

# Anlage III

## **Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

Datum	21. Dezember 2012
Stellungnahme zu	Linagliptin, Nr. 144, A12-11, Version 1.0, 29.11.2012
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 stellt weltweit eine rasch zunehmende Erkrankung dar, welche über die Zunahme der Morbidität und Mortalität der betroffenen Populationen auch ein gesundheitspolitisches Problem darstellt. In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen weltweit (1).</p> <p>Somit sind erfolgreiche Präventions- und Behandlungskonzepte unabdingbar, was auch in den Therapieempfehlungen und -leitlinien sichtbar und aktuell durch die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) unterstrichen wird (2).</p> <p>Die Klasse der Dipeptidyl-peptidase-4-Inhibitoren erweitert seit wenigen Jahren die Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2 (3). Der Wirkstoff Linagliptin aus dieser Klasse wurde jetzt erneut einer Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V zugeführt und der Zusatznutzen im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom IQWiG bewertet – nachdem eine initiale Bewertung keinen Beleg für einen Zusatznutzen ergab, da der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine Studien vorgelegt hatte, welche die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einbezog, sondern nur Vergleiche zu dem Wirkstoff Sitagliptin (4).</p> <p>In dieser erneuten Nutzenbewertung werden vom pU wieder keine relevanten Studien vorgelegt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, Seite 4	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Der Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie soll laut G-BA bewertet werden:</p> <p>Stufe 1: in der Monotherapie im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen (Glimepirid, Glibenclamid),</p> <p>Stufe 2: in der Zweifachtherapie mit Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen (Glimepirid, Glibenclamid) plus Metformin und</p> <p>Stufe 3: in der Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (SH) im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin.</p> <p>Unter den Sulfonylharnstoffen gibt es nur für Glibenclamid (5) und Gliclacid (6) randomisierte Studien mit patientenrelevanten Endpunkten.</p> <p>Außerdem besteht der Hinweis, dass die Kombination von Metformin mit einem SH die kardiovaskuläre Mortalität erhöht (7;8). Diese Kombination wird deshalb in der aktualisierten Fassung der NVL Diabetes nicht mehr empfohlen (2).</p> <p>Aus diesen Gründen kann die AkdÄ der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zustimmen, sondern empfiehlt folgende Vergleichstherapie:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stufe 1: Glibenclamid oder Gliclacid Stufe 2: Metformin und Insulin Stufe 3: Metformin und Insulin</p> <p>Diese Einschätzungen entsprechen auch der Position der DEGAM und der AkdÄ in dem gerade zur Diskussion stehenden Entwurf für die Aktualisierung der NVL Diabetes (2).</p>	
IQWiG Dossier- bewer- tung, Sei- te 5	<p><b><u>Bewertung der einzigen für einen Zusatznutzen potentiell relevanten Studie für die Zweifachtherapie</u></b></p> <p><b><u>Studiendesign und Endpunkte</u></b></p> <p>Die einzige potentiell relevante direkt vergleichende Studie wurde für die Zweifachtherapie vorgelegt.</p> <p>Es wurde Linagliptin plus Metformin mit Glimepirid plus Metformin verglichen.</p> <p>Es handelte sich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie mit einer Gesamtdauer von 104 Wochen und als primärem Endpunkt die Senkung des HbA1c (9).</p> <p>Durch ein „Non-inferiority“-Studiendesign kann kein Zusatznutzen belegt werden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Um einen klinisch relevanten Zusatznutzen nachzuweisen, müssen zudem patientenrelevante Endpunkte untersucht werden. Der HbA1c-Wert, der primäre Endpunkt in der genannten Studie, ist jedoch kein patientenrelevanter Endpunkt, sondern nur ein in seiner Aussagekraft umstrittener Surrogatparameter (10). Zudem orientierte sich die Dosierung der oralen Antidiabetika in dieser Studie am HbA1c-Wert.</p> <p>Um eine Überlegenheit nachzuweisen, wäre somit eine Studie mit klassischem „Superiority“-Design unter Verwendung patientenrelevanter Primärendpunkte notwendig gewesen.</p> <p><b><u>Sicherheit</u></b></p> <p>Kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Glimpirid wurden als Sicherheitsendpunkt, nicht aber als primärer Endpunkt untersucht. Dabei wurde keine Unterlegenheit gegenüber der Referenzsubstanz gefunden. Es werden verminderte kardiovaskuläre Ereignisse unter Linagliptin versus Glimpirid aufgeführt. Die Relevanz dieser Daten ist jedoch aufgrund des Studiendesigns und der kurzen Studiendauer fraglich.</p> <p><b><u>Nicht-Unterlegenheitsgrenze</u></b></p> <p>Für den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit wurde für die Änderung</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der HbA1c-Werte von Baseline-Erhebung bis Ende der Studie eine Differenz zwischen den Gruppen von bis zu 0,35 % als tolerabel, also als klinisch irrelevant definiert. In Anbetracht der tatsächlich beobachteten Änderungen der mittleren HbA1c-Werte von Beginn bis Ende der Studie in den beiden Behandlungsgruppen (0,21 % unter Linagliptin und 0,41 % unter Glimepirid) ist diese Nichtunterlegenheits-Schwelle großzügig gewählt. Dies ist umso verwunderlicher, da die im Vergleich zu SH und anderen Antidiabetika geringeren Effekte der Gliptine auf den Zuckerstoffwechsel bekannt sind (3;11)</p> <p><b><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></b></p> <p>Zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie müssen kritische Anmerkungen gemacht werden.</p> <p>Bei vorangegangener Metformin-Monotherapie musste der HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 10 % liegen, bei Vortherapie mit Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum zwischen 6 % und 9 % – und dann nach sechs Wochen Wash-out auch noch zwischen 6,5 % und 10 %.</p> <p>Aktuelle Leitlinien (2;12) sehen für HbA1c als Zielkorridor Werte zwischen 6,5 % und 7,5 % vor (der ggf. noch individuell adaptiert werden soll). Der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c liegt in dieser Studie somit am unteren Ende des laut Leitli-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nien anzustrebenden Zielkorridors. Dies bedeutet, dass für einen erheblichen Anteil der Patienten keine Indikation für eine Therapieintensivierung bestanden hätte: 23 % (Linagliptin-Arm) bzw. 21 % (Glimepirid-Arm) der Patienten wiesen einen HbA1c-Wert unter 7 % auf. Bei diesen HbA1c-Werten regelhaft eine Therapieintensivierung vorzunehmen, entspricht nicht den Leitlinien und bedeutet eine Übertherapie der Studienpatienten: Am Ende der Studiendauer erreichten unter Linagliptin bzw. Glimepirid 30 % bzw. 35 % der Patienten HbA1c-Werte unter 7 % und 12 % bzw. 16 % sogar HbA1c-Werte unter 6,5 %. Die NICE-Leitlinie 2011 spricht sich klar gegen die Absenkung des HbA1c-Wertes unter 6,5 % aus (12).</p> <p><b><u>Unterschiedliche Therapiestrategien</u></b></p> <p>Die Studie vergleicht somit zwei unterschiedliche Wirkstoffe, jeweils in Kombination mit Metformin, zugleich aber auch zwei unterschiedliche Therapiestrategien, da nur in einem Arm eine Dosisanpassung anhand der Nüchternblutzuckerwerte erfolgte.</p> <p>Linagliptin wurde in fester Dosierung und Glimepirid mit zielwertorientierter Dosistitrierung verordnet. Die Gabe von Glimepirid verfolgte somit eine Strategie, die nicht in der Zulassung beschrieben ist: Laut Fachinformation ist zwar eine einschleichende Dosierung indiziert, jedoch keine Dosisadaptation in fester Kopplung an Ziel-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werte für HbA1c oder Blutzucker (BZ): „.... bei unzureichender Stoff-wechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der Blutzuckerwerte schrittweise... erhöht werden...“ (13).</p> <p>Dementsprechend wurde Linagliptin in dieser Studie nicht nur mit einem anderen Wirkstoff, sondern auch mit einer anderen Therapiestrategie verglichen. Die Möglichkeit der vergleichenden Bewertung von Linagliptin und Glimepirid wird dadurch – neben den bereits geschilderten methodischen Mängeln der Studie – erheblich eingeschränkt.</p> <p>Aus klinischer Sicht ist es nachvollziehbar, die Dosis insulinotroper Substanzen wie SH – und auch Insulin – an Blutzucker- oder HbA1c-Werte anzupassen, um Hypoglykämien zu vermeiden. So wurden viele, aber nicht alle, Vergleichsstudien „Gliptin versus SH“ mit variablen SH-Dosierungen und fixer Gliptin-Dosierung durchgeführt (14). Als methodischer Ausweg wäre (unter langsamer steigender Dosierung) die Festlegung auf eine feste SH-Dosierung als Zielvorgabe denkbar. Ein solches Design wurde beispielsweise in einem Vergleich von Vildagliptin mit Glimepirid gewählt (15).</p> <p>Die Anpassung der Dosierung von Glimepirid im Abstand von vier Wochen, um den Nüchtern-BZ von &lt; 110 mg/dl zu erreichen, erfolgte in dieser Studie ausgesprochen rasch. In der NVL Diabetes 2012 und der NICE-Leitlinie 2011 werden HbA1c-Werte und Kontrollintervalle von zwei bis sechs Monaten für die Blutzuckereinstellung mit oralen Antidiabetika empfohlen (2;12). Die zügige Absen-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abb. 3, Abb. 4, IQWiG Dossier- bewer- tung S. 15 und 16	<p>kung der BZ-Werte im Glimepirid-Arm setzt die Patienten einem systematischen Hypoglykämie-Risiko aus. Somit ist der Vergleich mit Linagliptin nicht als fair anzusehen, zumal die Gefahr von Hypoglykämien unter SH vor allem bei rascher Dosiserhöhung bekannt ist. Häufigere Hypoglykämien im Glimepirid-Arm waren so zu erwarten, insbesondere in den ersten drei bis vier Monaten.</p> <p>In der Publikation werden Hypoglykämie-unabhängige Insulte erwähnt (S. 481: „... non-fatal strokes ... without any relation to a hypoglycemic event.“) (9). Diese verwundern, da eine Korrelation des Auftretens ischämischer Ereignisse mit Hypoglykämie-Episoden zu erwarten gewesen wäre. Nach der Dossierbewertung durch das IQWiG, dem weitere, nicht publizierte Informationen zur Verfügung standen, traten die Hypoglykämien unter Glimepirid tatsächlich vorwiegend in den ersten vier Monaten auf. Genau in den ersten vier Monaten kam es auch zu einer Häufung schwerwiegender zerebro-vaskulärer Ereignisse unter Glimepirid im Vergleich zu Linagliptin, in den folgenden Monaten dagegen nicht mehr.</p> <p>Dies unterstützt die Vermutung, dass die vermehrten Hypoglykämien (Abb. 3, IQWiG Dossierbewertung S. 15) und zerebrovaskulären Ereignisse (Abb. 4, IQWiG Dossierbewertung S. 16) unter Glimepirid vorwiegend Folge der gewählten Therapiestrategie – rasche Blutzuckerabsenkung durch Dosiserhöhung von Glimepirid – waren.</p> <p>Es fehlen Angaben, ob es in der Studie Routinen gab für eine Do-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sisreduktion von Glimepirid, um wiederkehrende Hypoglykämien zu vermeiden.</p> <p>Mehrere große randomisierte kontrollierte Studien haben ergeben, dass eine intensivierete Therapie keinen Vorteil bezüglich des kardiovaskulären Risikos bringt, sondern im Gegenteil die Mortalität erhöhen kann (16).</p> <p><b><u>Rescue-Medikation</u></b></p> <p>Auch die Rescue-Medikation mit Pioglitazon ist zu kritisieren, da es sich hierbei um eine weniger validierte Therapie mit erheblichem Nebenwirkungspotential handelt (17).</p> <p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p><u>Monotherapie</u></p> <p>Für die Monotherapie mit Linagliptin hat der pU keine relevanten Vergleichsstudien vorgelegt.</p> <p><u>Kombinationstherapie mit Metformin</u></p> <p>Das Design der oben ausführlich kommentierten Studie weist an mehreren Stellen Merkmale auf, die es unmöglich machen, aus den Daten der Studie Informationen zum möglichen Zusatznutzen von Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid (jeweils in Kombination</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit Metformin) zu gewinnen.</p> <p><u>Dreifachtherapie mit Metformin und SH</u></p> <p>Für die Dreifachtherapie Linagliptin mit Metformin und SH hat der pU keine relevanten Vergleichsstudien vorgelegt.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, Seite 6	<p><b>Fazit</b></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung durch das IQWiG bezüglich des Zusatznutzens von Linagliptin in der Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an: Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011; 378: 31-40.
2. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Strukturierte Schulungsprogramme. Langfassung. Konsultationsfassung:

<http://diabetes.versorgungsleitlinien.de/>. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Konsultationsfassung Version 1.0, 29. August 2012. Zuletzt geprüft: 13. Dezember 2012.

3. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e1369.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB v: [https://www.iqwig.de/download/A11-19\\_Linagliptin\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.PDF](https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF). Köln, Auftrag: A11-19, Version 1.0, Stand: 28.12.2011; IQWiG-Berichte - Nr. 111. Zuletzt geprüft: 13. Dezember 2012.

5. 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: 837-853.

6. 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: 2560-2572.

7. 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: 854-865.

8. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA: Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31: 1672-1678.

9. 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: 475-483.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag: A05-07, Version: 1.0; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 87. Stand: 6. Juni 2011.

11. Scheen AJ: A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 81-99.

12. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Type 2 diabetes -The management of type 2 diabetes: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf>. NICE, clinical guideline 87, London, Mai 2009. Zuletzt geprüft: 13. Dezember 2012.

13. TEVA GmbH: Fachinformation Glimepirid-Teva 1 mg/- 2 mg/- 3 mg/- 4 mg Tabletten. Stand: September 2011.

14. Scheen AJ, Paquot N: Gliptin versus a sulphonylurea as add-on to metformin. *Lancet* 2012; 380: 450-452.

15. Matthews DR, DeJager S, Ahren B et al.: Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 780-789.
16. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al.: Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364: 818-828.
17. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al.: Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 17-30.