

Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen)

Projektnummer IQWiG A21-167

IQWiG Bericht Nr. 1313 vom 10.03.2022

Einleitung SGLT-2 Inhibitoren und "Medizinischer Standard" der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Hemmstoffe des "sodium glucose transporters" (SGLT) der Isoform 2 (SGLT2-Inhibitoren, Abkürzung SGLT2i) wie Dapagliflozin sind oral wirksame Arzneimittel, die über eine Hemmung des Natrium-Glukose-Transporters am proximalen Tubulus der Niere die Natrium- und Glukoseausscheidung steigern. Die Substanzklasse der SGLT2i wurde primär zur Therapie des Typ-2-Diabetes (T2D) entwickelt, bei dem durch die spezifische SGLT2i-Wirkung die zuerst passiv glomerulär filtrierte Glukose später im proximalen Tubulus nicht mehr vollständig rückresorbiert wird und zur gesteigerten renalen Ausscheidung von Glukose führt. Auch Natrium wird vermehrt ausgeschieden. Letzterer Effekt tritt nicht nur bei Patienten mit T2D sondern auch bei Individuen ohne Stoffwechselerkrankungen auf. Bereits in den Zulassungsstudien für SGLT2i für die Diabetestherapie zeigte sich konsistent auch eine Blutdrucksenkung von ca. 2-4 mmHg systolisch, je nach Studie. Weitere Wirkmechanismen der SGLT2i (z.B. verbesserter Energiestoffwechsel im Gewebe) werden vermutet. 2015 und im Folgejahr wurde erstmals für den SGLT2i Empagliflozin in der prospektiv-randomisierten doppelblinden kardiovaskulären Sicherheitsstudie EMPA-REG OUTCOME gezeigt, dass bei kardiovaskulär vorerkrankten Menschen mit T2D der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE-3 als primärer Endpunkt sowie die sekundären Endpunkte Gesamtsterblichkeit, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Progression der chronischen Niereninsuffizienz und klinisch relevante Nierenereignisse (Verdoppelung des Serum-Kreatinins, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie) durch eine Behandlung mit Empagliflozin statistisch signifikant im Vergleich zu antidiabetischer Standardtherapie gesenkt werden können [1,2]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der DECLARE-TIMI 58-Studie mit Dapagliflozin [3]. Zur Bewertung von Dapagliflozin zur Therapie des Typ-2-Diabetes und zur Therapie der Herzinsuffizienz und

chronischen Niereninsuffizienz sei an dieser Stelle auch auf die entsprechenden bereits stattgehabten Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V hingewiesen [4-9].

Die medikamentöse Therapie des T2D in der Erwachsenenmedizin ist eine Stufentherapie, die Patienten-orientiert und Evidenz-basiert umgesetzt werden soll. Die diesbezüglich jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG sowie die gemeinsamen Empfehlungen der europäischen (EASD) und amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaften [10,11], sind entsprechend in den Empfehlungen des "medizinischen Standards" der ADA 2022 [12] und in der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des T2D [13] aufgenommen und weitergeführt worden und werden im Folgenden kurz zusammengefasst. Metformin ist weiterhin in der Regel Therapie der ersten Wahl. Die bevorzugte Empfehlung für eine weitere Medikation nach Metformin in der Stufentherapie richtet sich nach dem Patienten und der vorliegenden Evidenz bezüglich kardiovaskulärer Endpunktstudien (CVOT/ Cardiovascular Outcome Trial). Dementsprechend werden bevorzugt die SGLT2i - oder Glukagon-Like Peptide-1 Rezeptoragonisten (GLP-1RA) bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD / Atherosclerotic Cardiovascular Disease) empfohlen, die in einer CVOT positive bzw. kardioprotektive Ergebnisse gezeigt hatten und in dem jeweiligen Gesundheitssystem auch zugelassen sind.

Der neue Algorithmus zur blutzuckersenkenden Therapie bei medikamentös unbehandelten erwachsenen Patienten mit T2D sieht – unabhängig vom HbA1c-Wert – zunächst eine Kategorisierung des Patienten entsprechend des kardiovaskulären Risikos vor. Patienten mit Atherosklerose-assoziiertes kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem/sehr hohem Risiko sollten als Klasse Ia-Empfehlung einen SGLT2i oder einen GLP1-RA erhalten, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Niereninsuffizienz (CKD) und bei der Herzinsuffizienz haben die entsprechenden SGLT2i einen besonders hohen Stellenwert in der Auswahl für die Diabetestherapie [14-16].

Zum Dossier des pU

Der pU hat ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin eingereicht, das alle Kinder und Jugendliche mit T2D ab 10 Jahre und älter gemeinsam betrachtet und nicht in unterschiedliche Anwendungsgebiete oder Indikationen unterteilt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt er dafür eine von ihm als "patientenindividuelle Therapie"

bezeichnete Behandlung unter Auswahl der Wirkstoffe Metformin, Insulin und Liraglutid fest. Er begründet dies mit einem hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und einer limitierten Auswahl an zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten. Als Datengrundlage hierfür werden die Studien D1690C00017 sowie einen Evidenztransfer aus der Studie DECLARE TIMI 58 aus der Erwachsenenmedizin herangezogen [3,17].

Die Studie D1690C00017 (auch T2GO bezeichnet) war eine doppelblinde, multizentrische RCT und verglich Dapagliflozin mit Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM im Alter von 10 bis 24 Jahren, die jeweils zusätzlich zu Diät, Bewegung und einer stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin in Kombination mit Insulin erhielten [17]. Die antidiabetische medikamentöse Behandlung in diesen drei Therapiegruppen musste gemäß Einschlusskriterien mindestens 8 Wochen vor dem Screening in stabiler Dosis bestanden haben, wobei die tägliche Metformindosis bei ≥ 1000 mg liegen musste. Es wurden insgesamt 72 Kinder und Jugendliche in die Studie eingeschlossen und nach 4-wöchiger Lead-in-Phase anschließend in den Interventionsarm ($n = 39$) und in den Vergleichsarm ($n = 33$) randomisiert. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Teilpopulation im Alter von 10 bis 17 Jahren herangezogen, die in das zu bewertende neue Anwendungsgebiet fallen. Dies sind 29 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 24 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c [17].

Die Studie DECLARE TIMI 58 ist eine kardiovaskuläre Sicherheitsstudie bei einer Erwachsenenpopulation, der kombinierte primäre Endpunkt war MACE-3 bzw. das Auftreten einer Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz (HHI) [3]. Die Ergebnisse dieser Studie sieht der pU als auf Kinder und Jugendliche prinzipiell übertragbar an und legt in seinem Dossier diesbezüglich Daten zum pharmakokinetisch-pharmakodynamischen (PK/PD) Profil von Dapagliflozin aus der Phase-I-Studie D1690C00016 sowie der bereits weiter oben beschriebenen Studie D1690C00017 [17] vor. Diese PK/PD Daten werden als vergleichbar angesehen.

Zur Nutzenbewertung des IQWiG

Das IQWiG baut seine Nutzenbewertung zusammengefasst auf der Zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) des G-BA mit 2 Fragestellungen auf:

Fragestellung	Indikation	zVT
1	Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Humaninsulin plus Metformin
2	Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. plus Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass das Vorgehen des pU nicht sachgerecht sei und führt hier im Wesentlichen drei formale Gründe an.

1. Zum einen konstatiert das IQWiG, dass die Abweichung von der zVT im Dossier des pU nicht gerechtfertigt gewesen sei. So sei weder ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf noch eine limitierte Auswahl an zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten eine hinreichende Begründung, um von der Festlegung der Patientenpopulationen sowie der zVT des G-BA abzuweichen.
2. Des Weiteren sei die Studie D1690C00017 nicht zur Nutzenbewertung geeignet, da weder eine getrennte Auswertung für die vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen vorgelegt noch die jeweils zugehörige zVT umgesetzt wurde. Unabhängig davon wäre die Studie auch nicht für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin gegenüber der zVT des pU geeignet, da in der Studie keine patientenindividuelle Therapie durchgeführt worden sei, sondern die bestehende antidiabetische Therapie ohne Anpassung fortgeführt worden sei.
3. Darüber hinaus seien die Ergebnisse aus der Studie DECLARE-TIMI 58 nicht auf die Population der Kinder und Jugendlichen mit T2D übertragbar, da keine hinreichende

Ähnlichkeit zwischen den Populationen bestünde. Vor diesem Hintergrund seien auch die PK/PD-Daten aus den Studien D1690C00016 und D1690C00017 im Rahmen der Nutzenbewertung nicht relevant.

Das IQWiG hat somit aus den oben genannten Gründen die vorgelegten Studien nicht berücksichtigt. Die vorgelegten Daten würden sich daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eignen.

Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG

Aus Sicht der Stellungnehmer (AGPD, DDG, DGKED, Forschergruppe Diabetes) sind die drei oben genannten Punkte in der Nutzenbewertung des IQWiG kritisch zu sehen und hierzu wird wie folgt Stellung genommen:

1. Die D1690C00017 (T2GO) ist eine wichtige klinische Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin in einer pädiatrischen Population untersucht hat. Die Studie wurde vom Design her entsprechend internationaler Therapiestandards und anhand der Versorgungsrealität als doppelblinde prospektive RCT geplant und durchgeführt. Aus unserer Sicht ist es nicht nachvollziehbar, dass das IQWiG aus formalen Gründen die Studie nicht weiter für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da sie einen wesentlichen Beitrag zur evidenzbasierten Datenlage zu Dapagliflozin in der pädiatrischen T2D-Indikation leistet. Der Zuschnitt, den das IQWiG für Indikationsgruppen und zVT wählt lässt eine sinnvolle Auswertung der T2GO-Studie nicht zu, da die Subgruppen nach Ausschluss der Kinder und Jugendlichen mit Metformin Monotherapie zu klein für eine sinnvolle Auswertung sind.
2. Der Ausschluss der Bewertung der Kinder und Jugendlichen mit Metformin Monotherapie ist nicht leitliniengerecht (S3-Leitlinie in Deutschland und internationale LL ADA, Australien, ISPAD) [18-21]. In vergangenen Nutzenbewertungsverfahren und auch in den Stellungnahmen zu Methodenpapieren des IQWiG wurde von der DDG und anderen Fachgesellschaften gefordert, dass bei IQWiG Nutzenbewertungen Leitlinien besser berücksichtigt werden sollten und dass besonders bei Schlussfolgerungen in Bewertungen, die zu einem Abweichen von Leitlinienempfehlungen führen, explizit und sehr genau begründet sein müssen.

3. Die Ablehnung des Evidenztransfers von Daten aus der Erwachsenenmedizin (hier DECLARE TIMI 58 Studie) auf eine pädiatrische Population, die das IQWiG vornimmt, ist nicht haltbar, da sämtliche pharmakologische Daten sehr wohl übertragbar sind und es hier nach derzeitigem Wissensstand keine Besonderheiten für pädiatrische Populationen gibt. Auch die EMA hat den Evidenztransfer als Grundlage für die Zulassung berücksichtigt. Auch alle Grundlagen zur Pathophysiologie des kardiovaskulären Risikos ändern sich hier in den unterschiedlichen Lebensaltersklassen nicht grundsätzlich, gleichwohl bei bereits kardiovaskulär vorerkrankten und älteren Menschen kardiovaskuläre Endpunkte schneller und häufiger auftreten als in einer pädiatrischen Population. Die Mechanismen der vaskulären Protektion sind jedoch auch in einer pädiatrischen Population gleich derer in einer Erwachsenenpopulation und werden vermutlich auch bei langer klinischer Behandlung in einer pädiatrischen Population zum Tragen kommen. Aus unserer Sicht gibt es durchaus Argumente die für einen Transfer von Erwachsenenendaten in Bezug auf kardiovaskuläre Outcomes sprechen. Es gibt viele Studien die auch schon bei Jugendlichen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil sehen [22,23].
4. Wir benötigen in der Pädiatrie in einer schwierigen Population, die zum Teil erhebliche Probleme mit Therapieadhärenz hat eine Alternative zu Metformin. Zum einen gibt es einige Patienten, die Metformin nicht vertragen. Für eine Therapieeskalation müssen und sind mittlerweile andere Arzneimittel außer Insulin zugelassen [19]. Die amerikanische Leitlinie nennt hier zunächst Liraglutide, dass im Gegensatz zu Insulin einen positiven Effekt auf das Gewicht haben kann.
5. Sowohl aus klinischer Erfahrung, als auch der Literatur [23] ist ein Adhärenzproblem insbesondere bei Hinzunahme von Insulin zu erwarten. Daher ist die Vergleichsgruppe Metformin plus Insulin aus unserer Sicht problematisch. Orale Komedikation macht deutlich weniger Adhärenzprobleme.

Die von uns aufgeführten Punkte 2, 4 und 5 sind zusätzliche wichtige Argumente, die die Forderung der Berücksichtigung der Studie D1690C00017 (T2GO) bei der Nutzenbewertung unterstreichen.

Die in der Nutzenbewertung erfolgte Festlegung der Anwendungsgebiete und Patientengruppen und entsprechenden zVTs ist aus unserer Sicht wissenschaftlich nicht begründbar und auch klinisch nicht umsetzbar.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin in der Therapie des T2D sind die im Dossier des pU vorgelegten Studien aus unserer Sicht geeignet und sollten unbedingt berücksichtigt werden. Wir sehen auch eine Übertragbarkeit der pharmakologischen und Eigenschaften sowie der Wirkmechanismen von Dapagliflozin aus der Erwachsenenmedizin in der Pädiatrie. Die Stellung nehmenden Fachgesellschaften und Verbände sehen einen Anhaltspunkt für einen bislang nicht vollständig quantifizierbaren Zusatznutzen und eine Möglichkeit der Erweiterung der Therapieoptionen und -möglichkeiten durch die Einsatzmöglichkeit von Dapagliflozin bei T2D in einer pädiatrischen Population. Lang angelegte kardiovaskuläre Sicherheitsstudien in dieser Population könnten weitere wichtige Daten über den hier angesprochenen Evidenztransfer hinaus bieten, um zusätzliche Evidenz zu wichtigen harten kardialen und renalen Endpunkten zu generieren.

Literatur

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
4. Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz) <https://www.g-ba.de/beschluesse/5282/> (zuletzt aufgerufen 31.03.22)
5. Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse: Diabetes mellitus Typ 2) <https://www.g-ba.de/beschluesse/4088/> (zuletzt aufgerufen 31.03.22)
6. Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin/Metformin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse: Diabetes mellitus Typ 2) <https://www.g-ba.de/beschluesse/4089/> (zuletzt aufgerufen 31.03.22)
7. Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin und Dapagliflozin/Metformin – Antrag auf erneute Nutzenbewertung <https://www.g-ba.de/beschluesse/3781/> (zuletzt aufgerufen 31.03.22)
8. Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin und Dapagliflozin/Metformin – Antrag auf erneute Nutzenbewertung <https://www.g-ba.de/beschluesse/3782/> (zuletzt aufgerufen 31.03.22)
9. Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin und Dapagliflozin/Metformin – Antrag auf erneute Nutzenbewertung <https://www.g-ba.de/beschluesse/3156/> (zuletzt aufgerufen 31.03.22)
10. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033

11. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein HH, Müller-Wieland D, Nauck MA, Wiesner T, Siegel E. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie 2021; 16 (Suppl 2): S168–S206. doi: 10.1055/a-1394-2313
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee.; Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahalad P, Reusch JEB, Young-Hyman D, Das S, Kosiborod M. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S125-S143. doi: 10.2337/dc22-S009
13. 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: 2022-03-31]. DOI: 10.6101/AZQ/000475. www.leitlinien.de/diabetes
14. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2020 Oct;98(4S):S1-S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019
16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
17. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02725593> (zuletzt aufgerufen 31.03.22)
18. Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW, Holterhus PM, Kapellen T, Karges B, Kordonouri O, Lange K, Müller S, Raile K, Schweizer R, Sengbusch SV, Stachow R, Wagner V, Wiegand S, Ziegler R. Diagnosis, Therapy and Follow-Up of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019 Dec;127(S 01):S39-S72. doi: 10.1055/a-1018-8963. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31860926.
19. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee.; Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahalad P, Reusch JEB, Young-Hyman D, Das S, Kosiborod M. 14. Children and Adolescents:

Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S208-S231. doi: 10.2337/dc22-S014. PMID: 34964865.

20. Peña AS, Curran JA, Fuery M, George C, Jefferies CA, Lobley K, Ludwig K, Maguire AM, Papadimos E, Peters A, Sellars F, Speight J, Titmuss A, Wilson D, Wong J, Worth C, Dahiya R. Screening, assessment and management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: Australasian Paediatric Endocrine Group guidelines. *Med J Aust*. 2020 Jul;213(1):30-43. doi: 10.5694/mja2.50666. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32578226

21. <https://www.ispad.org/page/Guidelines2018Chap3> (zuletzt aufgerufen 31.03.22)

22. Sellers EAC, Dart AB, McGavock J, Wicklow BA. Cardiovascular Comorbidity Associated With Albuminuria in Youth-Onset Type 2 Diabetes: Analyses From the iCARE Study. *Can J Diabetes*. 2021 Jul;45(5):458-465. doi: 10.1016/j.jcjd.2021.04.002. Epub 2021 Apr 20. PMID: 34045147.

23. Shah AS, Jaiswal M, Dabelea D, Divers J, Isom S, Liese AD, Lawrence JM, Kim G, Urbina EM. Cardiovascular risk and heart rate variability in young adults with type 2 diabetes and arterial stiffness: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Diabetes Complications*. 2020 Oct;34(10):107676. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107676. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32713707; PMCID: PMC7502460.

24. Shah R, McKay SV, Levitt Katz LE, El Ghormli L, Anderson BJ, Casey TL, Higgins L, Izquierdo R, Wauters AD, Chang N; TODAY Study Group. Adherence to multiple medications in the TODAY (Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth) cohort: effect of additional medications on adherence to primary diabetes medication. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020 Feb 25;33(2):191-198. doi: 10.1515/jpem-2019-0315. PMID: 31809265; PMCID: PMC8201598.

Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Prof. Dr. Baptist Gallwitz, Tübingen

Prof. Dr. Andreas Neu, Tübingen

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD)

PD Dr. Thomas Kapellen, Naumburg

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED)

Dr. Susanna Wiegand, Berlin

Forscherguppe Diabetes e.V. München

Prof. Dr. Oliver Schnell, München