei älteren Patienten mit HbA<sub>1c</sub> < 7 % sollte die Behandlung deeskaliert werden. Eine Behandlung mit Insulin und Sulfonylharnstoffen sollte reduziert bzw. beendet werden.

Bei der antihyperglykämischen Behandlung stellen die 9,1 % Patienten im DMP Nordrhein 6 mit HbA<sub>1c</sub> > 8,5 % eine therapeutische Herausforderung dar. Sie sind vermutlich das Kollektiv, das von einer Intensivierung der Senkung der Plasmaglukose am ehesten profitieren würde.

Für DPP4-Hemmer und speziell auch für Sitagliptin bleibt nur eine Nischen-Indikation: wenn bei Niereninsuffizienz Symptomfreiheit im Vordergrund steht und Insulin vehement abgelehnt wird, kann Sitagliptin in seltenen Fällen eine Option sein, es senkt das HbA<sub>1c</sub> aber nicht stark.

## Schlussfolgerungen

Ein Nutzen von Sitagliptin konnte bislang nicht belegt werden.

### Nachsatz

Inzwischen hat das IQWiG am 2.1.2019 seine Nutzenbewertung zu Sitagliptin [39] vorgelegt und bestätigt, dass Sitagliptin hinsichtlich Sterblichkeit und relevanter klinischer Endpunkte keinen Vorteil hat. Dennoch kommt es zur

**Dr. med. Günther Egidi ...**

... Arzt für Allgemeinmedizin. Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) bei der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes.

**Korrespondenzadresse**

Dr. Günther Egidi  
Arzt für Allgemeinmedizin,  
Huchtinger Heerstr. 24  
28259 Bremen  
Tel.: 0421 9888280  
guenther.egidi@posteo.de

Schlussfolgerung, es gebe im Vergleich zu Glibenclamid, Empagliflozin oder Liraglutid als Zusatz zu Metformin Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen; wenn eine normnahe Blutzuckereinstellung ange-

strebt werde, bestünde ein Anhalt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Es erscheint dem Autor allerdings nicht nachvollziehbar, wie

a) der Nutzen einer normnahen Blutzuckersenkung begründet und

b) ein Zusatznutzen von Sitagliptin belegt werden kann.

**Interessenkonflikte:** Der Autor erhielt für eine Stellungnahme für das IQWiG zum Thema Sitagliptin Honorar.

**Literatur**

1. Saß AC, Lampert T, Prütz F, et al. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. www.rki.de/gesundheitsbericht (letzter Zugriff am 14.11.2018)
2. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes 1. Auflage, Version 2, August 2013, zuletzt geändert September 2013, AWMF-Register-Nr.: nvl-001g
3. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. for the EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28
4. Marso S, Daniels G, Brown-Frandsen K, et al. for the LEADER trials investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–22
5. Freichel M, Menge K. Antidiabetika. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Heidelberg, Springer 2018. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-57386-0\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-662-57386-0_14) (Autoren und Verlag sei an dieser Stelle für die Erlaubnis zur Publikation der entsprechenden Daten gedankt)
6. Stang A, Stang M. Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Bundeslandvergleich. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 530–6
7. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and Future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 228–36
8. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *NEJM* 2015; 373: 1720–32
9. Cheng Y, Imperatore G, Geiss L, et al. Trends and disparities in cardiovascular mortality among U.S. adults with and without self-reported diabetes mellitus, 1988–2015. *Diab Care* 2018; 41: 2306–15
10. Gregg E, Cheng Y, Srinivasan M, et al. Trends in cause-specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *Lancet* 2018; 391: 2430–40
11. Groos S, Kretschmann J, Macare C, Weber A, Hagen B. Für die Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung. Qualitätsbericht 2015 Disease-Management-Programme in Nordrhein [www.kvno.de/downloads/quali/qualbe\\_dmp15.pdf](http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp15.pdf) (letzter Zugriff am 14.11.2018)
12. Lipska K, Ross J, Miao Y, Shah N, Lee S, Steinman M. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 356–62
13. Mc Coy R, Lipska K, Yao X, Ross J, Montori V, Shah N. Intensive treatment and severe hypoglycemia among adults with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 969–78
14. Müller N, Khunti K, Kuss O, et al. Is there evidence of potential overtreatment of glycaemia in elderly people with type 2 diabetes? Data from the Guidance study. *Acta Diabetol* 2017; 54: 209–14
15. Müller N, Lehmann T, Gerste B, et al. Increase in the incidence of severe hypoglycaemia in people with type 2 diabetes in spite of new drugs: analysis based on health insurance data from Germany. *Diabet. Med.* 2017; 34: 1212–8
16. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72
17. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59
18. Duckworth D, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53
20. Kahn S, Haffner S, Heise M, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–43
21. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (4): CD009008. *Dieser Review wurde wegen Kontakten eines Autors mit einer Pharmafirma, nicht aus inhaltlichen Gründen zurückgezogen. Die Kontakte bestanden nicht zum Zeitpunkt der Verfassung des Reviews.*
22. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997–2000 and 2007–2010: a German longitudinal population-based study. *Diabetes Care* 2012; 35: 972–5
23. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 475–83
24. Nauck M, Meininger G, Sheng D, et al. for the Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl pep-

tidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 194–205

25. Nauck MA, Del Prato S, Meyer JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin. A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2015–22
26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65
27. Green J, Bethel A, Armstrong P, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–42
28. IQWiG. Sitagliptin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 444. [www.iqwig.de/download/A16-44\\_Sitaglipitin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.iqwig.de/download/A16-44_Sitaglipitin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (letzter Zugriff am 14.11.2018)
29. IQWiG. Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. IQWiG-Berichte – Nr. 87 (rapid report). [www.iqwig.de/download/A05-07\\_Rapid-Report\\_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf) (letzter Zugriff am 14.11.2018)
30. Singh S, Chang H-J, Richards TM, et al. Glucagonlike peptide 1- based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus. A population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 534–9
31. Rehman MB, Tudrej BV, Soustre J, et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Diabetes Metab* 2017; 43: 48–58
32. Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 562–76
33. Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, et al. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA1c value. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1281–7
34. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 481–9
35. Cohen D. Rosiglitazone – what went wrong? *BMJ* 2010; 341: 530–5
36. Palmer S, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316: 313–24
37. Zheng S, Roddick A, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes – a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1580–91
38. Quaseem A, Wilt T, Kansagara D, et al. Hemoglobin a1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2018; 168: 569–76
39. IQWiG. Dossierbewertung A18–65 vom 19.12.18. [https://iqwig.de/download/A18-65\\_Sitaglipitin\\_Kurzfassung\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://iqwig.de/download/A18-65_Sitaglipitin_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf) (letzter Zugriff am 03.01.2019)

**Inkl. 54. DEGAM-Kongress**

**BERLIN**  
JUNE 24–27, 2020

**25<sup>th</sup> WONCA EUROPE CONFERENCE**

**Core Values of Family Medicine: Threats and Opportunities**