



Arzneiverordnung in der Praxis

THERAPIEMPFEHLUNGEN DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

2. AUFLAGE 2009

DIABETES MELLITUS



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Evidenz in der Medizin

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels bzw. einer therapeutischen Maßnahme kann nur dann als nachgewiesen gelten, wenn hierzu Belege, das heißt eine ausreichende „Evidenz“, aus validen klinischen Prüfungen vorliegen.

In der Wertigkeit haben Nachweise zum Erreichen bedeutender therapeutischer Ziele wie Reduktion von Morbidität und Mortalität Vorrang vor Nachweisen der Beeinflussung von Surrogatparametern wie z. B. Senkung von Blutdruck, HbA_{1c} oder LDL-Cholesterin. Der Wirksamkeitsnachweis sollte wichtigste Grundlage für eine therapeutische Entscheidung sein. Die Indikationsstellung zur Therapie muss ebenso unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie erwünschte Zusatzwirkungen berücksichtigen, für die allerdings oft eine vergleichbare Evidenz nicht vorliegt.

Die Therapieempfehlungen versuchen, insbesondere mit den „**Kategorien zur Evidenz**“ transparent zu machen, für welchen Wirkstoff und für welche Indikation eine Wirksamkeit belegt ist. Ergebnisse klinischer Studien können aber nur eine Grundlage der ärztlichen Therapieentscheidung sein, da eine Vielzahl individueller Gegebenheiten des einzelnen Patienten berücksichtigt werden muss und Unterschiede zwischen Studien- und Versorgungsrealität die Regel sind. Hinzu kommt, dass es nicht für alle therapeutischen Maßnahmen Belege zur Wirksamkeit gibt bzw. geben kann. Auch für diese Situation finden sich in den Therapieempfehlungen Hinweise. Letztlich ist der Arzt hier gefordert, auf der Basis bislang vorliegender Kenntnisse und Erfahrungen den Patienten auf bestmögliche Weise zu beraten und zu begleiten.

Kategorien zur Evidenz



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.



Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.



Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

2. Auflage 2009

Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36
Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen) März 2009

VORWORT	4
GRUNDLAGEN	5
Vorbemerkungen zur Pathologie und Pathophysiologie	5
Definition und Klassifikation	6
Diagnostik	6
Maßnahmen zur Verzögerung einer Diabetesmanifestation	9
THERAPIE	9
Indikationsstellung zur Therapie	9
Therapieziel	9
Nichtmedikamentöse Therapie	12
Pharmakotherapie	13
Hinweise zu einzelnen Wirkstoffen/Wirstoffgruppen	16
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	30
LITERATUR	31
ANHANG	39
Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik	39

Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes (1) hat „...die Häufigkeit des Diabetes mellitus in den letzten Jahrzehnten erheblich zugenommen. Die weite Verbreitung des Diabetes mellitus und insbesondere seine Folge- und Begleiterkrankungen begründen seine gesellschaftliche und gesundheitsökonomische Relevanz. Der mitunter hohe Behandlungsaufwand sowie die mit dem Diabetes einhergehenden Langzeitkomplikationen stellen für viele Patienten eine große Belastung dar.“

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) widmet sich daher auch in der 2. Auflage dieser Therapieempfehlungen der Aufgabe, gesicherte Informationen und begründete Empfehlungen für eine rationale Therapie dieser individual- und populationsmedizinisch wichtigen Erkrankung bereitzustellen.

Zur evidenzbasierten Bewertung wurden neben der Primärliteratur auch Metaanalysen, systematische Reviews wie auch nationale und internationale Leitlinien herangezogen. Trotz einer Vielzahl klinischer Prüfungen zu Antidiabetika gibt es nur relativ wenige Studien zu klinisch bedeutsamen Endpunkten. Dies trifft nicht nur auf erst seit kurzem auf dem Markt befindliche Wirkstoffe oder laufende Studien zu, sondern auch auf seit langem eingeführte Antidiabetika (2). Eine Bestätigung der bislang vorliegenden Studienergebnisse durch weitere unabhängige und methodisch einwandfreie Studien wäre daher ebenso wünschenswert wie Vergleichsstudien mit neueren Antidiabetika zu patientenrelevanten Endpunkten. Nach der gegenwärtigen Datenlage gilt Metformin aufgrund seiner günstigen Eigenschaften und langjährigen klinischen Erfahrungen im internationalen Konsens als Medikament der ersten Wahl. Für neuere Antidiabetika konnte bislang im Vergleich zu älteren Wirkstoffen (Metformin, Sulfonylharnstoffe) keine therapeutische Überlegenheit hinsichtlich relevanter klinischer Endpunkte gesichert werden (3). Dies trifft auch zu für neuere Arzneimittel bzw. Arzneimittelgruppen wie Glitazone, Gliptine und Exenatid, die mit in die Bewertung einbezogen wurden.

Nach den vorliegenden kontrollierten Studien lässt eine die Blutglukose intensiv senkende Therapie eine Verminderung mikrovaskulärer Komplikationen wie Retinopathien oder Nephropathien erwarten, während, von einer singulären Studie zu Metformin abgesehen, eine Reduktion makrovaskulärer Ereignisse bislang nicht gesichert werden konnte. Auch positive Daten aus der Nachbeobachtung von Patienten der UKPDS sind kaum geeignet, die unzureichenden Belege zur Prävention der Makroangiopathie aus kontrollierten Studien zu relativieren (4).

Die Absenkung des HbA_{1c} auf therapeutische Zielwerte sollte im Individualfall immer sorgfältig abgewogen und mit dem Patienten vereinbart werden sowie in einem sinnvollen Verhältnis zu möglichen weiteren Risiken stehen, seien diese durch Therapie oder durch Begleiterkrankungen bedingt. Zur Prävention makrovaskulärer Komplikationen haben Maßnahmen, wie z. B. körperliche Aktivität, Gewichtsreduktion, Behandlung von Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen, vorrangige Bedeutung. Die hier vorliegenden Therapieempfehlungen konzentrieren sich auf die antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Die Therapie vaskulärer Risikofaktoren ist Thema weiterer Therapieempfehlungen der AkdÄ wie auch der Nationalen Versorgungsleitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2. Diese Therapieempfehlungen repräsentieren die Meinungsbildung der entsprechenden Fachmitglieder sowie allgemeinmedizinischen Kommissionsmitglieder und sind durch den Vorstand der AkdÄ beschlossen worden.

Prof. Dr. med. R. Lasek

Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

1. Ellert U, Wirz J, Ziese T: Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle). Deskriptiver Ergebnisbericht. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut, 2006.
2. Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A et al.: Patient-important outcomes in registered diabetes trials. JAMA 2008; 299: 2543-2549.
3. Bolen S, Feldman L, Vassy J et al.: Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2007; 147: 386-399.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1577-1589.

Vorbemerkungen zur Pathophysiologie

Unter dem Begriff Diabetes mellitus werden chronische Stoffwechselerkrankungen mit dem Leitsymptom Hyperglykämie zusammengefasst. Ursachen sind **unzureichende Insulinsekretion, unzureichende Insulinwirksamkeit (Insulinresistenz)** oder beide Störungen gemeinsam. Außer dem Glukosestoffwechsel sind auch der Protein-, Lipid- und Elektrolytstoffwechsel und in deren Folge zahlreiche Körperfunktionen betroffen. Typische Komplikationen entwickeln sich infolge der Makroangiopathie am Herzen, dem Hirn und den Extremitäten, infolge der Mikroangiopathie an den Augen, Nieren und am Nervensystem.

Dem Diabetes mellitus Typ 2 liegt eine Insulinresistenz in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion zugrunde. Letztere ist dadurch gekennzeichnet, dass bei Krankheitsbeginn die Insulinsekretion nach einem Sekretionsreiz in der Frühphase verspätet und unzureichend eintritt, während der Insulinspiegel des Blutes basal und in der Spätphase normal oder sogar erhöht sein kann (Hyperinsulinämie). Im weiteren Krankheitsverlauf kann die Insulinsekretion auch in der Spätphase und basal zum Erliegen kommen.

Der Diabetes mellitus Typ 2 beruht nach heutiger Erkenntnis auf einer genetisch bedingten, multifaktoriellen Krankheitsbereitschaft. Zur Entwicklung des klinischen Krankheitsbildes kommt es unter dem Einfluss sogenannter Manifestations- oder Risikofaktoren, die häufig in Form eines **metabolischen Syndroms vorliegen** (Tabelle 1).

Wichtigster Einzelfaktor ist die **Adipositas**, besonders wenn eine viszerale Fettverteilung mit Hepatosteatose vorliegt. Adipositas, Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie führen zur Insulinresistenz. Dadurch kann eine zunächst kompensierte Insulinresistenz so verstärkt werden, dass bei prädisponierten Personen die Kompensationsfähigkeit der ohnehin gestörten Insulinsekretion überfordert ist.

Die essenzielle **Hypertonie** ist gleichfalls mit Insulinresistenz assoziiert. Sie weist auf eine hohe Wahrscheinlichkeit der späteren Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 hin. Sie ist aber kein pathogenetisch wirksamer Faktor (Manifestationsfaktor).

Der Diabetes mellitus Typ 2 beginnt in aller Regel symptomarm. Aufgrund epidemiologischer Studien kann man extrapolieren, dass die Stoffwechselstörungen viele Jahre vor Stellung der klinischen Diagnose beginnen können. Der Manifestationsgipfel (maximale Inzidenz) liegt vor dem 60. Lebensjahr, die höchste Prävalenz bei 65–74 Jahren. Das Manifestationsalter des Typ-2-Diabetes sinkt infolge der allgemeinen Zunahme von abdominalen Adipositas und Bewegungsmangel kontinuierlich. **Erfolgreiche Behandlung der Manifestationsfaktoren und des damit assoziierten metabolischen Syndroms, besonders durch Umstellung der Ernährung, vermehrte körperliche Aktivität und Reduktion des Körpergewichts stellen auch die Grundlage der Diabetestherapie dar. Oft gelingt es in den Anfangsstadien, die Erkrankung in die Latenz zurückzudrängen.**

Das metabolische Syndrom ist wesentlich für das bei Diabetes mellitus Typ 2 besonders hohe kardiovaskuläre bzw. **Makroangiopathierisiko** verantwortlich. Etwa 80 % aller Typ-2-Diabetiker entwickeln makrovaskuläre Komplikationen, die mit Abstand die wichtigste Ursache für Morbidität und Sterblichkeit darstellen. Typ-2-Diabetiker sind aber ebenso wie Typ-1-Diabetiker auch dem Risiko von **Mikroangiopathie** und **Neuropathie** ausgesetzt. Die häufig vorbestehende Hypertonie begünstigt die Entwicklung der Mikroangiopathie, besonders in der Niere. Altersbedingt verläuft die **Retinopathie** bei Typ-2-Diabetikern häufiger unter dem Bild einer Makulopathie als unter dem Bild einer proliferativen Retinopathie. Die Neuropathie tritt besonders früh und häufig auf. Aufgrund der Morbidität an Vorläufer- und Folgeerkrankungen wird die Lebenserwartung deutlich eingeschränkt (Tabelle 2). Manuel et al. geben für Männer und Frauen mit Diabetes mellitus einen durchschnittlichen Verlust von jeweils 12,8 bzw. 12,2 Lebensjahren an (3).

Tabelle 1: Manifestationsfördernde Faktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (4;5)

- **Höheres Lebensalter**
- **Familiäre Belastung**
- **Metabolisches Syndrom**
(Hauptmerkmale: abdominale Adipositas (Bauchumfang: Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm (325), Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Albuminurie*, Hypertonie)
- **Lebensstil-Faktoren**
Rauchen, Bewegungsarmut, ballaststoffarme, fettreiche Kost

* Merkmal nur in Definition der WHO

Tabelle 2: Altersbezogener durchschnittlicher Verlust an Lebensjahren bei Diabetes mellitus Typ 2. Nach Panzram 1991⁶ [1] Marks 1971⁷, 2) Goodkin 1975⁸, 3) Panzram 1981⁹, 4) Wolter 1986¹⁰, 5) Schneider 1991¹¹]

Lebensalter	Verlorene Lebensjahre				
	1)	2)	3)	4)	5)
40–49	8	10	7–8	6–12	16
50–59	6	6	5–6	4–9	10
60–69	4	5	4	2–6	4
≥ 70	–	–	3	–	1,5–3

Tabelle 3: Ätiologische Klassifizierung des Diabetes mellitus nach ADA Expert Committee 1998

- **Typ-1-Diabetes mellitus** (B-Zellzerstörung, die gewöhnlich zum absoluten Insulinmangel führt)
 - a) immunologisch bedingt
 - b) idiopathisch
- **Typ-2-Diabetes mellitus** (kann von vorherrschender Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu vorherrschender Insulinsekretionsstörung mit Insulinresistenz reichen)
- **Andere spezifische Typen des Diabetes mellitus**
 - a) genetische Störungen der Beta-Zellfunktion
 - b) genetische Störungen der Insulinwirkung
 - c) Krankheiten des exokrinen Pankreas
 - d) Endokrinopathien
 - e) medikamentös oder chemisch induziert
 - f) infektiös
 - g) seltene Formen des immunologisch bedingten Diabetes mellitus
 - h) andere genetische, manchmal mit Diabetes mellitus assoziierte Syndrome
- **Gestationsdiabetes**

NIDDM, nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus), eine größere Gruppe seltener anderer spezifischer Diabetestypen und der Gestationsdiabetes (Tabelle 3).

Man rechnet in Deutschland mit mehr als fünf Millionen Diabetikern, einschließlich der nicht diagnostizierten Personen 7–8 % der Erwachsenenbevölkerung, davon etwa 5–8 % mit Typ-1- und etwa 90 % mit Typ-2-Diabetes mellitus (13;14). Diese häufigen Diabetestypen unterscheiden sich nicht nur ätiologisch, sondern auch durch ihr klinisches Bild (Tabelle 4). Beim Typ-2-Diabetes mellitus hat sich die zusätzliche Unterscheidung in Patienten mit und ohne Adipositas klinisch bewährt.

Diagnostik

Die Diagnostik soll

1. das Vorliegen einer Störung des Glukosestoffwechsels abklären und
2. gegebenenfalls deren ätiologische Klassifizierung ermöglichen sowie
3. Begleit- und Folgekrankheiten und deren Risikofaktoren erkennen.

Zur Diagnostik und Abschätzung des gesamten vaskulären Risikos siehe auch

Definition und Klassifikation

Nach einem Vorschlag der amerikanischen Diabetesgesellschaft und der WHO wird die frühere Klassifizierung des Diabetes mellitus (Definition siehe „Vorbemerkungen zur Pathophyso-

logie“), die sich an klinischen und therapeutischen Merkmalen orientierte, durch eine ausschließlich ätiologisch begründete Klassifizierung ersetzt. Unterschieden werden der Typ-1-Diabetes mellitus (ursprünglich IDDM, insulinabhängiger Diabetes mellitus), der Typ-2-Diabetes mellitus (früher

Tabelle 4: Merkmale des Typ-1- und Typ-2-Diabetes

Merkmal	Typ 1	Typ 2
Erblichkeit Gene	gering HLA-assoziiert mit Insulin-Locus assoziiert	stark genetisches Risiko abhängig von Genpolymorphismen (z. B.: PPARγ, HNF1 alpha/4 alpha, Kir6.2, TCF7L2, mitochondriale Gene) (326)
pathogenetische Hauptprinzipien	Insulinitis mit Betazellerstörungen und Insulinmangel	Insulinresistenz, gestörte Insulinsekretion
Immunphänomene	in der Regel vorhanden	fehlen
Metabolisches Syndrom	in der Regel fehlend	meist vorliegend
Manifestationsalter	etwa zur Hälfte Kinder und Jugendliche	meist mittleres bis höheres Lebensalter
klinische Manifestation Stoffwechsel	meist innerhalb Tagen bis Wochen oft labil, zur Ketose neigend	schleichend über Jahre meist stabil mit Dyslipoproteinämie
Komplikationen		
akute	therapiebedingte Hypoglykämien, diabetisches Koma	seltene Ketose, hyperosmolares und diabetisches Koma, therapiebedingte Hypoglykämien
chronische	Mikroangiopathie, Neuropathie, Makroangiopathie	Makroangiopathie, Neuropathie, Mikroangiopathie

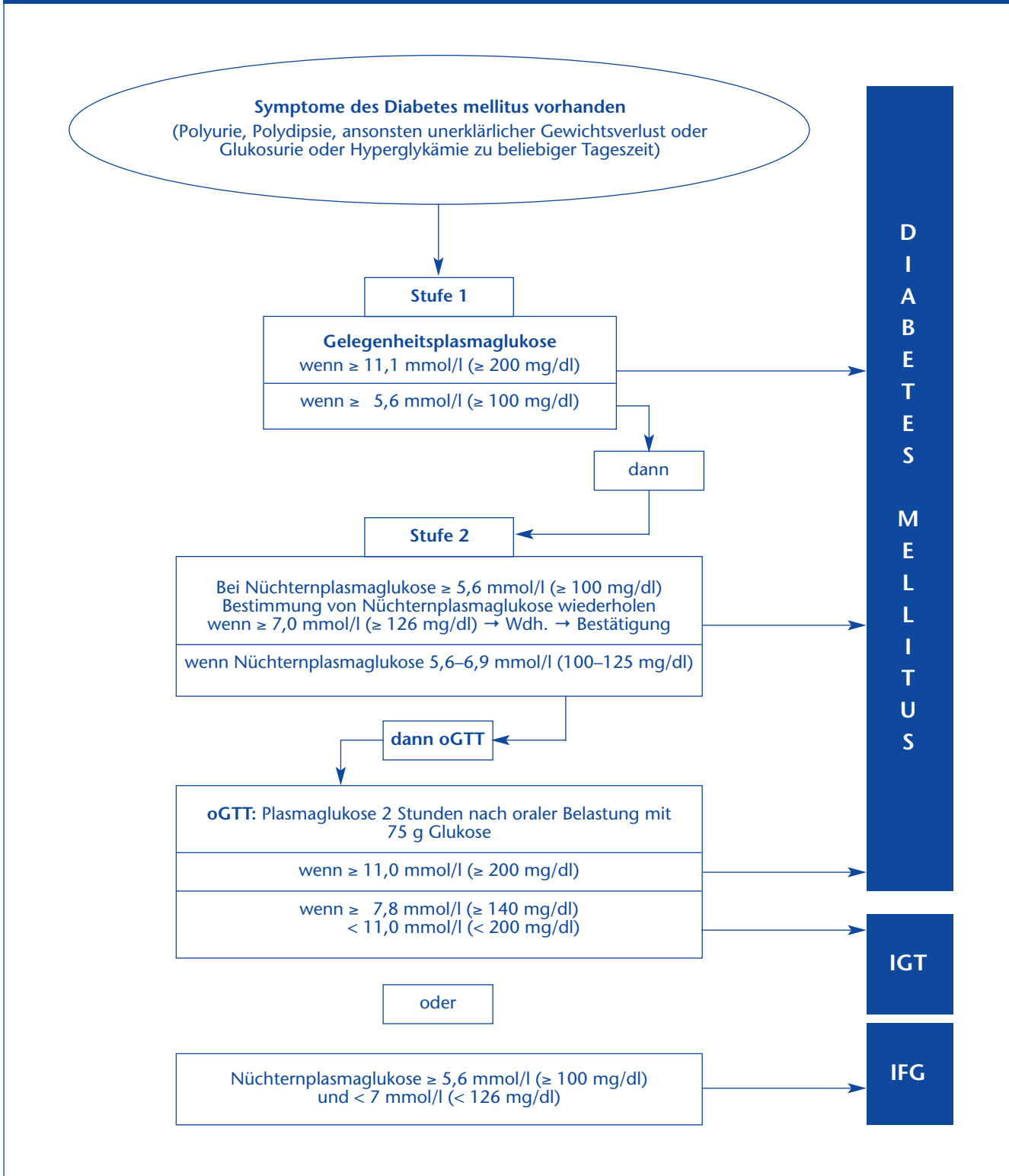
Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur koronaren Herzkrankheit, zur arteriellen Hypertonie und zur Tabakentwöhnung (15;16).

Zu 1: Diagnostik der Glukosestoffwechselstörung

In Anlehnung an die Kriterien der ADA (17) kann ein Diabetes nach der

European Policy Group 1999 (18;19) durch drei Kriterien (Symptome und erhöhte Nüchternglukose oder erhöhte postprandiale Glukose) festgestellt werden (Abbildung 1, Tabelle 5).

Abbildung 1: Diagnosealgorithmus für Diabetes mellitus Typ 2 (IGT = Gestörte Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance), IFG = Abnorme Nüchternglukose (Impaired Fasting Glucose)). Alle angegebenen Glukosewerte beziehen sich auf venöses Blutplasma. Weitere Informationen hierzu siehe auch Tabelle 5. Modifizierte Version nach: (1;2)



Wenn kein Notfall vorliegt, der sofortiges therapeutisches Handeln erfordert, soll die Diagnose erst gestellt werden, wenn pathologische Befunde an einem Folgetag bestätigt wurden.

Es gibt eine Gruppe von Personen, deren Blutzucker zwar nicht die Kriterien eines Diabetes erfüllt, jedoch eindeutig über dem normalen Bereich liegt. Es sind dies:

1. Personen mit **gestörter Glukosetoleranz** (Impaired Glucose Tolerance, IGT). Diese ist definiert als Zwei-Stunden-Plasmaglukose > 140 mg/dl (7,8 mmol/l) und < 200 mg/dl (11,1 mmol/l) nach oraler Aufnahme von 75 g Glukose.
2. Personen mit **abnormer Nüchternglukose** (Impaired Fasting Glucose, IFG). Diese ist definiert als Plasmaglukose > 100 mg/dl (5,6 mmol/l) und < 126 mg/dl (7,0 mmol/l).

Bei diesen Gruppen handelt es sich um **Hochrisikopersonen** für Diabetes und Makroangiopathie, die sorgfältig beobachtet und denen Maßnahmen zur Beseitigung der manifestationsfördernden Faktoren (Tabelle 1, siehe Abschnitt zu manifestationsverzögernden Maßnahmen Seite 5) angeboten werden sollten (5;20).

Da der Typ-2-Diabetes mellitus häufig jahrelang unentdeckt bleibt, kommt der **frühzeitigen Erkennung** eines Diabetes mellitus eine große Bedeutung zu. Die orientierende Bestimmung

der **Blutglukose** ist bei allen Risikopatienten, also solchen mit metabolischem Syndrom oder bereits manifestierten Gefäßerkrankungen bzw. solchen mit erstgradig Verwandten mit einem Diabetes mellitus Typ 2, zu empfehlen.

Zu 2: Ätiologische Klassifizierung

Im ärztlichen Alltag kann man sich an folgende Regeln halten:

Der **Typ-1-Diabetes** kann meist aufgrund der Klinik (klassische Symptome, rascher Manifestationsverlauf, kein metabolisches Syndrom, meist negative Familienanamnese) und aufgrund von Laborbefunden, z. B. Immunmarker wie Inselzellantikörper (ICA), und/oder Glutamatdecarboxylase-Antikörper (GADA), identifiziert werden. Die Bestimmung dieser Immunmarker ist den Fällen vorbehalten, in denen die Klassifikation schwierig, aber wichtig ist.

Die Diagnose des **Typ-2-Diabetes** ist dagegen eine Ausschlussdiagnose (kein Typ-1-Diabetes mellitus, kein sekundärer oder anderer spezifischer Diabetes mellitus, kein Gestationsdiabetes). Sie wird gestützt durch eine positive Familienanamnese und das klinische Bild (metabolisches Syndrom, schleichend verlaufende, symptomarme Manifestation ohne Ketose).

Fehlen Zeichen des metabolischen Syndroms, im Besonderen eine Adipositas (Befund oder anamnestische

Angabe), so ist differenzialdiagnostisch an einen sich verzögernd manifestierenden Typ-1-Diabetes mellitus (Latenter Autoimmundiabetes im Erwachsenenalter = LADA) zu denken, der laborchemisch durch das Vorliegen von Immunmarkern verifiziert werden kann. Diese Antikörper sind bei 3–14 % der frisch diagnostizierten Diabetiker mit der Verdachtsdiagnose Typ 2 nachweisbar. In diesen Fällen muss die Diagnose korrigiert werden, weil ein Typ-1-Diabetes mellitus vorliegt. Tritt ein Diabetes mellitus in jungen Jahren (ca. 25 Lebensjahre und früher) und mit auffallend starker erblicher Disposition auf, so ist auch an einen MODY (maturity onset diabetes of the young) zu denken. Etwa 2–5 % der „Typ-2-Diabetiker“ (typischerweise jung und starkes familiäres Vorkommen) haben in Wirklichkeit einen MODY-Diabetes, von dem mehrere Subgruppen und ein autosomal dominanter Erbgang bekannt sind. Er kann durch den Nachweis charakteristischer Gendefekte identifiziert werden.

Zu 3: Begleit- und Folgeerkrankungen

Der Typ-2-Diabetes mellitus ist mit Begleit- und Folgeerkrankungen besonders belastet. Das liegt am meist fortgeschrittenen Lebensalter der Patienten, der häufig sehr späten Diagnosestellung (das heißt einer langen prä-

Tabelle 5: Labordiagnostische Äquivalente für Plasma und Blut nach (19). NGT: Normale Glukosetoleranz, IGT = Gestörte Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance), IFG = Abnorme Nüchternglukose (Impaired Fasting Glucose), DM = Diabetes mellitus

	Plasmaglukose mg/dl (mmol/l)				Vollblutglukose mg/dl (mmol/l)			
	Nüchtern		2 Std. oGTT**		Nüchtern		2 Std. oGTT**	
	Venös	Kapillar	Venös	Kapillar	Venös	Kapillar	Venös	Kapillar
NGT	< 100 (5,6)	< 100 (5,6)	< 140 (< 7,8)	< 160 (8,9)	< 90 (5,0)	< 90 (5,0)	< 120 (< 6,7)	< 140 (< 7,8)
IFG	100–125 (5,6–6,9)		–		90–109 (5,0–6,0)		–	
IGT	< 126 (< 7,0)	< 126 (< 7,0)	140–199 (7,8–11,0)	160–219 (8,9–12,2)	< 110 (6,1)	< 110 (6,1)	120–179 (6,7–10,0)	140–199 (7,8–11,0)
DM	≥ 126 (≥ 7,0)	≥ 126 (≥ 7,0)	≥ 200 (≥ 11,1)	≥ 220 (≥ 12,2)	≥ 110 (≥ 6,1)	≥ 110 (≥ 6,1)	≥ 180 (≥ 10,0)	≥ 200 (≥ 11,1)

** 2 Std. nach oraler Glukose

oGTT (oraler Glukosetoleranz-Test): 75 g wasserfreie Glukose, gelöst in 300 ml Wasser, zu trinken in einem Zeitraum von drei bis fünf Minuten. Testdurchführung morgens nüchtern nach zwölfstündiger Nahrungskarenz nach zwei Tagen mit kohlenhydratreicher Ernährung; Messungen sind mit qualitätsgesicherter Bestimmungsmethode durchzuführen; bei Laboreinsendung ist auf eine effektive Hemmung der Glykolyse in den Erythrozyten durch Verwendung von NaF-beschichteten Röhrchen zu achten; während der Testdurchführung soll nicht geraucht und körperliche Aktivität vermieden werden.

Tabelle 6: Basisdiagnostik bei Verdacht auf Typ-2-Diabetes mellitus

Anamnese:

Übergewicht, hoher Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen, Durst, häufiges Wasserlassen, ungewollte Gewichtsabnahme, Entzündungen der Haut, Müdigkeit, Schwäche, körperliche Aktivität, Rauchen, Depression, Merk- und Konzentrationsfähigkeit, Geburt von Kindern > 4000g

Familienanamnese:

Diabetes, Übergewicht, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Herzinfarkt, Schlaganfall, frühe Sterblichkeit, Amputation

Körperliche Untersuchung:

Besonders Größe, Gewicht (BMI), Taillen-/Hüftumfang, kardiovaskuläres System, Blutdruck, periphere Arterien, peripheres Nervensystem, Haut

Laborwerte:

Blutglukose- sowie Urinbefund (Ketonkörper, Mikroalbuminurie), Nierenwerte, Elektrolyte, Triglyzeride, Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin

Technische Untersuchungen:

- Basisdiagnostik: **Ruhe-EKG** (Zeichen abgelaufener Myokardischämie? Hypertrophie? Vorhofflimmern?)
- Weiterführende Diagnostik: **Belastungs-EKG** bei normalem Ruhe-EKG und Verdacht auf Myokardischämie; **Knöchel-Arm-Index** bei nicht oder nur schwach tastbaren Fußpulsen (cave Mediasklerose)

diagnostischen Krankheitsphase), häufig ungenügender Stoffwechselein- stellung, ungesunder Lebensweise und vor allem der Assoziation mit zahlreichen weiteren Stoffwechselstörungen, die unter dem Begriff des metabolischen Syndroms zusammengefasst werden.

Das metabolische Syndrom bündelt gemeinsam mit Rauchen und Stress die wichtigsten Risikofaktoren der Arteriosklerose. Da sich Risikofaktoren potenzieren, ist deren Wirksamkeit bei Diabetes mellitus deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung. Ihre Diagnostik gehört daher zum Basisprogramm bei Verdacht auf Typ-2-Diabetes mellitus (Tabelle 6).

Maßnahmen zur Verzögerung einer Diabetes-manifestation

Bei Personen mit hohem Diabetesrisiko (familiäre Belastung, fortgeschrittenes Lebensalter, gestörte Glukosetoleranz (IGT) oder pathologische Nüchternblutglukose, Schwangerschaftsdiabetes in der Anamnese, Übergewicht bzw. erhöhter Taillenumfang, Rauchen, körperliche Inaktivität, Fettstoffwechselstörungen mit erhöhten Triglyzeriden, Hypertonie, Hyperurikämie) sind gezielte Präventionsmaßnahmen angezeigt. In prospektiven Studien konnte durch eine „gesunde“

Lebensweise, im besonderen kalorisch knappe Ernährung, körperliche Aktivierung und bei Übergewicht eine Gewichtsabnahme, die Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus Typ 2 verhindert oder verzögert werden (21–26). Diese Therapie ist wirksam, erfordert aber große Disziplin oder einen hohen Personalaufwand, solange keine Betreuungsmethoden mit Breitenwirkung verfügbar sind.

In einzelnen Studien bei Patienten mit pathologischem Glukosetoleranztest oder erhöhtem Nüchternblutzucker konnte im Unterschied zu Ramipril (27) mit einigen Antidiabetika wie Metformin, Acarbose oder Rosiglitazon (22;27–31) eine Verminderung der Diabetesinzidenz gezeigt werden. Es bleibt offen, ob es sich hier um eine echte Prävention, Manifestationsverzögerung oder eine durch die antihyperglykämische Wirkung bedingte Maskierung handelt, zumal keine gesicherten Aussagen zur prognostischen Wirksamkeit vorliegen (25;30). Bisher ist in Deutschland kein Medikament für die Indikation „Diabetesprävention“ zugelassen.

Aktivitäten zu einer gesunden Lebensweise, die ohne Inkaufnahme unerwünschter Arzneimittelwirkungen meistens deutlich effektiver und auch von nachhaltiger Wirkung waren, sind hier Maßnahmen der ersten Wahl (24–26;30;32;33). Da die Gewichts-

reduktion, die hierbei eine besondere Wirksamkeit besitzt, oft nicht gelingt, kann bei extremer Adipositas eine chirurgische Intervention (gastric bypass) in Erwägung gezogen werden. Dadurch gelingt es unter Umständen, die gestörte Glukosetoleranz zu normalisieren bzw. auch eine Remission des manifesten Diabetes mellitus Typ 2 zu bewirken (34–37).

Indikationsstellung zur Therapie

Mit wenigen Ausnahmen ist jeder Diabetes mellitus therapiebedürftig. Der symptomatische Diabetes mellitus ist stets therapiebedürftig.

Therapieziel

Die Therapieziele sollen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes individualisiert werden. Sie hängen unter anderem ab von Morbidität, Alter und Lebenserwartung, eingeschränkter Lebensqualität und sozialer Diskriminierung (z. B. Probleme auf dem Arbeitsmarkt, Berufseinschränkungen) der Diabetiker.

Die Übersterblichkeit bedingt im Mittel einen Verlust von etwa einem Drittel der normalen Lebenserwartung gerechnet vom Zeitpunkt der Diagnosestellung (Tabelle 2). Ursächlich dafür sind bei Typ-2-Diabetes vor allem die chronischen Komplikationen in

Form der Makroangiopathie, der Neuropathie und der Mikroangiopathie, während akute Komplikationen (hyperglykämisches Koma und therapiebedingte Hypoglykämien) eine untergeordnete Rolle spielen (38–40). Die Kenntnis dieser Ursachen (siehe unten) ist wichtig für das Therapiekonzept.

Ebenso wichtig wie die Behandlung des Kohlenhydratstoffwechsels ist die **Therapie der vaskulären Risikofaktoren** (metabolisches Syndrom mit Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Adipositas). Siehe hierzu auch die entsprechenden Therapieempfehlungen der AkdÄ (15;41–43).

Viele Menschen mit Diabetes leiden unter der Einschränkung ihrer Lebensqualität. Diese kann unter anderem durch körperliche Beschwerden, die psychische Belastung durch die Therapie und Therapieüberwachung und durch das Bewusstsein des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos sowie durch soziale Diskriminierung bedingt sein (44).

Die Ziele der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus bestehen deshalb in:

- Reduktion von Morbidität und Mortalität einschließlich des kardiovaskulären Risikos,

- Verhinderung diabetesbedingter akuter und chronischer Komplikationen,
- Beseitigung von Symptomen durch Verbesserung der Stoffwechseleinstellung (Tabelle 7),
- Behandlung und Besserung von Begleiterkrankungen,
- Verbesserung der Lebensqualität,
- Beseitigung einer sozialen Diskriminierung.

Prävention von Mikro- und Makroangiopathie

• Antihyperglykämische Einstellung

In einer epidemiologischen Untersuchung an Patienten der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) zeigte sich eine **deutliche Assoziation zwischen HbA_{1c} und mikro- sowie makrovaskulärem Risiko** (46). Auch andere epidemiologische Studien weisen hierauf hin (47–53). Ein **Schwellenwert des HbA_{1c}** für das Auftreten eines Risikos wird weder bei Typ-1- noch bei Typ-2-Diabetikern beobachtet.

Klinische Studien zeigen, dass bei intensivierter Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin eine Reduktion **mikrovaskulärer Komplikationen** zu erreichen ist (54–57). In der Kuma-

moto-Studie wurde bei intensiver Insulintherapie eine Verminderung von Retinopathien, Nephropathien und Neuropathien beobachtet. In der UKPDS beruhte der Effekt vor allem auf einer Reduktion von Retinopathien, in der ADVANCE-Studie auf einer Reduktion von Nephropathien. Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 liegen ähnliche Ergebnisse vor (58).

Bisherige kontrollierte klinische Studien zur medikamentösen antihyperglykämischen Therapie konnten, mit Ausnahme einer Teilstudie der UKPDS zur Behandlung adipöser Typ-2-Diabetiker mit Metformin (59), keine Senkung des Risikos **makrovaskulärer Ereignisse** nachweisen. So fand sich bei intensiver Therapie mit anderen oralen Antidiabetika und/oder Insulin weder in den kontrollierten Studien der UKPDS, noch in neueren Studien, die sehr niedrige HbA_{1c}-Werte erzielten (ACCORD-Studie: 6,4 %, ADVANCE-Studie: 6,5 %), eine signifikante Verminderung makrovaskulärer Endpunkte (54;57;60).

Im Gegensatz zur ADVANCE-Studie, wies die intensiv behandelte Gruppe der ACCORD-Studie eine Erhöhung der Gesamtmortalität auf. Die Ursachen dafür sind unbekannt. Einschlägige Kommentare sind spekulativ (61). Positive Effekte auf die makrovaskulären Komplikationen des Diabetes wurden in Langzeitstudien mit multiplem Therapieansatz beobachtet, in denen ein risikomindernder Lebensstil mit Senkung eines erhöhten Körpergewichts, erhöhter körperlicher Aktivität, Verzicht auf das Rauchen, einer Ernährung mit wenig gesättigten Fettsäuren bei Bevorzugung von ungesättigten Fettsäuren, Bevorzugung von Obst, Gemüse, Ballaststoffen und möglichst guter Stoffwechseleinstellung sowie Therapie von Hypertonie und Dyslipoproteinämie die wesentlichen Therapieelemente waren (62). Folglich muss angenommen werden, dass außer der Blutglukose zusätzliche Einflussfaktoren (siehe auch Tabelle 1), die das kardiovaskuläre Risiko charakterisieren, eine wesentliche Rolle spielen (63;64). Maßnahmen wie z. B. körperliche Aktivierung, Gewichtsreduktion, Behandlung von Hypertonie und

Tabelle 7: Therapeutische Zielgrößen für erwachsene Diabetiker (45)

Indikator	Zielwertbereich
Blutglukose (kapillar)	
nüchtern/präprandial	90–120 mg/dl (5,0–6,7 mmol/l)
1–2 Std. postprandial	130–160 mg/dl (7,2–8,9 mmol/l)
vor dem Schlafengehen	110–140 mg/dl (6,1–7,8 mmol/l)
HbA_{1c}	6,5 %
Lipide*	LDL-C < 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l) sekundäre Lipid-Ziele: HDL-C > 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) NüTG < 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l)
BMI	< 25 kg/m ²
Blutdruck	systolisch ≤ 130 mmHg diastolisch ≤ 80 mmHg
* LDL-C: Low-density-lipoprotein-Cholesterin; * HDL-C: High-density-lipoprotein-Cholesterin * NüTG: Nüchtern-Triglyzeride	

Fettstoffwechselstörungen werden daher zur Prävention **makrovaskulärer Komplikationen** eine vorrangige Bedeutung zugemessen, während das wesentliche langfristige Ziel der antihyperglykämischen Therapie in der Verminderung **mikrovaskulärer Ereignisse** besteht.

Die genannten epidemiologischen Hinweise zur Risikoreduktion bei Verminderung des HbA_{1c} wie auch die in klinischen Studien gezeigte mögliche Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse durch medikamentöse Maßnahmen, bilden die Grundlage der Empfehlung für **HbA_{1c}-Zielwerte von ≤ 6,5 % bis ≤ 7 %** wie sie von Leitlinien und Empfehlungen der verschiedenen nationalen und internationalen Fachgesellschaften oder anderen Institutionen gegeben werden (26;65–71). Die Zielwerte spiegeln den Konsensus zahlreicher Fachgremien wider, in denen man sich auf einen Wert aus dem Wertekontinuum geeinigt hat, für den die meisten und wichtigsten Gründe sprechen.

Es ist jedoch **im Individualfall immer sorgfältig abzuwägen**, ob eine intensive antihyperglykämische Therapie mit dem Ziel einer Absenkung des HbA_{1c} auf niedrige Werte (Tabelle 7), mit der sich die begründete Hoffnung auf eine Verminderung mikrovaskulärer Komplikationen verbindet, in einem für den Patienten sinnvollen Verhältnis hinsichtlich möglicher weiterer Risiken steht. Klinische Studien zeigen, dass das erwünschte Stoffwechselziel nicht von allen Patienten erreicht werden kann und bei der Therapie in Abhängigkeit vom eingesetzten Antidiabetikum mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko zu rechnen ist. Beispielhaft seien hier Hypoglykämien und Gewichtszunahme (z. B. durch Sulfonylharnstoffe oder Insulin) oder das erhöhte Risiko für Herzinsuffizienz und Frakturen unter Glitazonen genannt. In die Erwägungen zum Zielwert sind daher neben den erstrebten Vorteilen der antihyperglykämischen Therapie immer auch deren potentielle Risiken einzubeziehen. Unzureichende Ergebnisse oder Risiken einer intensiven antihyperglykämischen Therapie müssen auch dann erwartet werden, wenn die Basistherapie (Schule und Training) unzureichend oder

erfolglos war. Die zielwertorientierte Stoffwechseleinstellung erfordert in der Mehrzahl der Fälle eine relevante Mitarbeit des Patienten und unter Umständen die Bereitschaft zur Insulintherapie einschließlich der intensivierten Form. Diese wird aber ebenso wie die Änderung des Lebensstils von den Betroffenen oft nicht akzeptiert. **Die Therapieziele (siehe Tabelle 7) erfordern deshalb unter somatischen und psychosozialen Aspekten eine individuelle Betrachtung.**

Die **individuellen Therapieziele** können z. B. bei geriatrischen Patienten, bei besonderen sozialen Bedingungen, Begleitkrankheiten mit eingeschränkter Lebenserwartung oder hohem Hypoglykämierisiko von den in Tabelle 7 aufgelisteten Zielwerten abweichen (72). Sie sollten vorab mit dem Patienten vereinbart und im „Gesundheitspass Diabetes“ schriftlich fixiert werden. Hierbei empfiehlt es sich, zwischen (idealen) Fernzielen und (realistischen) Nahzielen zu unterscheiden. Es ist internationaler Konsens, dass die Therapieziele individuell vereinbart werden müssen (26;65–70).

Zusammenfassend sollte daher eine Absenkung des HbA_{1c}-Wertes auf den in Tabelle 7 aufgeführten Zielwert nur dann erwogen werden, wenn

- Kooperativität des Patienten, soziale Bedingungen und Komorbidität dies ermöglichen,
- das Auftreten bedeutender Nebenwirkungen wie z. B. schwere Hypoglykämien und substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz usw. vermieden werden können und
- das therapeutische Ziel mit dem Einsatz hinreichend geprüfter und bewährter Antidiabetika unter Verzicht auf eventuell nebenwirkungsträglichere oder weniger geprüfte Substanzen, insbesondere deren Mehrfachkombinationen erreicht werden kann.
- Auch in Anbetracht neuerer Studienergebnisse sollte das therapeutische Ziel nie durch forcierte Maßnahmen erzwungen werden.

Neben der globalen Einstellungsqualität wird die **postprandiale Hyper-**

glykämie von verschiedenen Autoren aufgrund pathophysiologischer Erwägungen, epidemiologischer Untersuchungen und klinischer Studien mit Surrogatparametern als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität und für makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen angesehen (73–85). Derzeit liegen jedoch noch keine Interventionsstudien vor, die diesen Zusammenhang sichern oder die einen Vorteil für die gezielte Senkung postprandialer Blutzuckerwerte bei gleichem HbA_{1c} belegen. Dies entspricht auch der aktuellen Bewertung der American Diabetes Association (ADA) (26;86).

• Weitere Risikofaktoren

Die Modifikation weiterer Risikofaktoren ist von außerordentlicher Bedeutung insbesondere auch zur Prävention der Makroangiopathie, steht jedoch nicht im Fokus einer Empfehlung zur antihyperglykämischen Behandlung. Daher wird hier nur in kürzester Form auf einige Aspekte eingegangen und auf diesbezügliche Leitlinien verwiesen, insbesondere auf die Therapieempfehlungen der AkdÄ, die sich mit diesen Themen befassen (15;16;42;87;88).

Ein wichtiger Risikofaktor der Mikroangiopathie ist **erhöhter Blutdruck** (89–91). Es bestehen direkte, signifikante Beziehungen zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Inzidenz und Progression von Nephropathie (89) und Retinopathie (89;91;92). Eine Interventionsstudie zur Hypertonie (91) hat signifikante Effekte der Blutdrucksenkung auf die Summe aller diabetesabhängigen Endpunkte, diabetesbedingten Tod, Schlaganfall, mikrovaskuläre Erkrankungen und Herzversagen gezeigt. Senkung des Blutdrucks senkt auch das Risiko für die Makulopathie (91). Bei Patienten mit Diabetes mellitus sollte unter Berücksichtigung individueller Besonderheiten ein diastolischer Blutdruck von 80 mmHg angestrebt werden. Dies entspricht einem systolischen Blutdruckwert von 130 mmHg, wobei die Evidenz für den systolischen Wert schwächer ist als für den diastolischen.

Weitere Risikofaktoren für die Nephropathie sind **Rauchen** (93–96), erhöhte Eiweißzufuhr und noch nicht

identifizierte genetische Faktoren (97). Rauchen ist auch ein Risikofaktor für die Retinopathie (96;98–102). Darüber hinaus wurden rheologische und hämodynamische Einflüsse sowie oxidativer Stress unter anderem für die Entwicklung der Mikroangiopathie und Neuropathie geltend gemacht (103–109).

Die bei Nichtdiabetikern identifizierten **Risikofaktoren** der Arteriosklerose können auch bei Diabetikern als Risikofaktoren makroangiopathischer Komplikationen nachgewiesen werden: **Alter, Hypertonie, Rauchen, Dyslipoproteinämie** (hohe Plasmatriglyzeride, niedriges HDL-Cholesterin, hohes LDL-Cholesterin und pathologische Lipoproteine) (110–113). Senkung eines erhöhten Blutdruckes senkt das Risiko für Schlaganfälle und Herzinsuffizienz, nicht aber für den Myokardinfarkt (91) und nicht für Amputationen.

Hinzu kommt als wesentlicher, für Diabetes mellitus typischer pathogenetischer Faktor eine **aktivierte Hämostase** mit erhöhter Plättchenkoagulabilität, Hyperfibrinogenämie und gesteigerter PAI-1-Aktivität (114–120).

Für die Risikofaktoren der Makroangiopathie sind keine Schwellenwerte bekannt. Studien in der Allgemeinbevölkerung und bei Typ-2-Diabetikern (121) haben gezeigt, dass eine wirksame Therapie der Risikofaktoren zu einer Senkung des Makroangiopathierisikos führt. Sie stehen in Einklang mit der Annahme, dass der Nutzen einer Intervention bei Diabetes mellitus meist größer ist als der Nutzen in der Allgemeinbevölkerung. Sofern dies nicht dazu führt, dass neue Risiken in Kauf genommen werden müssten, sollten daher die entsprechenden therapeutischen Zielwerte (Tabelle 7) und die Praktizierung einer gesunden Lebensweise mit regelmäßiger körperlicher Aktivität, diabetesgerechter Ernährung und Verzicht auf Rauchen angestrebt werden. Das therapeutische Konzept geht davon aus, dass die Vermeidung akuter und chronischer Komplikationen nicht nur die Lebenserwartung, sondern auch die **Lebensqualität** bessert. Das ist allerdings nicht immer der Fall.

Die Therapie umfasst **nichtmedikamentöse basistherapeutische Maßnahmen**, die nach Möglichkeit bei allen Patienten eingesetzt werden sollen und **spezielle Therapiemaßnahmen**, die sich nach den individuellen Befunden richten.

Nicht medikamentöse Therapie

Schulung

Da sich der Diabetiker weitgehend selbst behandeln muss und die Therapieempfehlungen des Arztes nur sinnvoll umsetzen kann, wenn er seine Erkrankung und deren Therapie versteht, ist die Schulung des Patienten und gegebenenfalls seiner Angehörigen die Grundlage jeder Therapie. Die Schulung soll mit strukturierten, evaluierten und zielgruppenspezifischen Programmen erfolgen und den Diabetiker zur konstruktiven Kooperation motivieren. Der geschulte Diabetiker soll aufgrund seines Wissens und seiner Fertigkeiten die Fähigkeit zu einem partnerschaftlichen Arzt-Patienten-Verhältnis entwickeln.

Neben der Vermittlung von Wissen und Fertigkeiten (Tabelle 8) besteht ein Hauptziel darin, dass der Patient seine Gesundheitsüberzeugungen nicht passiv vom Arzt übernimmt, sondern aktiv selbst entwickelt und auch umsetzen will (patient empowerment). Es kann schwierig sein, diese Schulungsziele zu erreichen. Aufseiten des Therapeuten sind daher besondere Kenntnisse in der Gesprächsführung und Motivationstechnik erforderlich. Sehr vorteilhaft ist hier auch eine qualifizierte Hilfe durch Diabetesberater DDG oder Diabetesassistenten DDG.

Selbstkontrolle

Ein wichtiges Schulungsziel ist die Fähigkeit des Patienten zur Selbstkontrolle. Diese besteht unter anderem in der Überprüfung des Stoffwechsels, des Körpergewichts, der Haut, besonders der Füße und gegebenenfalls des Blutdruckes. Die metabolischen Therapieziele erfordern häufig auch beim Typ-2-Diabetes mellitus die Blutglukoseselbstbestimmung, da es mit der Harnzuckerbestimmung nicht gelingt, dro-

hende Hypoglykämien z. B. bei Insulintherapie oder unter bestimmten OAD wie Glibenclamid zu erkennen und normale Zielblutzuckerwerte zu erfassen. Die UKPDS 41 (122) hat gezeigt, dass die intensive Blutglukoseselbstkontrolle zwar die aktuellen Behandlungskosten signifikant erhöht, aber die Kosten für Komplikationen wesentlich senkt und die Zeit bis zum Auftreten von Komplikationen verlängert. Für Typ-2-Diabetiker mit intensivierter Insulintherapie werden mindestens drei Blutzuckermessungen pro Tag empfohlen (DDG und ADA). Die Datenlage zur Blutglukoseselbstbestimmung bei nicht mit Insulin behandelten Patienten ist bezüglich Aussage und Qualität recht inhomogen (66;69). Einige klinische Studien und epidemiologische Untersuchungen erbrachten Hinweise für eine bessere antihyperglykämische Kontrolle und eine mögliche Reduktion diabetesbezogener Komplikationen (123–125). Dabei wird die Selbstkontrolle der Blutglukose bei oral therapierten Patienten dann als sinnvoll und motivierend eingeschätzt, wenn diese geschult sind und gegebenenfalls eine Therapieanpassung durchführen (126), während andere Untersucher keinen Unterschied einer Selbstkontrolle mit oder ohne Schulungsprogramm zur üblichen Blutzuckermessung beobachten konnten (127–130). NICE schlägt die Blutglukoseselbstmessung als integralen Bestandteil eines Schulungsprogramms vor: bei mit Insulin behandelten Patienten zur Erkennung von Hypoglykämien, bei Patienten, die OAD erhalten, zur Einschätzung medikamentös oder lebensstilbedingter Variationen der Blutzuckereinstellung, zur Überwachung der Kohlenhydratstoffwechselsituation bei interkurrenten Erkrankungen und zur Sicherheit bei verschiedenen beruflichen oder Freizeitaktivitäten inklusive Fahrtauglichkeit (68). Zu einer Selbstkontrolle kann insgesamt geraten werden, wenn der Patient Antidiabetika mit einem Hypoglykämierisiko bekommt und zu gründlicher Schulung sowie den entsprechenden Messungen und Therapieanpassungen bereit ist. Die optimale Frequenz der Blutzuckermessungen

bei nicht mit Insulin behandelten Typ-2-Diabetikern ist nicht bekannt. Weitere kontrollierte Studien ausreichender Dauer wären hier wünschenswert.

Gesunde Lebensweise

Ein anderes wichtiges Ziel ist die Stärkung des Willens zu einer gesunden Lebensweise (auf das Rauchen verzichten, diabetesgerechte Ernährung, Bewegung, Einschränkung des Alkoholkonsums). Die Ernährung soll bei Adipositas, die bei etwa 80 % der Diabetiker vorliegt, zu einer langsamen, aber kontinuierlichen Gewichtsabnahme führen. Die Kost soll im Vergleich zur derzeitigen Kost der Allgemeinbevölkerung fettmoderat (~ 30 % der Energie als Fett, davon höchstens 10 % der Energie als gesättigte Fettsäuren und 300 mg Nahrungscholesterol pro Tag) und reicher an komplexen Kohlenhydraten (~ 50 % der Energie) und Ballaststoffen sein. Diabetiker haben traditionell eine Scheu vor Kohlenhydraten. Diese falsche Einstellung muss korrigiert werden.

Haushaltszucker ist gut eingestellten und geschulten Diabetikern bis zu einer Menge von 50 g/Tag möglich, wenn er auf mehrere Mahlzeiten verteilt und in Verbindung mit ballaststoffreichen Gerichten genossen wird

(97). **Eiweiß** sollte nicht beliebig konsumiert werden. Patienten ohne Nephropathie können 10–20 % der Energie in Form von Protein zuführen. Bei Diabetikern mit einer Nephropathie sollte die Eiweißzufuhr 0,8 g/kg Normalgewicht/Tag nicht überschreiten (97).

Alkohol ist auf unter 10 g/Tag für Frauen und auf 20 g/Tag für Männer zu begrenzen. Bei Insulinbehandlung sollte wegen des Hypoglykämierisikos die Alkoholaufnahme mit einer kohlenhydratreichen Mahlzeit erfolgen (97). Bei Hypertonie soll **Kochsalz** sparsam (5–6 g/Tag) verwendet werden (siehe Therapieempfehlungen der AkdÄ zur arteriellen Hypertonie (42) und Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft zum Management der Hypertonie bei Patienten mit Diabetes mellitus (131)).

Insgesamt ist eine ballaststoff- und vitaminreiche, aber fettmoderate Kost zu empfehlen. Bei der Fettauswahl sollte besonders auf das Verhältnis von gesättigten zu ungesättigten Fetten geachtet werden (97;132).

Die Patienten sind zur Steigerung ihrer körperlichen Aktivität anzuhalten. Besonders wirksam sind Ausdauerübungen wie Laufen, Schwimmen, schnelles Gehen, Radfahren oder Ballspiele im Freien. Auch Gruppengym-

nastik, bei der eine – auch nur subjektive – Überforderung vermieden werden soll, und selbst regelmäßiges Treppensteigen über mehrere Etagen sind sinnvoll. Zur gesunden Lebensweise gehört auch der vollständige Verzicht auf Tabakrauchen.

Die Umstellung auf eine gesunde Lebensweise gehört neben der Entwicklung eines eigenen Gesundheitsbewusstseins und der Bereitschaft zur Blutglukoseselbstkontrolle für viele Typ-2-Diabetiker zu den größten Therapieproblemen und kann nur gelingen, wenn die Patienten geschult sind, eine hohe Motivation aufbringen und diese auch dauerhaft halten. **Da es durch Ernährung, Bewegung und Selbstkontrolle bei etwa 25 % der frisch diagnostizierten Typ-2-Diabetiker in den ersten drei Jahren gelingt, einen HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen** (133), ist – außer in Notfällen – zu fordern, dass die Therapie stets mit Schulung, Umstellung der Lebensweise und Selbstkontrolle beginnt. **Erst wenn nach vier bis sechs Wochen keine Tendenz zur weiteren Besserung zu erkennen ist bzw. nach drei bis vier Monaten die vereinbarten Therapieziele nicht erreicht wurden, sind medikamentöse Maßnahmen gerechtfertigt.** Wenn die medikamentöse Therapie mit minimaler Wirkstoffdosis zum Ziel führt, ist ein Auslassversuch unter engmaschiger Blutglukosekontrolle gerechtfertigt.

Tabelle 8: Schulungsinhalte bei Diabetes mellitus Typ 2 (Wissensvermittlung und praktische Übungen)

Für alle Patienten

- Was ist Diabetes (Ursachen, Merkmale und Beschwerden, Verlauf, Vorbeugung)
- Ernährungsbehandlung (diabetesgerechte Ernährung, Nahrungsmittelkunde, wiegen/schätzen, einkaufen, kochen)
- Körperliche Bewegung/Aktivität (geeignete Aktivitäten, Auswirkungen, Überwachung, Anleitung)
- Stoffwechselfbstkontrolle (Wichtigkeit der Stoffwechselfbstkontrolle, Durchführung mit praktischen Übungen, Aufzeichnung)
- Haut- und Fußpflege (Hilfsmittel, praktische Übungen)
- Chronische Folgekrankheiten (Auswirkungen, Vorbeugung)
- Verhalten in besonderen Situationen (Reisen, Krankheiten)
- Soziale Fragen (Führerschein, Versicherungen)

Abhängig von Therapie und Begleitproblemen

- Unterzuckerung (Ursachen, Zeichen, Gegenmaßnahmen)
- Tablettenbehandlung (Wirkung und richtige Einnahme)
- Insulinbehandlung (Umgang mit Insulin: konventionelle und intensivierte Therapie, praktische Übungen)
- Nichtrauchen (Bedeutung, optional Trainingsprogramm)
- Bluthochdruck (praktische Übungen zur Blutdruckmessung)

Pharmakotherapie

Wirkstoffauswahl

Bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie sind neben der Beachtung von Zulassung und Kontraindikationen prinzipiell folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Beleg der Wirksamkeit anhand klinischer Endpunkte, das heißt Reduktion von makro- und mikrovaskulärem Risiko,
- Eignung von Wirkungsmechanismus, Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil (z. B. Risiko von Hypoglykämien und Gewichtszunahme), Arzneimittelinteraktionen und Pharmakokinetik für die individuelle Indikationsstellung,

- individuelle Wirkung und Verträglichkeit,
- Patientenpräferenzen.

Kontrollierte klinische Studien mit sogenannten harten Endpunkten (Tod, Infarkt, Niereninsuffizienz, Amputation u. a.) sind das wichtigste Instrument zum Wirksamkeitsnachweis einer Therapie und daher auch wichtigste Grundlage aller Therapieentscheidungen. Langzeitinterventionsstudien, die Auskunft über die Wirksamkeit der Therapie mit Antidiabetika, aber auch der Behandlung von Begleiterkrankungen geben, besitzen daher eine besondere Bedeutung. Auf der Grundlage kontrollierter klinischer Studien, deren Ergebnisse primär für die Studienbedingungen gelten, werden therapeutische Empfehlungen für den Regelfall ausgesprochen, die der Arzt in Kenntnis der besonderen Krankheitssituation seines Patienten in eine individuelle Therapie umsetzen muss. Die vergleichende Bewertung verschiedener medikamentöser Therapien hinsichtlich der antihyperglykämischen Einstellung wird dadurch erschwert, dass die Senkung des HbA_{1c}-Wertes von dessen Ausgangswert in den einzelnen Studien abhängt. Hinzu kommt, dass das Fehlen umfassender Daten zu relevanten klinischen Endpunkten oft nur einen Vergleich der Wirkstoffe bezüglich ihrer antihyperglykämischen Wirkung und ihres Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils erlaubt (67;134). Auch ist zu bedenken, dass die unter den besonderen Bedingungen einer Studie erzielbaren Ergebnisse in der ärztlichen Praxis nicht immer erreicht werden können. Die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen und individuelle Faktoren des Patienten, wie eingefahrene Lebensgewohnheiten, mangelndes Gesundheitsbewusstsein und die Unfähigkeit zu einem zielgerichteten Tagesablauf, spielen eine wesentliche Rolle für Wahl und Erfolg einer Therapie.

Bei der Wahl der Pharmakotherapie ist aufgrund der Studienlage von folgenden Ergebnissen auszugehen:

- Die Therapie mit oralen (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Acarbose, Glitazone, Gliptine) oder parenteralen Antidiabetika (Insulin, Exenatid) kann den HbA_{1c}-Wert bei Typ-2-Diabetikern in Abhängigkeit vom Ausgangswert senken.
- Die Ergebnisse mehrerer klinischer Studien zeigen, dass durch eine intensive antihyperglykämische Behandlung mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin eine Reduktion **mikrovaskulärer Ereignisse** erzielt werden kann (54;56;57).
- Klinische Studien zum Einfluss einer intensiven antihyperglykämischen Behandlung mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin auf die Häufigkeit **makrovaskulärer Komplikationen** erbrachten in der Regel keinen Nachweis für eine Ereignisreduktion (54;57;60). Allein in einer Teilstudie der UKPDS konnte bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern durch die Therapie mit Metformin auch die Inzidenz **makroangiopathischer Komplikationen** und die **Mortalität** reduziert werden (59).
- Im Vergleich zur primären Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen oder Metformin besitzt die **primäre Monotherapie mit Insulin keine Vorteile** hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c} oder der Prognose (54).
- Im Krankheitsverlauf des Typ-2-Diabetes mellitus kommt es unter Ernährungstherapie und unter pharmakologischer Monotherapie nach wenigen Jahren zu einem **Nachlassen der Insulinsekretion** und zu einem kontinuierlichen **Anstieg des HbA_{1c}-Wertes** (54;59), sodass zur Erreichung der Therapieziele eine Kombinationstherapie erforderlich wird (133).
- Unter der Monotherapie mit **Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Glitazonen** oder **Insulin** kommt es zur **Gewichtszunahme**, bei anderen Antidiabetika findet sich diese nicht (Metformin, Acarbose, Gliptine, Exenatid).
- Ein umfassendes systematisches Review im Auftrag der Agency for Health Care Research and Quality zum Vergleich älterer oraler Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Metformin) mit Glitazonen, Alpha-Glukosidaseinhibitoren und Gliniden zeigte, dass die älteren Antidiabetika, für die langjährige Erfahrungen

in der therapeutischen Praxis und zum Teil auch positive Ergebnisse zu klinisch relevanten Endpunkten vorliegen, den oben genannten neueren Substanzen hinsichtlich der Stoffwechselkontrolle, aber auch bezüglich des Potentials an Nebenwirkungen oder Risikofaktoren ähnlich, zum Teil sogar überlegen sind (134).

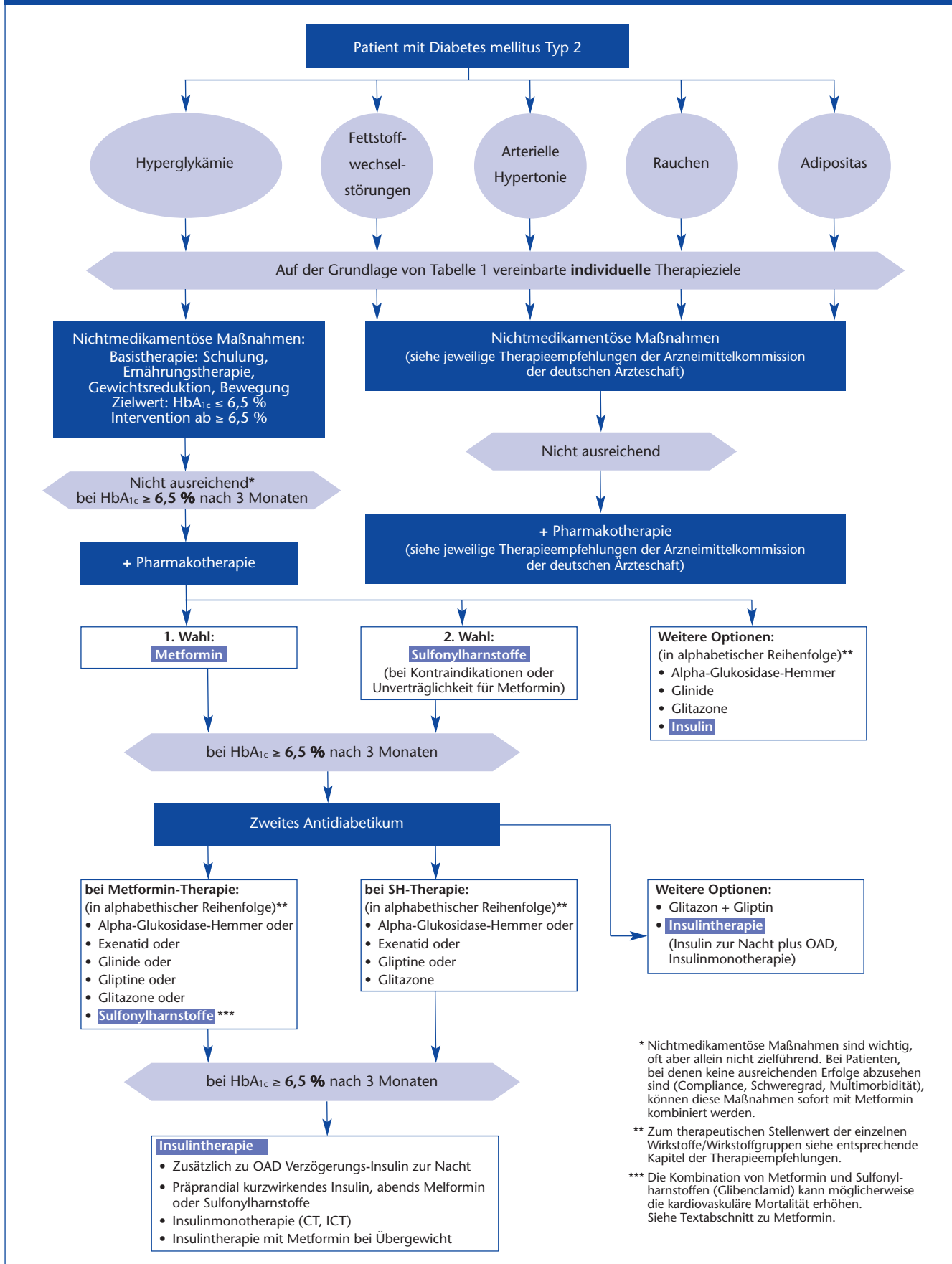
In Anbetracht der relativ kargen Datenlage, insbesondere auch für geriatrische Patienten, zu bedeutsamen klinischen Endpunkten auch für bereits seit langem eingeführte Antidiabetika und der Bedeutung derartiger Ereignisse für die Einschätzung des klinischen Stellenwertes, wäre eine Bestätigung der vorliegenden Studienergebnisse ebenso wünschenswert wie weitere Vergleichsstudien mit neueren Antidiabetika zu patientenrelevanten Endpunkten. Einschränkend muss ebenfalls erwähnt werden, dass in der UKPDS die Sulfonylharnstofftherapie fast ausschließlich mit Chlorpropamid oder Glibenclamid durchgeführt wurde. Zur Therapie mit Acarbose liegen nur Dreijahresergebnisse vor (135). Im Therapieverlauf war die pharmakologische Monotherapie in der Regel nicht ausreichend. Bei Ausgangswerten des HbA_{1c} von mehr als 20 % über dem Zielwert ist damit zu rechnen, dass auch die primäre Monotherapie unzureichend ist. In diesen Fällen ist die Kombination verschiedener oraler Antidiabetika oder die Kombination von oralen Antidiabetika mit Insulin angezeigt. Über deren Wirksamkeit liegen bisher nur Studien mit Surrogatparametern (z. B. HbA_{1c}) vor. Der Effekt der antidiabetischen Therapie auf die diabetische Neuropathie ist bisher erst in einer Studie zur Insulintherapie untersucht worden (56) (siehe Seite 10).

Zusammenfassend lassen sich aus den klinischen Studien folgende Empfehlungen ableiten:

- Bei ausreichender HbA_{1c}-senkender Wirksamkeit von oralen Antidiabetika können aus Gründen der Akzeptanz und Compliance **orale Antidiabetika als primäre Pharmakotherapie** bevorzugt werden. Bei der Insulintherapie gibt es keine Daten, die die

Abbildung 2: Grundzüge der Behandlung eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, modifiziert nach Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus (136)

■ Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen, für deren Vertreter eine Reduktion klinisch relevanter Endpunkte gezeigt werden konnte



Überlegenheit einer bestimmten Insulintherapieform belegen. Sie kann deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.

■ **Metformin** ist insbesondere bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes derzeit die **Pharmakotherapie der ersten Wahl**. Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Metformin werden Sulfonylharnstoffe empfohlen. Für neuere Antidiabetika konnte bislang im Vergleich zu älteren Wirkstoffen (Metformin, Sulfonylharnstoffe) keine therapeutische Überlegenheit hinsichtlich mikro- oder makrovaskulärer Endpunkte gesichert werden (134).

■ Bei mehrjährigem Krankheitsverlauf ist in der Regel eine Kombinations- oder Insulintherapie angezeigt.

Abgesehen von diesen Empfehlungen können einheitliche Therapieempfehlungen nicht für alle Typ-2-Diabetiker ausgesprochen werden. Auch angesichts der unterschiedlichen Angriffspunkte der Medikamente sind vereinfachende Stufenschemata problematisch. Eine Entscheidungshilfe für das Vorgehen sei aus didaktischen Gründen dennoch vorgeschlagen (Abbildung 2). Der behandelnde Arzt ist in jedem Einzelfall gehalten, in Kenntnis der Besonderheiten der Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen (siehe unten) die für den jeweiligen Patienten geeignete Therapie auszusuchen und gemeinsam mit ihm einzuleiten.

Hinweise zu einzelnen Wirkstoffen/Wirkstoffgruppen

I. Orale Antidiabetika (OAD)

- Metformin,
- Sulfonylharnstoffe,
- Glinide,
- Glitazone,
- Alpha-Glukosidase-Hemmer,
- Gliptine.

Metformin

Metformin bewirkt eine Senkung der Blutglukose und des HbA_{1c}, indem es vorwiegend die hepatische Glukose-

produktion hemmt und die periphere Glukoseverwertung verbessert (137). Außerdem wurden günstige Einflüsse von Metformin auf die Dyslipoproteinämie (LDL-Reduktion) (138–141) und die aktivierte Hämostase (138) berichtet.

↑↑ Die günstige Wirkung von Metformin auf die Stoffwechselfparameter **Nüchternblutzucker** und **HbA_{1c}** bei Diabetes mellitus Typ 2 ist durch zahlreiche Studien belegt (59; 137; 142–145).

Die Senkung des HbA_{1c}-Wertes erfolgt **ohne Steigerung der Insulinsekretion**, sodass es bei Monotherapie **nicht zu Hypoglykämien** und im Gegensatz zur Behandlung mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin **nicht zur Gewichtszunahme** kommt (59), vielmehr in einem Teil der Fälle zur **Gewichtsabnahme**. Metformin verliert auch bei Langzeittherapie seine Wirksamkeit nicht. Die Senkung des HbA_{1c}-Wertes betrug in der UKPDS 0,6 % (59).

↑ In der UKPDS 34 (59) fand sich unter einer intensivierten (zielwertorientierten) Therapie mit Metformin bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern eine geringere Häufigkeit von **diabetesbedingten Endpunkten** und der **Gesamtsterblichkeit** als unter einer intensivierten Behandlung mit Sulfonamiden (Glibenclamid, Chlorpropamid) oder Insulin. Im Vergleich zur konventionellen Behandlung (primär Diät) kam es unter einer intensivierten Metformintherapie zu einer stärkeren Reduktion von **diabetesbedingten Endpunkten, diabetesbedingten Todesfällen, der Gesamtsterblichkeit** und von **Myokardinfarkten** (66;146).

Aufgrund seiner günstigen Eigenschaften, insbesondere der guten antihyperglykämischen Wirkung, einer belegten Verminderung klinisch relevanter Endpunkte, der weitgehenden Gewichtsneutralität, einer fehlenden Hypoglykämieeignung und der Senkung des LDL-Cholesterins wird Metformin als Therapeutikum der ersten

Wahl angesehen, wobei der Nachweis hauptsächlich an übergewichtigen/adipösen Patienten geführt wurde (26;59;67;134;145;146). Beobachtungsstudien mit Metformin erbringen einen Hinweis zur Wirksamkeit auch bei Normgewichtigen, sind jedoch nicht zum Nachweis geeignet (147;148). Zur sicheren Bewertung des therapeutischen Stellenwertes wären weitere Vergleichsstudien auch mit neueren Antidiabetika zu patientenrelevanten Endpunkten wünschenswert.

Metformin kann mit anderen OAD und mit Insulin kombiniert werden und besitzt in der **Kombination** eine ähnlich große HbA_{1c}-senkende Wirkung wie bei Monotherapie. Die zusätzliche Gabe von **Metformin** bei mit **Glibenclamid** oder **Chlorpropamid** behandelten Patienten führte in einer Substudie der UKPDS zu einer weiteren Senkung des HbA_{1c}, jedoch auch zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko (59). Zu dieser Fragestellung liegen keine weiteren Daten aus kontrollierten Studien vor, jedoch gibt es mehrere epidemiologische Studien, deren Ergebnis jeweils eine erhöhte (149–151), unveränderte (152;153) oder verminderte Mortalität (154;155) einer Metformin/Sulfonylharnstoff-Kombination war. Aufgrund der Inkonsistenz der Ergebnisse und der Anfälligkeit von Beobachtungsstudien gegenüber verzerrenden Faktoren, lassen sich aus der bisherigen Datenlage keine gesicherten Erkenntnisse ableiten. Es kann jedoch nach der aktuellen Datenlage nicht ausgeschlossen werden, dass diese Kombination das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Deshalb sollte diese Kombination nur dann verabreicht werden, wenn äquivalent wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können und wenn der Patient eingehend über das mögliche Risiko sowie alternative Therapieoptionen aufgeklärt wurde. Ob eine derartige Risikoerhöhung auch für andere SH-Metformin- bzw. SH-Analoga/Metformin-Kombinationstherapien in Betracht gezogen werden muss, ist in Ermangelung entsprechender Daten unklar (70).

Eine Metformintherapie kann in Kombination mit Insulin durchgeführt werden. Diese Kombination führt zu ei-

ner geringeren Gewichtszunahme als eine Insulinmonotherapie. Daneben sinkt unter einer solchen Kombinationstherapie auch der Insulintagesbedarf um ca. 30 % (156). Aufgrund dieser günstigen Effekte kann bei adipösen Typ-2-Diabetikern mit Insulinmonotherapie die zusätzliche Kombination mit Metformin erwogen werden.

Die wichtigste **unerwünschte Wirkung** von Metformin besteht in der Entwicklung von **Laktatazidosen**, die selten auftreten (134;157), aber in einem hohen Prozentsatz letal verlaufen. Sie treten fast nur bei Missachtung der Kontraindikationen, insbesondere der Kontraindikation Niereninsuffizienz, auf (Tabelle 9a). Diese sind deshalb besonders streng zu beachten. Metformin besitzt zudem häufig reversible gastrointestinale Wirkungen, die durch den Einnahmemodus beeinflussbar sind (Anorexie, Nausea, Diarrhoe). Die

Therapie soll mit der niedrigsten Dosis begonnen werden. Metformin soll während oder nach der Mahlzeit eingenommen werden. Die maximale Wirkung tritt erst im Laufe einiger Tage ein. Dosissteigerungen sind langsam und nur bei guter Verträglichkeit durchzuführen. Bei älteren Patienten sollte die Therapie nur bei Vorliegen einer berechneten Kreatininclearance > 60 ml/Min. begonnen werden. Die Kreatininclearance sollte mindestens einmal jährlich bestimmt werden. Auf Wechselwirkungen ist zu achten (Tabelle 9a).

Zusammenfassung

Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, **makrovaskulärer Risikoreduktion** sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypogly-

kämierate, wird heute Metformin als **Antidiabetikum der ersten Wahl** angesehen. Bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit anderen oralen Antidiabetika oder Insulin kombiniert werden (Abbildung 2). **Kontraindikationen** sind wegen des Risikos von letalen Laktatazidosen besonders sorgfältig zu beachten.

Sulfonylharnstoffderivate (SH)

Sulfonylharnstoffe (Tabelle 9 b) stimulieren die Insulinsekretion („beta-zytotrope Wirkung“) durch Blockade der ATP-abhängigen Kaliumkanäle der B-Zellen. Dieser Wirkungsmechanismus birgt das Risiko von Hypoglykämien und führt in der Regel zu einer unerwünschten Gewichtszunahme.

Die pharmakokinetischen Daten der einzelnen SH, die z. B. auch durch die Nieren- und Leberfunktion beeinflusst

Tabelle 9a: Orale Antidiabetika I. Dosierung; wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (IA) und Kontraindikationen (KI)

Wirkstoff/-gruppe	Dosierung (mg)			Wirkdauer (Std.)
	Einzeldosis	Einnahmehäufigkeit	Maximale Tagesdosis	
Biguanide				
Metformin	500–1000	1–3	2550 (vorübergehend bis 3000)	> 24

UAW:

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust; häufig: metallischer Geschmack; gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit; sehr selten: Laktatazidose.

IA:

Verstärkung der antidiabetischen Wirkung durch *nicht steroidale Antiphlogistika*, *ACE-Hemmer*, *Clofibrat*, *Cyclophosphamid*.
Abschwächung der antidiabetischen Wirkung durch *Kortikosteroide*, *Sexualhormone*, *Sympathomimetika*, *Schilddrüsenhormone*, *Thiazid- und Schleifendiuretika*. Erhöhung des Risikos einer Laktatazidose bei Komedikation mit kationischen Arzneimitteln: *Amilorid*, *Triamteren*, *Cimetidin*, *Digoxin*, *Morphin*, *Chinidin*, *Topiramat*, *Trimethoprim*, *Vancomycin i.v.*; Vorsicht bei Beginn einer Therapie mit *Diuretika* und *NSAR*.

KI:

Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma; Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (Kreatininclearance < 60 ml/Min.); akute Zustände, die zu Nierenfunktionsstörungen führen können: Dehydratation, schwere Infektionen, Schock, intravenöse Röntgenkontrastmittel; akute oder chronische Erkrankungen, die zur Gewebshypoxie führen können wie: kardiale oder respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock; Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus; Stillzeit.

Vorgehen bei Kontrastmittelexposition und chirurgischen Eingriffen

Da die intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln bei radiologischen Untersuchungen zu Niereninsuffizienz führen kann, sollte die letzte Dosis Metforminhydrochlorid nicht später als 48 Std. vor solchen Untersuchungen eingenommen werden. Die Therapie sollte nicht früher als 48 Std. nach der Beendigung der Untersuchung und nach Sicherstellung einer normalen Nierenfunktion fortgesetzt werden. Metforminhydrochlorid sollte 48 Std. vor elektiven chirurgischen Eingriffen unter Vollnarkose oder unter Anwendung rückenmarksnaher Anästhesieverfahren abgesetzt werden. Die Fortsetzung der Therapie sollte nicht früher als 48 Std. nach dem Eingriff erfolgen bzw. nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nach Sicherstellung einer normalen Nierenfunktion.

werden können, sind gut bekannt, doch besteht keine klare Beziehung zwischen der Pharmakokinetik und der Wirkungsdauer. Die Angaben der Tabelle 9b zu diesem Merkmal sind deshalb nur Schätzdaten.

↑↑ Die **blutzuckersenkende Wirkung** der Sulfonylharnstoffe ist gut belegt. Bei Patienten unter Basistherapie kann durch Behandlung mit Glibenclamid eine zusätzliche Senkung des HbA_{1c}-Wertes bis zu 1 % erreicht werden (54;158).

↑ Zur Reduktion **mikrovaskulärer Diabeteskomplikationen** liegen zwei wesentliche Studien vor (54;57). Die UKPDS 33 (54) ergab im Vergleich zur konventionellen Therapie bei intensiverer Behandlung mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid und Chlorpropamid (in Deutschland nicht im Handel) eine Reduktion von photokoagulationspflichtigen Retinopathien. In der ADVANCE-Studie, die ein Patientenkollektiv mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersuchte, wurde bei primärer Gabe von Gliclazid und bei Bedarf weiterer Antidiabetika, eine Verminderung der Nephropathien,

nicht aber der Retinopathien erreicht (57). In beiden Studien kam es unter dieser Therapie auch zu einer Zunahme des Gewichts und von Hypoglykämien.

↔ Die Verminderung **makroangiopathischer Komplikationen** durch die intensiviertere Behandlung mit Sulfonylharnstoffen lag in der UKPDS knapp über der Signifikanzschwelle ($p = 0,052$) (54). Auch bei der ADVANCE-Studie ließ sich hier kein Vorteil sichern (57).

Im Behandlungsverlauf stellt sich ein Wirkverlust bei den meisten Patienten ein (Sekundärversagen der SH-Therapie, siehe Kapitel „Insulin“). Die **Kombination** von SH mit Acarbose, Metformin, Glitazonen und Insulin ist möglich.

Die häufigsten **unerwünschten Wirkungen** sind Hypoglykämien und Gewichtszunahmen, selten sind Hautreaktionen und Magen-Darm-Beschwerden. **Hypoglykämien** können sehr protrahiert verlaufen. Die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien liegt bei intensiverer SH-Therapie < 1 pro 100 Behandlungsjahren (159). Hypo-

glykämien sind meist auf Therapiefehler zurückzuführen (Auslassen einer Mahlzeit, fälschliche Überdosierung, Alkoholgenuss u. a.). Sie beginnen oft schleichend und die Symptome können verkannt werden. Patienten mit Hypoglykämie durch Sulfonylharnstoffe müssen besonders sorgfältig und langdauernd unter Beobachtung gehalten werden. Aus den bisherigen Studien, insbesondere auch aus den Ergebnissen der großen UKPDS-Studie kann nicht geschlossen werden, dass bei Glibenclamid-Therapie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht (54). Ob bei Bestehen einer Ischämie ein kardioprotektiver Effekt durch die SH aufgehoben wird, ist nicht ausreichend untersucht, sodass keine begründete Empfehlung abgegeben werden kann.

Zusammenfassung

Die dosisabhängige Senkung der Blutglukose und des HbA_{1c} durch SH ist gut belegt.

Die Wirksamkeit einer SH-Therapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte nachgewiesen werden. Das langwirkende Glibenclamid kann für die Compliance vorteilhaft sein, besitzt aber ein er-

Tabelle 9b: Orale Antidiabetika II. Dosierung; wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (IA) und Kontraindikationen (KI)

Wirkstoff/-gruppe	Dosierung (mg)			Wirkdauer (Std.)
	Einzeldosis	Einnahmehäufigkeit	Maximale Tagesdosis	
Sulfonylharnstoffe				
Glibenclamid (mikronisiert)	1,75–7,0	1–2	10,5	10–12
Gliclazid	30	1	120	> 24
Glimepirid	1–6	1	6	24
Gliquidon	15–60	1–3	120	4–6

UAW:

Hypoglykämie, Gewichtszunahme; selten: Übelkeit, Erbrechen, allergische Hautreaktionen, Vaskulitis, Leberfunktionsstörungen, Arthralgie, Blutbildveränderungen, Proteinurie, Seh- und Akkomodationsstörungen.

IA:

Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung durch: *Betablocker, Chloramphenicol, ACE-Hemmer, Phenylbutazon, Salizylate, Tetrazykline, Cimetidin, Miconazol, Cyclophosphamid*. Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung durch: *Kortikosteroide, Diuretika, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Rifampicin, orale Kontrazeptiva*.

KI:


Unverträglichkeit von Sulfonylharnstoffen, Ketoazidose, Diabetes mellitus Typ 1, Schwangerschaft, Stillzeit, schwere Leberfunktionsstörungen, schwere Einschränkung der Nierenfunktion.


höhtes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme. Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt in der Regel im Behandlungsverlauf nach (160). Sie sind deshalb als Langzeitmonotherapie des Typ-2-Diabetes ungeeignet. Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen für diesen Wirkstoff aufweisen. Sulfonylharnstoffe können mit Insulin, Metformin, Glitazonen, Alpha-Glukosidase-Hemmer, Gliptinen und Exenatid kombiniert werden.

Glinide

Repaglinid und **Nateglinid** sind nicht von den Sulfonylharnstoffen abgeleitete betazytrotrope Substanzen. Sie bewirken wie die Sulfonylharnstoffe einen Verschluss der ATP-abhängigen K⁺-Kanäle der B-Zelle (161). Nach oraler Gabe der Glinide setzt die Wirkung innerhalb einer Stunde voll ein und ist nach ca. vier Stunden wieder abgeklungen (162;163). Diese Eigenschaften führen bei präprandialer Einnahme zu einer mahlzeitgerechten blutglukosesenkenden Wirkung (164–166). Glinide können bis zu viermal täglich vor den Hauptmahlzeiten gegeben

werden, ohne dass es zur Akkumulation kommt. Die Kombination mit Metformin (Nateglinid ist nur in dieser Kombination zugelassen) (167–169) und Insulin (170) ist möglich. Eine Vergleichsstudie konnte zeigen, dass Repaglinid (6 mg/Tag) und Nateglinid (360 mg/Tag) ungefähr gleiche Effizienz in der Senkung der postprandialen Blutzuckerwerte besitzen. Repaglinid besitzt eine längere Wirkungs-dauer als Nateglinid und führt zu einer stärkeren Absenkung der Nüchternblutzuckerwerte (171;172). Zur prognostischen Bedeutung der postprandialen Hyperglykämie siehe Seite 11.

 **Glinide senken die Blutglukose postprandial und nüchtern sowie den HbA_{1c}-Wert (173). Die HbA_{1c}-Senkung von Repaglinid entspricht derjenigen durch Glibenclamid (174;175), Gliclazid und Glibornurid (172;176;177). Die HbA_{1c}-Senkung von Nateglinid ist etwas schwächer, verglichen mit Repaglinid (172).**

 **Ergebnisse zu harten klinischen Endpunkten aus Langzeituntersuchungen liegen derzeit nicht vor.**

Die **unerwünschten Wirkungen** ähneln nach Art und Häufigkeit denen der SH. UAW sind neben Hypoglykämien gastrointestinale Beschwerden und selten Sehstörungen, Anstieg der Leberenzyme und Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut. Die Gewichtszunahme fällt etwas moderater als mit Glibenclamid aus.

Zusammenfassung

Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungs-dauer kürzer. Sie eignen sich deshalb besonders zur Absenkung postprandialer Blutzuckerwerte. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe ähnlich. Aufgrund der kürzeren Wirkungs-dauer sind sie bei unregelmäßiger Nahrungsaufnahme flexibler einsetzbar als Sulfonylharnstoffe. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Sulfonylharnstoffen.

Erkenntnisse zum klinischen Nutzen über die Wirkung auf „harte Endpunkte“ liegen nicht vor. Während die Therapie mit SH und die konventionelle

Tabelle 9c: Orale Antidiabetika III. Dosierung; wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (IA) und Kontraindikationen (KI)

Wirkstoff/-gruppe	Dosierung (mg)			Wirkdauer (Std.)
	Einzeldosis	Einnahmehäufigkeit	Maximale Tagesdosis	
Glinide				
Repaglinid	0,5–4	2–4	16	4–6
Nateglinid	60–180	2–3	540	3–4

UAW:

Hypoglykämien, gastrointestinale Symptome; selten: Sehstörungen, Anstieg der Leberenzyme, Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut.

IA:

Unter Nateglinid ist mit IA seltener zu rechnen als unter Repaglinid. *Gemfibrozil, Trimethoprim, Clarithromycin, Ketokonazol, Itrakonazol* führen zu einer gesteigerten Wirkung von Repaglinid. *Rifampicin, Barbiturate* und *Carbamazepin*, welche das CYP450-System induzieren, führen zu einer abgeschwächten Wirkung.

Mit gesteigerter Wirkung ist auch zu rechnen bei *Monoaminoxidase-Inhibitoren, nichtselektiven Betablockern, ACE-Hemmern, Octreotid, Alkohol, Anabolika, NSAR, Sulfonamiden. Thiazide und andere Diuretika, orale Kontrazeptiva, Danazol, Kortikosteroide, Schilddrüsenhormone, Phenothiazine, Nikotinsäure, Sympathomimetika, Kalziumantagonisten und Isoniazid* können hyperglykämisch wirken, sodass deren Gabe oder Absetzen zu Hyper- bzw. Hypoglykämie führen kann.

KI:


Diabetische Ketoazidose, Diabetes mellitus Typ 1, bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Gliniden, schwere Leber- und Nierenerkrankungen, Schwangerschaft, Stillperiode, Einnahme von *Gemfibrozil* (bei Repaglinid).


Insulintherapie die Einhaltung von vorgegebenen Diätregeln erfordern, ist mit Gliniden eine an den Ernährungsbedürfnissen orientierte, mahlzeitenbezogene orale Therapie möglich.

Glitazone (Thiazolidindione)

Die Glitazone Rosiglitazon und Pioglitazon wirken als Liganden des Kernrezeptors PPAR-gamma (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) und aktivieren so die Transkription von Genen, die am Glukose- und Lipidmetabolismus beteiligt sind. Sie erhöhen die Insulinempfindlichkeit („Insulinsensitizer“) in Muskel, Fettgewebe und Leber und weisen daher prinzipiell einen pathogenetisch sinnvollen Wirkansatz auf. Sie führen zu einer Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion, Reduktion des intraabdominellen Fetts, Steigerung von Glukoseaufnahme und Glykogensynthese bei gleichzeitiger Senkung des Insulinspiegels. Sie stimulieren die Differenzierung von Präadipozyten (178–180).

Glitazone können besonders bei Übergewichtigen Patienten in der Monotherapie eingesetzt werden, wenn Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit nicht indiziert ist oder mit Sulfonylharnstoffen oder Metformin kombiniert werden, wenn mit diesen Substanzen allein keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. Eine Kombination von Rosiglitazon mit Insulin ist in Deutschland nicht zugelassen. Es dauert in der Regel 12 bis 16 Wochen, bis der maximale Therapieeffekt eingetreten ist.

 Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der **Nüchternblutglukose und postprandialen Glukose** sowie zu einer signifikanten Senkung des **HbA_{1c}** um etwa 0,5–1,4 %. Bei der Kombination von Glitazonen mit SH oder Metformin kommt es zu synergistischen Effekten mit stärkerer Absenkung von Blutglukose und HbA_{1c} als unter Monotherapie (181–183).

 Die prospektive randomisierte und kontrollierte PROactiv-Studie mit über 5000 Typ-2-Diabetikern zur Prüfung des Einflusses von Pioglitazon

auf **klinisch bedeutsame Endpunkte**, wie Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erbrachte für den primären kombinierten Endpunkt (Gesamtmortalität, nicht tödliche, einschließlich stumme Myokardinfarkte, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, endovaskuläre oder chirurgische Interventionen an Koronarien oder Beinarterien, Beinamputationen oberhalb des Sprunggelenks) keinen signifikanten Vorteil für Pioglitazon (183–185). Für einen kombinierten, sogenannten „main secondary endpoint“ (Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall) wurde für Pioglitazon eine statistisch signifikante absolute Risikoreduktion von 2 % (NNT: 49, Konfidenzintervall: 27–407) angegeben, ohne dass jedoch dieses Ergebnis bei nicht signifikantem primären Endpunkt über die ausreichende Aussagekraft pivotaler Studien zum Wirksamkeitsbeleg verfügt (183–187). Andererseits wurde in der Studie ein vermehrtes Auftreten von Herzinsuffizienzen in der mit Pioglitazon behandelten Gruppe berichtet (11 % versus 8 % in der Kontrollgruppe). In einer Nachanalyse der PROactive-Studie von Hochrisikopatienten mit Diabetes und bereits erlittenem Myokardinfarkt wurde für einen von drei präspezifizierten Endpunkten ein statistisch signifikantes Ergebnis erhalten, nämlich für eine Reduktion des Auftretens tödlicher und nichttödlicher Reinfarkte (Pioglitazon: 5,3 %, Placebo: 7,2 %, $p = 0,0453$, ARR: 1,9 %, NNT: 53) (188). Aussage und Bedeutung dieses Ergebnisses werden dadurch eingeschränkt, dass die Power im Vergleich zur Gesamtstudie nur noch etwa die Hälfte beträgt, die Studie nicht nach dem Vorhandensein vorheriger Infarkte stratifiziert wurde und letztlich vor dem Hintergrund einer wiederum erhöhten Inzidenz von Herzinsuffizienzen gesehen werden muss (Pioglitazon: 13,5 %, Placebo: 9,6 %, NNH: 26). Für Rosiglitazon liegen keine Belege für günstige Wirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte vor (187;189). Zu unerwünschten Wirkungen siehe unten.

In der ADOPT- (A Diabetes Outcome Progression Trial) Studie wurde das Ver-

sagen einer initialen Monotherapie, definiert als Nüchternblutzucker > 180 mg/dl, mit Rosiglitazon, Metformin und Glibenclamid untersucht (160). Unter Rosiglitazon zeigten sich deutlich weniger Therapieversager hinsichtlich der Blutzuckersenkung als unter Glibenclamid (15 % versus 35 % in fünf Jahren) und etwas weniger als unter Metformin (21 %). Bezogen auf einen HbA_{1c}-Zielwert unter 7 %, waren die Unterschiede zwischen Rosiglitazon und Metformin noch geringer (40 % versus 36 % in vier Jahren).

An unerwünschten Ereignissen fanden sich in der Rosiglitazongruppe vor allen Dingen die Gewichtszunahme (6,9 kg mehr im Vergleich zu Metformin und 2,5 kg mehr als unter Glibenclamid), die erhöhte Ödemneigung (14,1 % versus 7,2 % und 8,5 %), ein etwas niedrigerer Hämatokritwert und eine leichte Erhöhung des Gesamtcholesterins. In der Metformin-Gruppe war die Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen höher (38 % versus 21–23 %) als in den beiden anderen Therapiearmen. Bei Glibenclamid hingegen kam es erwartungsgemäß häufiger zu Hypoglykämien (39 % versus 10–11 %). Überraschend zeigte die weitere Auswertung der Studie unter Rosiglitazon eine signifikant erhöhte Frakturrate der Extremitäten bei Frauen (9,3 % versus 3,5–5 %).

Aus den Daten zur Blutzuckersenkung im Rahmen der ADOPT-Studie lässt sich in Anbetracht der oben genannten unerwünschten Wirkungen, insbesondere aber auch aufgrund von Hinweisen auf eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos (siehe unten) unter Rosiglitazon keine Empfehlung zur Primärbehandlung mit diesem Wirkstoff ableiten. Dies sollte Studienergebnissen zu relevanten klinischen Endpunkten vorbehalten sein (187; 189;190).

Unerwünschte Wirkungen

Die **Gewichtszunahme** (181) lässt sich aus den pharmakodynamischen Eigenschaften der Glitazone ableiten (siehe oben) und beträgt etwa 3–4 kg unter Studienbedingungen (160;183; 191;192).

Glitazone können zu **Flüssigkeitsretention** und **Ödemen** einschließlich Lungenödemen führen und dabei auch das Entstehen einer **Herzinsuffizienz** fördern (31;134;160;183;193–195). Höheres Alter, Herz- oder Niereninsuffizienz, gleichzeitige Gabe von Insulin oder nichtsteroidalen Anti-phlogistika führen zu einem häufigeren Auftreten bzw. der Verstärkung einer Herzinsuffizienz unter Glitazonen (192). Daher ist die Gabe von Glitazonen bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA I–IV) kontraindiziert.

Aus Metaanalysen klinischer Studien aber auch aus epidemiologischen Untersuchungen ergeben sich Hinweise auf ein erhöhtes **Myokardinfarktrisiko** unter Rosiglitazon (68;187;189;196–199), nicht jedoch für Pioglitazon (200). Rosiglitazon ist daher kontraindiziert bei akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt mit oder ohne ST-Elevation). Gesicherte Ergebnisse aus geeigneten Studien mit kardiovaskulären Endpunkten stehen hierzu noch aus (134;194;197).

Rosiglitazon kann Knochenaufbau und Knochendichte negativ beeinflussen (201). In der ADOPT-Studie fanden sich unter Rosiglitazon bei Frauen signifikant häufiger periphere **Frakturen** (Fuß, Hand, Oberarm) als unter der

Vergleichsmedikation (160). Auch für Pioglitazon liegen hierzu Warnungen vor. Nach Angaben des Rote-Hand-Briefes der Firma Takeda vom 28. März 2007 fand sich z. B. in der PROactive-Studie – die Originalpublikation (183) macht hierzu keine Angabe – für Pioglitazon eine Frakturinzidenz von 5,1 % im Vergleich zu Placebo mit 2,5 % (202).

Als Ursachen für das erhöhte **Anämierisiko** werden die Flüssigkeitsretention und eine Zunahme der Fettzellen im Knochenmark diskutiert (203). Die klinische Bedeutung der Wirkung auf Differenzierung und Entdifferenzierung verschiedener Zelltypen ist noch unklar.

Die Gabe von Rosiglitazon kann zur **Erhöhung des Serumcholesterins** (Gesamt-, LDL-, aber auch von HDL-Cholesterin) führen.

In sehr seltenen Fällen wurden unter Rosiglitazon und Pioglitazon schwere hepatotoxische Reaktionen beobachtet (204–211). Dies gilt offenbar besonders bei Alkoholkonsum. Daher werden regelmäßige Leberenzymkontrollen angeraten. Leberfunktionsstörungen stellen eine Kontraindikation dar.

Arzneimittelinteraktionen siehe Tabelle 9d.

Zusammenfassung

Die Blutzucker- und HbA_{1c}-senkende Wirkung von Rosiglitazon und Pioglitazon ist gut belegt. Zu beachten ist der relativ lange Zeitraum von mindestens zwölf Wochen bis zum Erreichen der maximalen blutzuckersenkenden Wirkung. Als nachteilig sind besonders die dosisabhängige Gewichtszunahme, das Auftreten oder die Verstärkung einer Herzinsuffizienz und das Risiko von Extremitätenfrakturen bei Frauen zu sehen. Ein günstiger Einfluss der Glitazone auf die makrovaskuläre Morbidität und Mortalität konnte nicht hinreichend nachgewiesen werden. Rosiglitazon steht unter dem Verdacht ein erhöhtes Myokardinfarktrisiko zu besitzen und kann daher erst empfohlen werden, wenn sich seine Unbedenklichkeit in künftigen Studien erwiesen hat. Glitazone sind auch konform zum derzeitigen Zulassungsstatus nicht als Therapeutika der ersten Wahl anzusehen.

Alpha-Glukosidase-Hemmer

Die Wirkung der Alpha-Glukosidase-Hemmer Acarbose und Miglitol beruht auf der Inhibition der Kohlenhydrat-spaltenden Enzyme des Magen-Darm-Traktes. Dadurch wird die Kohlenhydratabsorption verzögert (212). Akut ist

Tabelle 9d: Orale Antidiabetika IV. Dosierung; wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (IA) und Kontraindikationen (KI)

Wirkstoff/-gruppe	Dosierung (mg)			Wirkdauer (Std.)
	Einzeldosis	Einnahmehäufigkeit	Maximale Tagesdosis	
Thiazolidindione (Glitazone)				
Rosiglitazon	4–8	1–2	8	> 24 Std.
Pioglitazon	15–45	1	45	> 24 Std.

UAW:

Leberfunktionsstörungen, Flüssigkeitsretention und Ödeme, Herzinsuffizienz, Gewichtsanstieg, erhöhtes Frakturrisiko, Anämie; Rosiglitazon: LDL-Erhöhung.

IA:

Gemfibrozil kann Metabolisierung von Rosiglitazon hemmen und zur Wirkverstärkung führen, *Rifampicin* führt zur Erniedrigung der Plasmakonzentration von Rosiglitazon. Möglicherweise Interaktionen mit Arzneimitteln, die über das Cytochrom P450 metabolisiert werden (für Rosiglitazon: CYP2C8, für Pioglitazon: CYP3A4) (siehe Fachinfo). *NSAR* oder *Insulin*: Förderung einer Flüssigkeitsretention.

KI:

Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen (cave: Alkoholkonsum!), Rosiglitazon: Kombination mit *Insulin*, akutes Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt), Schwangerschaft, Stillzeit.

die antihyperglykämische Wirkung am ehesten an dem verminderten Blutglukoseanstieg nach den Mahlzeiten (postprandialer Blutzucker) abzulesen. Bei Langzeittherapie kann es durch allmähliche Besserung der Insulinempfindlichkeit (durch Verbesserung der Hyperglykämie) auch zu einer Abnahme der Nüchternblutglukosewerte kommen (213). Da die Senkung des HbA_{1c} ohne Stimulation der Insulinsekretion erfolgt, treten bei Monotherapie keine Hypoglykämien auf und es kommt nicht zur Gewichtszunahme (135;212;214–221). Sollte aufgrund einer zusätzlichen Medikation eine Hypoglykämie auftreten, ist nur Glukose (keine komplexen Kohlenhydrate!) als Antidot wirksam. Alpha-Glukosidase-Hemmer können mit anderen oralen Antidiabetika und Insulin kombiniert werden und besitzen in der Kombination eine ähnliche HbA_{1c}-senkende Wirkung wie bei Monotherapie. Bei Langzeittherapie tritt kein Verlust der Wirksamkeit ein.

↑↑ Die dosisabhängige Senkung der postprandialen Hyperglykämie ist gut belegt. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass Acarbose auch den Blutglukosenüchternwert und das HbA_{1c} reduziert (135;212;222;223).

Für Acarbose ergab sich eine HbA_{1c}-Senkung von –0,8 % (CI 95 %: –0,7 bis

–0,9 %), eine Absenkung der Nüchternblutglukose um 20–24 mg/dl und der postprandialen Glukosewerte um 47–54 mg/dl (223). Die Senkung der postprandialen Blutglukose war dosisabhängig. Die antihyperglykämische Wirkung von Alpha-Glukosidase-Hemmern ist jedoch geringer als die von Sulfonylharnstoffen (223–226). Zur potentiell pathophysiologischen (und prognostischen) Bedeutung der postprandialen Hyperglykämie siehe Seite 11.

↔ Die Beeinflussung klinischer Endpunkte wie z. B. die Reduktion von Gesamt- oder diabetesbedingter Mortalität oder diabetesbedingten Komplikationen ist bei Typ-2-Diabetikern für Alpha-Glukosidase-Hemmer nicht belegt (223).

Häufig treten vor allem bei Therapiebeginn unerwünschte Wirkungen in Form von gastrointestinalen Beschwerden mit Völlegefühl, Flatulenz und Bauchkrämpfen auf. Sie sind reversibel und in der Regel vermeidbar. Die Beschwerden beruhen meist auf zu hohen Anfangsdosierungen bzw. zu schneller Dosissteigerung und lösen häufig Compliance-Probleme aus (58 % Therapieabbrüche in der UKPDS (28;135), die die großen Differenzen der HbA_{1c}-Senkung erklären. Die Überwachung von Leberparametern zur

Erkennung von hepatischen Funktionsstörungen im ersten Jahr der Therapie wird angeraten (227).

Die Therapie mit Acarbose sollte stets mit der Dosis von 50 mg begonnen werden. Dosissteigerungen sind nur bei guter Verträglichkeit und nach frühestens zehn Tagen vorzunehmen.

Zusammenfassung

Für die Wirkung der Acarbose ist die Senkung von Blutglukose und HbA_{1c} gut belegt. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor. Bei Monotherapie besteht kein Risiko für Hypoglykämien und/oder Gewichtszunahme. Die Wirkung bleibt im Behandlungsverlauf erhalten. Acarbose kann mit Sulfonylharnstoffen, Metformin und Insulin kombiniert werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufig und können zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führen. **Acarbose kann gegeben werden, wenn die angestrebte Stoffwechseleinstellung, besonders die postprandialen Blutglukosespiegel, durch Diät allein oder in Verbindung mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen nicht erreicht werden.**

Über Miglitol liegen ähnliche, aber weniger umfangreiche Erfahrungen vor (223;228;229).

Tabelle 9e: Orale Antidiabetika V. Dosierung; wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (IA) und Kontraindikationen (KI)				
Wirkstoff/-gruppe	Dosierung (mg)			Wirkdauer (Std.)
	Einzel-dosis	Einnahmehäufigkeit	Maximale Tagesdosis	
Alpha-Glukosidasehemmer				
Acarbose	50–100	1–3	300	2–6
Miglitol	50–100	1–3	300	2–6
UAW: Sehr häufig/häufig: Blähungen, Bauchschmerzen; gelegentlich: Leberenzymerrhöhung; sehr selten: Hepatitis, Thrombozytopenie, Subileus/Ileus, allergische Hautreaktionen.				
IA: Vermeehrt Darmbeschwerden und Durchfall durch Zucker bzw. Kohlenhydrate; Abschwächung der Acarbosewirkung durch <i>Cholestyramin</i> und <i>Darmadsorbentien</i> ; Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von <i>Digoxin</i> .				
KI: Schwerwiegende Darmerkrankungen: chronische Entzündungen, Ulzerationen, Malabsorption, Hernien, Stenosen, Fisteln. Cave: Schwangerschaft und Stillzeit.				

Gliptine (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren)

Sitagliptin und Vildagliptin (Tabelle 9f) sind Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren, „Gliptine“). Die Senkung des Blutzuckerspiegels erfolgt durch Hemmung des enzymatischen Abbaus der Inkretinhormone Glucagon-like Peptid (GLP-1) und Glucose-dependent Insulinotropic Peptid (GIP), deren Funktion darin besteht, Synthese und Abgabe von Insulin zu stimulieren und die Ausschüttung von Glukagon zu hemmen. Sitagliptin und Vildagliptin sind in Deutschland nur in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder gegebenenfalls Glitazonen zugelassen, wenn der Blutzucker durch nicht-medikamentöse Maßnahmen plus Monotherapie nicht ausreichend gesenkt werden konnte (Details siehe jeweilige Fachinformation).

I In 12- bis 24-wöchigen plazebokontrollierten Studien führten Sitagliptin und Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer signifikanten Reduktion von **Nüchternblutzucker** und **HbA_{1c}** (100 mg Sitagliptin/Tag: -0,6 % bis -0,8 %, Vildagliptin in den Dosierungen 50–100 mg/Tag: 0,5–0,9 %) (230–233). Insgesamt führen beide Gliptine dabei zu einer ähnlichen HbA_{1c}-Absenkung

(Sitagliptin: -0,74 %; Vildagliptin: -0,73 %) (234). Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie mit Metformin erbrachte die Zugabe von Sitagliptin oder Vildagliptin eine Verbesserung der Stoffwechselfparameter Nüchternblutzucker und HbA_{1c} (Sitagliptin 100 mg/Tag: -0,65 %, Vildagliptin 50–100 mg/Tag: -0,7 % bis -1,1 %) gegenüber Plazebo (185;235;236). Die additive Gabe von Sitagliptin oder Vildagliptin zu einer bestehenden Pioglitazontherapie erbrachte eine Reduktion des HbA_{1c} bei 100 mg Sitagliptin/Tag: -0,7 %, bei 50–100 mg Vildagliptin/Tag: -0,8 % bis -1,0 % (237;238). Bei unter Insulin unzureichend eingestellten Diabetikern wurde mit Vildagliptin eine weitere Reduktion des HbA_{1c} erreicht (239). In einer Vergleichsstudie zur Prüfung der Noninferiorität von Vildagliptin versus Rosiglitazon fand sich eine ähnliche Absenkung des HbA_{1c} (Vildagliptin 100 mg/Tag: -1,1 %, Rosiglitazon 8 mg/Tag: -1,3 %), während der Nüchternblutzucker durch Rosiglitazon deutlicher gesenkt wurde (240). Eine Noninferiorität von Vildagliptin (100 mg/Tag) gegenüber Metformin (2000 mg/Tag) konnte jedoch nicht gesichert werden (241). Den Nachweis einer Nichtunterlegenheit von Sitagliptin gegenüber dem in Deutschland nicht mehr im Handel befindlichen Sulfonylharnstoff Glipizid

hält die EMA trotz gleicher Absenkung des HbA_{1c} um 0,7 % aufgrund einer hohen Abbruchrate und möglicher Unterdosierung von Glipizid nicht für uneingeschränkt gegeben (242;243).

E Ergebnisse zu relevanten **klinischen Endpunkten** wie z. B. diabetesbedingten Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/Mortalität liegen für Gliptine nicht vor.

Unerwünschte Wirkungen

Gliptine waren in klinischen Studien weitgehend gewichtsneutral und nicht mit mehr Hypoglykämien belastet als die jeweiligen Plazebogruppen (230–234;237;238;243–245).

Bei alleiniger Einnahme von Vildagliptin kam es häufig zu Schwindeler-scheinungen, gelegentlich traten Kopfschmerzen, Obstipation, Schwellungen der Hände, Knöchel und Füße (Ödeme) sowie Gelenkschmerzen auf, sehr selten Nasopharyngitis und Fieber (246). Wegen des möglichen Auftretens von Leberfunktionsstörungen (einschließlich Hepatitis) müssen die Leberenzyme vor und während der Einnahme von Vildagliptin kontrolliert werden (siehe Fachinformation). Bei Kombination mit Glitazonen kommt es wie bei der Glitazon-Monotherapie häufig zu Gewichtsanstieg und Ödemen.

Tabelle 9f: Orale Antidiabetika VI. Dosierung; wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (IA) und Kontraindikationen (KI)

Wirkstoff/-gruppe	Dosierung (mg)			Wirkdauer (Std.)
	Einzel-dosis	Einnahme-häufigkeit	Maximale Tagesdosis	
Gliptine (DPP-4-Hemmer)				
Sitagliptin	100	1	100	24
Vildagliptin	50*	2	100	24

UAW:

Schwindel, Kopfschmerzen, Obstipation, Vildagliptin: selten Leberfunktionsstörungen (inklusive Hepatitis), Angioödem, Infektionen der obere Atemwege inkl. Nasopharyngitis.

IA:

Erhöhtes Auftreten von Ödemen bei Komedikation mit *Glitazonen*.

KI/Warnhinweise:

Keine Anwendung bei Diabetes mellitus Typ 1 sowie bei mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz; Vildagliptin zusätzlich: Leberfunktionsstörungen und Herzinsuffizienz (NYHA III–IV), Schwangerschaft und Stillzeit.

* Bei Zweifach-Kombination mit Metformin oder Glitazonen bis zu 2 x 50 mg/Tag. Bei Zweifach-Kombination mit Sulfonylharnstoffen morgens 1 x 50 mg/Tag.

Tabelle 10: Antidiabetika im Vergleich, modifiziert nach (67).
Einfluss gezeigt: +, Einfluss nicht gezeigt: –

Antidiabetika	antihyperglykämische Wirkung Reduktion HbA _{1c} (%)*	Wirksamkeit zu klinischen Endpunkten		UAW**	
		kardiovaskuläre Ereignisse	mikrovaskuläre Ereignisse	Gewichtszunahme	Hypoglykämierisiko
Metformin	1,5	+	–	–	–
Sulfonylharnstoffe	1,5	–	+	+	+
Glinide	1–1,5	–	–	+	+
Glitazone	0,5–1,4	–	–	+	–
Acarbose	0,5–0,8	–	–	–	–
Sitagliptin	0,6–0,8	–	–	–	–
Vildagliptin	0,5–0,9	–	–	–	–
Insulin	1,5–2,5	–	+	+	+
Exenatid	0,5–1,0	–	–	–***	–

* Die HbA_{1c}-senkenden Effekte von Antidiabetika hängen u. a. stark vom Ausgangs-HbA_{1c} ab und sind umso intensiver ausgeprägt je höher der Ausgangs-HbA_{1c} ist. Daher ist eine Vergleichbarkeit nur bedingt gegeben.

** Weitere wichtige UAW siehe Tabellen 9–12 und jeweilige Fachinformationen

*** Gewichtsreduktion

Bei Monotherapie mit Sitagliptin wurde häufig über Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege inklusive Nasopharyngitis und Arthralgien, gelegentlich über Schwindel und Obstipation berichtet (243). Bei der gemeinsamen Einnahme mit Glitazonen kann es zum Auftreten von Ödemen kommen.

Nicht empfohlen werden Gliptine bei mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz, Vildagliptin zusätzlich nicht bei Leberfunktionsstörung und Herzinsuffizienz (NYHA III–IV). Inwieweit eine längere Hemmung des Enzyms DPP-4 zu unerwünschten Wirkungen z. B. auf das Immunsystem führen kann, muss durch entsprechende Langzeituntersuchungen abgeklärt werden (247).

Zusammenfassung

Die antihyperglykämische Wirkung von Gliptinen ist gut belegt. Als nachteilig müssen die vergleichsweise mäßige antihyperglykämische Wirkung und der Mangel an Langzeitdaten zu Wirksamkeit (diabetesbedingte Komplikationen, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) und Sicherheit angesehen werden. Die Gabe von Gliptinen wird nur zu erwägen sein, wenn eine Monotherapie mit anderen oralen Antidiabetika keine ausreichende Stoffwechselkontrolle erzielt. Bei Vildagliptin

ist die potentielle Hepatotoxizität zu beachten (siehe oben). Vorteile ergeben sich aus der weitgehend fehlenden Beeinflussung von Gewicht und Hypoglykämierate bei Gliptingabe. Bei einer Kombinationstherapie wird daher auch eine gemeinsame Gabe mit Metformin zu bevorzugen sein, da beide Substanzen keinen negativen Einfluss auf Körpergewicht und Hypoglykämierate aufweisen.

II. Parenteral zu applizierende Antidiabetika

- Insulin
- Exenatid


Insulin

Obwohl bei der Diagnosestellung eines Typ-2-Diabetes mellitus in aller Regel eine Insulinresistenz mit endogener Hyperinsulinämie vorliegt, ist die Insulintherapie bei ausreichender Dosierung wirksam, weil durch Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut die Insulinresistenz überwunden werden kann. Allerdings sind häufig hohe Insulindosen erforderlich (248;249). In der UKPDS wurde durch die intensiviertere Insulintherapie der HbA_{1c}-Wert um 0,8 % stärker gesenkt als bei konventioneller Therapie. Wenn durch Insulintherapie eine anhaltende Hyperglykämie beseitigt wird, kann es zu einer Abnahme des Insulinbedarfs kommen (250;251).

Ein Wirkungsverlust im Therapieverlauf tritt nicht ein.

Insulintherapie führt bei Typ-2-Diabetes mellitus zu antiatherogenen Veränderungen der Lipoproteine: Gesamttriglyceride und VLDL sowie das Apoprotein B werden gesenkt, während die HDL und das HDL2-/HDL3-Verhältnis ansteigen (252;253).

Eine Insulintherapie birgt das Risiko von **Hypoglykämien** und unerwünschter **Gewichtszunahme** (159; 254). Letztere kann durch Kombinationstherapie mit Metformin vermindert werden (59;156;159;255). Auch eine Ernährungsberatung kann hier hilfreich sein. Schwere Hypoglykämien kamen in der UKPDS 2,3–11-mal pro 100 Patientenjahre bei einem mittleren HbA_{1c} von 7,9 % vor (254). Insulin kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, SH, Acarbose, Repaglinid oder Pioglitazon gegeben werden.

 Durch Insulintherapie kann, verglichen mit anderen antihyperglykämischen Substanzen, die stärkste Senkung des HbA_{1c}-Wertes erreicht werden; die Gewichtszunahme war in der UKPDS größer als bei allen anderen Therapieformen (54).

 Klinische Studien zeigen, dass mit einer intensivierten Insulinbe-

Tabelle 11: Parenterale Antidiabetika: Insuline; Wirkungskinetik, wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (IA) und Kontraindikationen (KI)

Substanz/-gruppe	Wirkung	
	Eintritt (Min.)	Dauer (Std.)
Normalinsulin	30	5–7
NPH-Insulin		12–20
Mischinsuline (Normal/NPH)	30–60	12–20
Mischinsuline kurzwirksame Analoga/NPH	10–20	12–16
Schnell wirkende Insulinanaloga		
Insulin lispro	10–20	2–5
Insulin aspart	10–20	2–5
Insulinglulisin	10–20	2–5
Langwirkende Insulinanaloga		
Insulin glargin		ca. 24
Insulin detemir		12–20

UAW:

Hypoglykämien, Induktion einer Wahrnehmungsstörung für Hypoglykämien (hypoglycemic unawareness), Überempfindlichkeitsreaktion (gegen Begleitstoffe, sehr selten gegen Insulin), Refraktionsanomalien, Insulinödeme.


IA:

Wirkung verstärkend: orale Antidiabetika, Octreotid, MAO-Hemmer, Anabolika, Alpharezeptorenblocker, Amphetamine, Phosphamide, Fluoxetin, Methyldopa, Captopril, Enalapril, Tetracyclin, Tritoqualin; Wirkung abschwächend: Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide, Betasympathomimetika, Danazol, Diazoxid, Chlorprothixen, Heparin, Lithiumcarbonat, trizyklische Antidepressiva; wechselhafte Wirkung: Alkohol, Reserpin, Salizylsäurederivate, Laxanzienabusus.

KI:

Überempfindlichkeit gegenüber Insulin oder Zusatzstoffe.

handlung das Risiko **mikrovaskulärer Komplikationen** (54) und der **Neuropathie** (56) im Vergleich zur konventionellen Therapie vermindert werden kann.

 Eine spezifisch durch Insulintherapie hervorgerufene Reduktion **kardiovaskulärer Ereignisse** konnte bislang nicht nachgewiesen werden (54).

Indikation

Die Indikation zur primären Insulintherapie ist die gleiche wie zur Therapie mit OAD (siehe Seite 28). Es gibt **keinen Hinweis darauf, dass die primäre Insulinmonotherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 von Vorteil für den Patienten ist. Es ist aber auch falsch, Insulin als Ultima Ratio der Therapie zu bezeichnen.**

Häufig wird die Indikation zur Insulintherapie bei einem Versagen der Therapie mit OAD gestellt. Dies kommt meist fünf bis zehn Jahre nach Diabetesmanifestation vor. Es ist bei der Sulfonylharnstofftherapie mit einer Häufigkeit von 5–8 % pro Jahr zu erwarten (256–259). In diesen Fällen ist

es naheliegend, zunächst sinnvolle Kombinationen von OAD zu testen. Manche Autoren ziehen es vor, sofort Insulin zu geben (260). Kontrollierte Studien zu dieser Entscheidung gibt es nicht.

Bevor die Entscheidung zur Insulintherapie fällt, sollte geklärt sein, ob die Ursache der unzureichenden Stoffwechseleinstellung

- ein **verkannter Autoimmundiabetes** (261–264) ist, der die bei Typ-1-Diabetes mellitus indizierte Insulintherapie erfordert,
- eine **vorübergehende Ursache** des OAD-Versagens (**Infekte, andere Begleiterkrankungen**) oder
- ein **echtes OAD-Versagen** vorliegt.

Davon hängt ab, ob eine passagere oder dauernde Insulintherapie angewendet werden soll. Trifft Letzteres zu, ist zu entscheiden, ob die Insulintherapie als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit OAD durchgeführt werden soll. Letztere bietet gegenüber der Monotherapie Vorteile: Die Anwendung des Insulins ist einfacher, da das Stoffwechselziel meist

mit einer abendlichen Basalinsulinosis unter Beibehaltung der OAD erreicht wird (265). Außerdem ist das Hypoglykämierisiko meist niedrig, Insulin kann eingespart werden. Die Gewichtszunahme kann verhindert werden, wenn Insulin mit Metformin kombiniert wird (59;156;159;255).

Präparate

Heute werden fast nur noch Humaninsuline und daraus entwickelte Insulinanaloga angewandt. Sie lassen sich in sechs Gruppen einordnen, die sich hinsichtlich ihrer Wirkungskinetik unterscheiden (Tabelle 11).


Es gibt zahlreiche praktisch gleichwertige Präparate von humanem **Normalinsulin: Insulin** mit einer Wirkdauer (bei subkutaner Injektion) von etwa 0,5–7 Stunden, Verzögerungsinsulin (Insulin-Isophan, „Neutral-Pro-tamin-Hagedorn“ = NPH) mit einer Wirkdauer von etwa 12–18 Stunden und die Kombination dieser Insuline.


Die Insulinsubstitution sollte idealerweise die endogene Insulinsekretion imitieren. Diese ist physiologisch charakterisiert durch einen sehr schnellen Anstieg des Insulins im Blut bei Nah-

rungsaufnahme und einen raschen Abfall nach der Mahlzeit, sodass nach etwa drei bis vier Stunden der Basalwert wieder erreicht ist. Dieser wird durch eine weitgehend konstante, vom zirkadianen Rhythmus und der Körperarbeit abhängige Basalsekretion aufrechterhalten.

Die Kinetik des subkutan injizierten Normalinsulins unterscheidet sich deutlich von der physiologischen Insulinsekretion. Seine Wirkung setzt wesentlich langsamer ein als die physiologische Frühsekretion nach Nahrungszugabe und hält um Stunden länger an. Durch Einführen eines Spritz-Ess-Abstandes (Insulininjektion zeitlich vor der Nahrungsaufnahme) von ca. 30 Minuten kann der Wirkungseintritt auf den Beginn der Mahlzeit eingestellt werden. Es bleiben aber der träge Anstieg des Plasmainsulins und die stark verlängerte Wirkung, die bei Normalinsulin häufig eine Zwischenmahlzeit nach etwa drei bis vier Stunden erzwingen, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.

Einen pharmakokinetischen Vorteil bieten hier die kurzwirkenden **Insulinanaloga Insulin lispro, Insulin aspart und Insulinglulisin**, bei denen die Aggregationsneigung der Insulinmoleküle vermindert und damit die Abdiffusion aus dem subkutanen Depot beschleunigt wurde. Dies führt zu einem rascheren Wirkungseintritt, einer kürzeren Wirkdauer mit einer nicht so ausgeprägten Blutzuckersenkung zwischen den Mahlzeiten, sodass die Insulinanaloga ohne Spritz-Ess-Abstand gegeben werden können und eine Zwischenmahlzeit in der Regel überflüssig ist.

 Die kurzwirkenden Analoginsuline verfügen über eine dem Normalinsulin ähnliche Wirkung auf den **Nüchternblutzucker und HbA_{1c}** (266–270), führen aber zu einer verbesserten postprandialen Glukosesenkung bei Diabetes mellitus Typ 2 (266;269;271–274).

 Ob durch Therapie mit kurzwirkenden Insulinanaloga die Langzeitprognose günstig beeinflusst wird, ist nicht bekannt. Kontrollierte klinische

Studien zu relevanten **klinischen Endpunkten**, wie z. B. **diabetesbedingten chronischen Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/Mortalität**, liegen nicht vor.

Zur prognostischen Bedeutung der postprandialen Hyperglykämie siehe Seite 11.

Die Möglichkeit einer flexibleren, individuellen Einstellung mit Analoginsulinen erscheint pharmakokinetisch plausibel und reflektiert auch ärztliche Erfahrung und die Meinung von Patienten, kann aber aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht als belegt, andererseits auch nicht als ausgeschlossen angesehen werden (68;267;268;270). Zur Beantwortung dieser Frage wären methodisch hochwertige kontrollierte Studien wünschenswert, die auch die Kombination von kurz- und langwirkenden Insulinanaloga berücksichtigen sollten (275).

Für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von kurzwirkenden Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin waren bei weitgehend vergleichbarer therapeutischer Wirksamkeit ausschließlich wirtschaftliche Kriterien ausschlaggebend. Mögliche Anwendungsvorteile für Patienten konnten aufgrund mangelnder Daten nicht berücksichtigt werden.


Unerwünschte Wirkungen


Die Häufigkeit von Hypoglykämien unter kurzwirkenden Insulinanaloga und Normalinsulin ist bei Typ-2-Diabetikern ähnlich (266–268;270;273;276).

Die Bindung der Insulinanaloga an den Rezeptor des Wachstumsfaktors IGF1 wurde mit mitogenen Effekten z. B. bei mikrovaskulären diabetischen Veränderungen wie der diabetischen Retinopathie in Zusammenhang gebracht (277). Es ist bekannt, dass schwangere Diabetikerinnen in besonders hohem Maße für das Neuaufreten einer Retinopathie oder die Verschlechterung einer bereits vorhandenen gefährdet sind. Zumindest für das am längsten auf dem Markt befindliche Insulinanalog Lispro konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit diesem Insulin zu keiner gehäuften Re-

tinopathie im Vergleich zu Normalinsulin bei diesen besonders gefährdeten Patientinnen führte (278–281).

Verzögerungsinsuline sollten in der Lage sein, die Insulin-Basalsekretion zu imitieren. NPH-Insulin ist dafür aber nur bedingt geeignet, weil es ein eindeutiges Wirkungsmaximum mehrere Stunden nach der Injektion aufweist. Diese Eigenschaft ist für das Risiko nächtlicher Hypoglykämien verantwortlich. Die langwirkenden Analoginsuline Glargin und Detemir weisen ein flacheres Wirkprofil als NPH-Insulin auf. Das unter NPH-Insulin beobachtete Wirkmaximum tritt nicht auf oder ist deutlich weniger ausgeprägt. Dies lässt ein geringeres Risiko nächtlicher Hypoglykämien erwarten. NPH-Insulin besitzt eine relativ kurze Wirkungsdauer und muss ein- bis dreimal am Tag gespritzt werden. Die Analoga Insulin detemir und Insulin glargin wirken länger, sodass sie täglich nur ein- bis zweimal (Detemir) oder einmal (Glargin) injiziert werden müssen.

 Klinische Studien zum Typ-2-Diabetes belegen eine dem NPH-Insulin vergleichbare **blutzuckersenkende Wirkung (HbA_{1c})** von Insulin glargin und Insulin detemir (265;282–287).

 Kontrollierte klinische Studien zu relevanten **klinischen Endpunkten** liegen für langwirkende Analoginsuline nicht vor.

Zur Häufigkeit von **Hypoglykämien** finden sich Angaben in mehreren Studien, zusammengefasst in Metaanalysen und Reviews, in denen die langwirkenden Analoginsuline Glargin und Detemir mit NPH-Insulin verglichen werden (265;283–296). Weitgehend konsistent zeigen sich als Ergebnis in der Überzahl der Studien, Metaanalysen und Reviews weniger nächtliche Hypoglykämien mit den Insulinen Glargin oder Detemir als unter NPH-Insulin. Konsistente Unterschiede im Auftreten von schweren Hypoglykämien ließen sich anhand der vorliegenden Daten nicht sichern (292;297).

Es wird immer wieder über die Möglichkeit diskutiert, dass Insuline, de-

ren molekulare Strukturen von der des Humaninsulins abweichen, auch ein anderes Wirkungsspektrum besitzen als Humaninsulin. Es gibt aber keine Belege für besondere mitogene, kanzerogene oder teratogene Wirkungen und auch nicht für ein erhöhtes Retinopathierisiko bei der Therapie mit langwirkenden Insulinanaloga.

Langwirkende Insulinanaloga sollten nicht primär zur Routinebehandlung bei Typ-2-Diabetikern eingesetzt werden. Ihr Einsatz empfiehlt sich jedoch bei solchen Patienten, die der Hilfe bei der Insulinapplikation bedürfen, bei Patienten, die durch symptomatische Hypoglykämien beeinträchtigt sind und bei älteren oder pflegebedürftigen Patienten, die langwirkende Insulinanaloga wie Insulin glargin nur einmal anstatt zwei- oder dreimal am Tag NPH-Insulin injizieren müssten. Ein praktischer Vorteil in der Einstellung älterer Patienten besteht zudem darin, dass die langwirkenden Analoginsuline nicht resuspendiert werden müssen.

Mischinsuline sind Kombinationen von NPH-Insulin und Normalinsulin im Mischungsverhältnis von 90–50 % NPH zu 10–50 % Normalinsulin. Neuerdings werden anstelle von Normalinsulin auch die Insulinanaloga Lispro und Aspart mit NPH-Insulin gemischt. Ein Vorteil dieser Insuline ist gegenüber herkömmlichen Mischinsulinen nicht belegt. Mischinsuline werden fast ausschließlich bei der CT angewandt (siehe unten).

Therapieregime

In der Therapie können die konventionellen und verschiedenen Formen der intensivierten Insulintherapie unterschieden werden. Die bei Typ-1-Diabetes mellitus eingesetzte kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) mittels Insulinpumpe spielt bei Typ-2-Diabetes mellitus praktisch keine Rolle.

Vor Einleitung einer Insulintherapie müssen der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Blutglukoseselbstkontrolle praktiziert und dokumentiert werden. Die Insulintherapie ist heute durch Injektionshilfen wesentlich vereinfacht worden.

Konventionelle Insulintherapie (CT)

Die Insulintherapie des Diabetes mellitus Typ 2 kann bei älteren, schwer schulbaren Patienten als konventionelle Therapie (CT) begonnen werden. Darunter versteht man eine Behandlung mit Verzögerungs- bzw. Mischinsulinen, die ein- oder zweimal täglich gegeben werden. Diese Therapie erfordert ein- bis zweimal täglich eine Stoffwechsellagekontrolle. Der Arzt legt die Dosis und den Zeitpunkt der Insulinspritze sowie Zeit und Menge der Nahrung und den Tagesablauf fest. In der Regel werden zwei Drittel der Tagesdosis als Mischinsulin (z. B. 30 % Normal-, 70 % NPH-Insulin) morgens ca. 30 Minuten vor dem Frühstück und ein Drittel der Tagesdosis als NPH-Insulin vor dem Zubett-Gehen gespritzt. Die morgendliche Spritze erzwingt die Beachtung des Spritz-Ess-Abstandes und in der Regel eine Zwischenmahlzeit nach drei bis vier Stunden. Verschiedene Varianten der CT sind möglich. Aufgrund der fixen Insulindosis ermöglicht diese Therapie relativ wenig Flexibilität im Alltag (feste Nahrungsaufnahme, kontrollierte Bewegung). Auch konnte gezeigt werden, dass unter einer CT signifikant mehr Hypoglykämien auftreten als unter einer Kombinationstherapie von Glargin mit oralen Antidiabetika, sodass diese Kombinationstherapie (siehe unten) heute häufiger und die CT insgesamt seltener Anwendung finden.

Intensivierte Insulintherapie ICT

Bei der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) richtet sich die Insulingabe nach der aktuellen Stoffwechsellage, dem Tagesablauf und der Ernährung. Um den unter wechselnden Umständen schwankenden Insulinbedarf angemessen zu decken, müssen die aktuelle Stoffwechsellage, die geplante Ernährung und die Körperarbeit bekannt sein. Diese Therapie sollte im Interesse des Patienten möglichst gut trainiert werden. Sie setzt gut geschulte und motivierte Patienten voraus, die zur Kooperation und Übernahme von Eigenverantwortung bereit und fähig sind. **Die intensivierte Insulintherapie bietet die beste Chance für eine gute bis sehr gute Stoff-**

wechseleinstellung bei optimaler Freiheit der Lebensgestaltung, erfordert aber auf Seiten des Patienten einen Einsatz, den nicht alle erbringen können oder wollen.

Die ICT ist durch die getrennte Substitution des basalen und des mahlzeitabhängigen Insulinbedarfs gekennzeichnet (**Basis-Bolus-Konzept**). Dabei werden etwa 50 % des Insulinbedarfes als Basis gegeben (NPH-Insulin in zwei bis drei Einzeldosen oder Insulin detemir in ein bis zwei Einzeldosen oder Insulin glargin in Einzeldosis). Der Rest wird als Normalinsulin, oder als kurzwirksames Insulinanalogon in Einzeldosen zu den Mahlzeiten oder zur Korrektur von Hyperglykämien gegeben. Daraus ergibt sich, dass bis zur stabilen Stoffwechseleinstellung Blutglukoseselbstkontrollen mehrmals täglich, mindestens vor jeder Spritze durchgeführt werden müssen. In Ausnahmefällen kann auf das Basisinsulin auch verzichtet und allein mit Bolusgaben eine gute Einstellung erreicht werden.

Kombination von OAD und Insulin

Als Alternative zur Insulinmonotherapie ist bei OAD-Versagen die Kombination von OAD und Insulin möglich. Umfangreiche Erfahrungen liegen mit Sulfonylharnstoffen und Metformin vor. Wenn postprandiale Hyperglykämien das Problem darstellen, kann die morgendliche Gabe von OAD durch Insulin ersetzt werden, wobei sowohl die Gabe von Mischinsulinen als auch von Normalinsulin bzw. schnell wirkenden Insulinanaloga möglich ist (298). Bei Nüchtern-Hyperglykämie werden NPH-Insulin oder langwirkende Insulinanaloga zum Abendessen oder vor dem Schlafengehen empfohlen, wobei die OAD am Tage weiter eingenommen werden (288;299–304). Es zeigte sich, dass in der Hand des Erfahrenen mit allen erwähnten Kombinationen einschließlich der ICT eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung erreicht werden kann, ohne das Risiko für Hypoglykämien wesentlich zu erhöhen (299;305–308). Bei Vergleichsuntersuchungen (309–312) waren die HbA_{1c}-Senkung und die

Senkung postprandialer Blutglukosespitzen ähnlich. In Langzeituntersuchungen war die intensivierete Insulinmonotherapie nur vorübergehend überlegen (300).

Unterschiede zwischen Mono- und Kombinationstherapie bestehen darin, dass für gleiche Stoffwechselergebnisse bei der Kombinationsbehandlung weniger Insulin gebraucht wird bzw. dass bei gleicher Insulinmenge die Nüchternblutglukose und HbA_{1c}-Werte etwas günstiger liegen (299). Auch das Gewichtsverhalten war bei der Kombinationstherapie etwas günstiger (156;313). Bei ausreichender Dosierung ist Insulin fast immer wirksam. Eine Überlegenheit der primären Insulintherapie über die Primärtherapie mit OAD hinsichtlich der Stoffwechseleinstellung, des Verlaufs des Diabetes und der Sekundärkomplikationen ist nicht belegt.

Das Hauptrisiko sind Hypoglykämien, unerwünscht ist die Gewichtszunahme, die aber durch Kombination mit Metformin reduziert werden kann.

Bei unzureichender Wirksamkeit der Basistherapie und OAD ist Insulin im Rahmen einer Kombinationstherapie, unter Umständen auch einer intensivierten Insulinmonotherapie, unverzichtbar.

Zusammenfassend sollte der behandelnde Arzt auf die Therapie

zurückgreifen, die möglichst evidenzbasiert und nach seinem pathophysiologischen Verständnis richtig ist, mit der er Erfahrungen besitzt und die der Kooperationsbereitschaft des Patienten gerecht wird. Wenn die begründeten, individuellen Zielwerte des HbA_{1c} über ein bis zwei Quartale nicht erreicht werden, ist die Überweisung zu einer Spezialsprechstunde bzw. einem Diabeteszentrum indiziert.

Exenatid

Das Peptid Exenatid (Tabelle 12) wirkt aufgrund seiner analogen Struktur zum humanen GLP-1 (glucagone like peptide) blutzuckersenkend, indem es als Inkretinmimetikum wie dieses Synthese und Abgabe von Insulin stimuliert, die Ausschüttung von Glukagon hemmt und die Magenentleerung verzögert. Exenatid wird als Peptid s.c. injiziert und ist in Deutschland in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser OAD eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden kann.

↑↑ In drei über jeweils 30 Wochen dauernden plazebokontrollierten Studien bei Typ-2-Diabetikern senkte Exenatid zusätzlich zu Metfor-

min, Sulfonylharnstoffen bzw. deren Kombination signifikant Nüchternblutzucker, HbA_{1c} (-0,46 % bis -0,78 %) und Körpergewicht (2 kg) im Vergleich zu Plazebo (314–317). In zwei offenen Studien über 26 respektive 52 Wochen, in denen die Verbesserung der Stoffwechsellage von Typ-2-Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoffe) unzureichend eingestellt waren, geprüft werden sollte, fanden sich Hinweise auf eine vergleichbare HbA_{1c}-senkende Wirkung (Noninferiorität) zwischen Insulinen (Insulin glargin, Insulin aspart) und Exenatid innerhalb der präspezifizierten Grenzen, wobei eine niedrige Insulindosierung und das offene Studiendesign Fragen offen lassen (318–320). Auch in diesen Studien zeigte sich konsistent eine Gewichtsreduktion unter Exenatid.

Ergebnisse zu relevanten klinischen Endpunkten wie z. B. diabetesbedingten Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/Mortalität liegen für Exenatid nicht vor.

Unerwünschte Wirkungen und Warnhinweise

Bei etwa 50 % der mit Exenatid behandelten Patienten treten **Übelkeit**, zum Teil auch mit **Erbrechen**, auf, wobei bislang nicht gesichert ist, inwiefern

Tabelle 12: Parenterale Antidiabetika: Inkretinmimetika

Dosierung, wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (IA) und Kontraindikationen (KI)

Wirkstoff/-gruppe	Dosierung (µg)			Wirkdauer (Std.)
	Einzel-dosis	Einnahme-häufigkeit	Maximale Tagesdosis	
Inkretinmimetika				
Exenatid	5–10	2	20	4–6

UAW:

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Hypoglykämie bei Komedikation mit Sulfonylharnstoffen.

IA:

Vorsicht bei peroraler Gabe von Arzneistoffen mit enger therapeutischer Breite oder notwendiger rascher enteraler Resorption → Gabe eine Stunde vor Exenatid; Antikoagulation: engmaschige INR-Kontrolle erforderlich.

KI/Warnhinweise:

Keine Anwendung bei Diabetes mellitus Typ 1 oder bei Typ-2-Diabetikern, bei denen eine Insulintherapie wegen Betazellversagens erforderlich ist. Nicht empfohlen bei schwerer (GFR < 30 ml/Min.) und terminaler Nierenfunktionsstörung und (diabetischer) Gastroparese.

dies zum beobachteten Gewichtsverlust beiträgt (68). Bei Kombinationstherapie mit Sulfonlharnstoffen ist mit Auftreten von **Hypoglykämien** zu rechnen. Über ein vermehrtes Auftreten akuter **Pankreatitiden** im Zusammenhang mit der Gabe von Exenatid wurde berichtet (321). In klinischen Studien zeigte sich das Auftreten von **Antikörpern** gegen Exenatid ohne relevanten Einfluss auf Nebenwirkungen oder Stoffwechselkontrolle (HbA_{1c}). Bei **Antikoagulation** sollte eine engmaschige Kontrolle des INR-Wertes erfolgen.

Exenatid darf nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes oder bei Typ-2-Diabetikern, bei denen eine Insulintherapie wegen Betazellversagens erforderlich ist, angewendet werden.

Nicht empfohlen wird Exenatid bei schwerer ($GFR < 30\text{ml/Min.}$) und terminaler Nierenfunktionsstörung sowie (diabetischer) Gastroparese.

Zusammenfassung


Die antihyperglykämische und gewichtsreduzierende Wirkung von Exenatid ist gut belegt. Langzeitdaten zu Wirksamkeit (diabetische Komplikationen, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) und Sicherheit liegen nicht vor (322;323). Der Einsatz von Exenatid kann dann erwogen werden, wenn mit oralen Antidiabetika keine ausreichende Blutzuckersenkung erreicht werden kann und zudem eine starke, durch nichtmedikamentöse Maßnahmen nicht zu beeinflussende Adipositas (NICE: $BMI > 35,0\text{ kg/m}^2$) (68) oder

ein deutlicher Gewichtsanstieg unter Insulingabe die Behandlung erschweren.

III. Weitere Arzneistoffe/Präparate

Homöopathika, Mineralien und pflanzliche Wirkstoffe

Homöopathika oder andere „alternativmedizinische Mittel“ (z. B. Zimt, Zink) spielen in der Therapie des Diabetes mellitus keine Rolle, weil sie nicht wirksam sind.

 Vereinzelt klinische Untersuchungen (324) können aufgrund mangelhafter Dokumentation und Methodik nicht als Beleg der Wirksamkeit von Homöopathika angesehen werden.

A

ADA = American Diabetes Association
ADOPT = A Diabetes Outcome Progression Trial
ATP = Adenosintriphosphat

C

CI = Konfidenzintervall
COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CSII = subkutane Insulininfusion
CT = konventionelle Insulintherapie

D

DDG = Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DPP = Dipeptidyl-Peptidase

E

EMA = Europäische Arzneimittelbehörde (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)

F

FEV1 = Forced Expiratory Volume (Einsekundenausatemkapazität)

G

GADA = glutamatdecarboxylase-Antikörper
GFR = Glomeruläre Filtrationsrate
GIP = gastrales inhibitorisches Polypeptid
GLP = Glucagon-like Peptid

H

HbA_{1c} = Glykohämoglobin
HDL = High Density Lipoprotein
HDL-C = High Density Lipoprotein-Cholesterin

I

IA = Arzneimittelinteraktionen
ICA = Inselzellantikörper
ICT = intensivierete Insulintherapie
IDDM = insulinabhängiger Diabetes mellitus
IGT = Impaired Glucose Tolerance
IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IFG = Impaired Fasting Glucose

K

KI = Kontraindikationen

L

LDL = Low Density Lipoprotein
LDL-C = Low Density Lipoprotein-Cholesterin
LADA = latenter Autoimmundiabetes im Erwachsenenalter

M

MODY = Maturity onset diabetes of the young

N

NIDDM = nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus
NPH = Neutral-Protamin-Hagedorn
NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika
NüTG = Nüchtern-Triglyzeride
NYHA = Klassifikation der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association

O

OAD = orale Antidiabetika
oGTT = oraler Glukose-Toleranz-Test

P

PAI = Plasminogenaktivator-Inhibitor
PPAR-gamma = Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma
PROactive-Study = PROspective PioglitAzone Clinical Trial In Macrovascular Events Study

S

SH = Sulfonylharnstoffderivate

T

TG = Triglyzeride

U

UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)

V

VLDL = Very low density lipoprotein

- 1 Brückel J, Kerner W: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2006; 1 Suppl 2: 177-180.
- 2 Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: S5-S10.
- 3 Manuel DG, Schultz SE: Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes in Ontario, Canada, 1996-1997. *Diabetes Care* 2004; 27: 407-414.
- 4 Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
- 5 Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H et al.: An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 510-515.
- 6 Panzram G: Mortalität und Lebenserwartung des insulinabhängigen Typ II Diabetes. *Diabetes Dialog* 1991; 1: 1-4.
- 7 Marks HH, Krall LP: Onset, course, prognosis, and mortality in diabetes mellitus. In: Marble A, White P, Bradley RF, Krall LP (Hrsg.) Philadelphia: Lea & Febiger, 1971; 209-254.
- 8 Goodkin G: Mortality factors in diabetes. A 20 year mortality study. *J Occup Med* 1975; 17: 716-721.
- 9 Panzram G, Zabel-Langhennig R: Prognosis of diabetes mellitus in a geographically defined population. *Diabetologia* 1981; 20: 587-591.
- 10 Panzram G: Mortalität und Lebenserwartung der insulinabhängigen Typ II Diabetes. Wolter 1986 in Panzram G. *Diabetes Dialog* 1991; 1-4.
- 11 Schneider H, Jutzi E: Zur Diabetikerprognose in Nordostdeutschland. *Diabetes Dialog* 1991; 7-9.
- 12 American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29 Suppl 1: S43-S48.
- 13 Palitzsch KD, Nusser J, Arndt H: Die Prävalenz des Diabetes mellitus wird in Deutschland deutlich unterschätzt – eine bundesweite epidemiologische Studie auf der Basis einer HbA_{1c}-Analyse. *Diabetomobil-Studiengruppe. Diab Stoffw* 1999; 8: 189-200.
- 14 Hauner H, Köster I, Schubert I: Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104: A 2799-2805.
- 15 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Tabakabhängigkeit. 1. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)*, Mai 2001; Band 28, Sonderheft.
- 16 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit. 1. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)*, Januar 2004; Band 31, Sonderheft.
- 17 American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: S5-S10.
- 18 A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med* 1999; 716-730.
- 19 Kerner W, Fuchs C, Redaelli M et al.: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG*. Bochum: Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2001.
- 20 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
- 21 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
- 22 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al.: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
- 23 American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes - 2006. *Diabetes Care* 2006; 29 Suppl 1: S4-S42.
- 24 Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M et al.: Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673-1679.
- 25 Tuomilehto J, Wareham N: Glucose lowering and diabetes prevention: are they the same? *Lancet* 2006; 368: 1218-1219.
- 26 American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2007. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 1: S4-S41.
- 27 Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC et al.: Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551-1562.
- 28 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al.: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077.
- 29 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al.: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486-494.
- 30 Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP et al.: Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 4: CD005061.
- 31 Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al.: Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-1105.
- 32 Avendano M, Mackenbach JP: Blood glucose levels: facing a global crisis. *Lancet* 2006; 368: 1631-1632.
- 33 American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: S15-S35.
- 34 Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M et al.: Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-2693.
- 35 Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD et al.: Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-752.
- 36 Adams TD, Gress RE, Smith SC et al.: Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357: 753-761.
- 37 Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J et al.: Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 316-323.
- 38 Janka HU, Balletshofer B, Becker A: Das metabolische Syndrom als potenter Risikofaktor für frühzeitigen Tod bei Typ 2 Diabetikern. Die Schwabinger Studie II – Untersuchungen nach 9 Jahren. *Diab Stoffw* 1992; 1: 2-7.
- 39 Laakso M, Kuusisto J: Epidemiological evidence for the association of hyperglycaemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996; 28: 415-418.
- 40 Uusitupa M, Siitonen O, Aro A, Pyorala K: Prevalence of coronary heart disease, left ventricular failure and hypertension in middle-aged, newly diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabetologia* 1985; 28: 22-27.
- 41 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. 2. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)*, Juli 1999; Band 26, Sonderheft.
- 42 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. 2. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)*, April 2004; Band 31, Sonderheft.
- 43 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Infarkts. 1. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)*, Juli 1999; Band 26, Sonderheft.
- 44 Herpetz S, Paust R: Herpetz S, Paust R (Hrsg.): *Psychosoziale Aspekte in Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus*. Lengerich, Berlin: Pbst Science Publications, 1999.
- 45 Gries FA, Bruns W, Grünekle D et al.: Therapieziele und Behandlungsstrategien beim Diabetes mellitus. In: Scherbaum, W.A.; Landgraf, R.: *Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)*. *Diab Stoffw* 2002; 11: 3-4.
- 46 Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.

- 47** Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S: The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-240.
- 48** Khaw KT, Wareham N, Bingham S et al.: Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413-420.
- 49** Selvin E, Coresh J, Shahar E et al.: Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 821-826.
- 50** Selvin E, Coresh J, Golden SH et al.: Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1910-1916.
- 51** Selvin E, Wattanakit K, Steffes MW et al.: HbA_{1c} and peripheral arterial disease in diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2006; 29: 877-882.
- 52** de Vegt F., Dekker JM, Ruhe HG et al.: Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42: 926-931.
- 53** Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al.: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-431.
- 54** 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). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998; 352: 837-853.
- 55** Woolf SH, Davidson MB, Greenfield S et al.: The benefits and risks of controlling blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *American Academy of Family Physicians, Order #985. Leawood: AAFP Policy Action April 1999; reaffirmed August 2005.*
- 56** Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117.
- 57** ADVANCE Collaborative Group: Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
- 58** Lasker RD: The diabetes control and complications trial. Implications for policy and practice. *N Engl J Med* 1993; 329: 1035-1036.
- 59** 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). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998; 352: 854-865.
- 60** Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
- 61** Dluhy RG, McMahon GT: Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2630-2633.
- 62** Gaede P, Vedel P, Larsen N et al.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
- 63** Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M: The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-2304.
- 64** Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H et al.: Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-3072.
- 65** Qaseem A, Vijan S, Snow V et al.: Glycemic control and type 2 diabetes mellitus: the optimal hemoglobin A1c targets. A guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 147: 417-422.
- 66** Ryden L, Standl E, Bartnik M et al.: Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
- 67** Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: 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* 2006; 49: 1711-1721.
- 68** National Institute for Health and Clinical Excellence: Type 2 Diabetes (update): National clinical guideline for the management in primary and secondary care. Published by the Royal College of Physicians. Full guideline DRAFT: September 2007.
- 69** New Zealand Guidelines Group: Management of type 2 diabetes: <http://www.nzgg.org.nz>. Evidence based best practice guideline, Stand: Dezember 2003. zuletzt geprüft: 25. November 2008.
- 70** Matthaes S, Bierwirth R, Fritsche A et al.: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der DDG: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Dm_Typ2_Update_2008.pdf. Update vom 13. Oktober 2008. Zuletzt geprüft: 25. November 2008.
- 71** American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl. 1): S5-S11.
- 72** Hader C, Beischer WBA, Dreyer M et al.: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. *Diabetes und Stoffwechsel* 2004; 13: 31-56.
- 73** Ceriello A: Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54: 1-7.
- 74** Gerich JE: Postprandial hyperglycemia and cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2006; 12 Suppl 1: 47-51.
- 75** Home P: Contributions of basal and postprandial hyperglycaemia to micro- and macrovascular complications in people with type 2 diabetes¹. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 989-998.
- 76** Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA et al.: Postprandial glucose regulation: new data and new implications. *Clin Ther* 2005; 27 Suppl B: S42-S56.
- 77** Ceriello A: The emerging role of postprandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998; 15: 188-193.
- 78** Tominaga M, Eguchi H, Manaka H et al.: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-924.
- 79** Haller H: Postprandial glucose and vascular disease. *Diabet Med* 1997; 14 Suppl 3: S50-S56.
- 80** Pyorala K: Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979; 2: 131-141.
- 81** Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T: The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabet Med* 1997; 14 Suppl 3: S6-S11.
- 82** Gerstein HC: Glucose: a continuous risk factor for cardiovascular disease. *Diabet Med* 1997; 14 Suppl 3: S25-S31.
- 83** Shaw JE, Hodge AM, de Court et al.: Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999; 42: 1050-1054.
- 84** Landgraf R: Approaches to the management of postprandial hyperglycaemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107 Suppl 4: S128-S132.
- 85** Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K: Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. *Diabetes* 1987; 36: 689-692.
- 86** American Diabetes Association: Postprandial blood glucose. *American Diabetes Association. Diabetes Care* 2001; 24: 775-778.
- 87** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. 3. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen). Sonderheft. Veröffentlichung voraussichtlich 2009.*

- 88** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der kardiovaskulären Risikoprävention. 1. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen). Sonderheft. Veröffentlichung voraussichtlich 2009.
- 89** Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al.: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-419.
- 90** Turner RC, Millns H, Neil HA et al.: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823-828.
- 91** UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
- 92** Klein R, Klein BE, Moss SE et al.: Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med* 1989; 149: 2427-2432.
- 93** Biesenbach G, Grafinger P, Janko O, Zazgornik J: Influence of cigarette-smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Clin Nephrol* 1997; 48: 146-150.
- 94** Chase HP, Garg SK, Marshall G et al.: Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA* 1991; 265: 614-617.
- 95** Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A et al.: Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 1932-1938.
- 96** Muhlhauser I, Bender R, Bott U et al.: Cigarette smoking and progression of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabet Med* 1996; 13: 536-543.
- 97** Toeller M: Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel* 2005; 14: 75-94.
- 98** Faronato PP, Maioli M, Tonolo G et al.: Clustering of albumin excretion rate abnormalities in Caucasian patients with NIDDM. The Italian NIDDM Nephropathy Study Group. *Diabetologia* 1997; 40: 816-823.
- 99** Roglic G, Colhoun HM, Stevens LK et al.: Parental history of hypertension and parental history of diabetes and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 1998; 15: 418-426.
- 100** Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J: Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1161-1165.
- 101** Sinclair SH, Malamut R, Delvecchio C, Li W: Diabetic retinopathy: treating systemic conditions aggressively can save sight. *Cleve Clin J Med* 2005; 72: 447-454.
- 102** Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH: The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care* 1995; 18: 785-792.
- 103** Calver A, Collier J, Vallance P: Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1992; 90: 2548-2554.
- 104** Craven PA, Caines MA, DeRubertis FR: Sequential alterations in glomerular prostaglandin and thromboxane synthesis in diabetic rats: relationship to the hyperfiltration of early diabetes. *Metabolism* 1987; 36: 95-103.
- 105** Hill MA, Meininger GA: Impaired arteriolar myogenic reactivity in early experimental diabetes. *Diabetes* 1993; 42: 1226-1232.
- 106** Smits P, Kapma JA, Jacobs MC et al.: Endothelium-dependent vascular relaxation in patients with type I diabetes. *Diabetes* 1993; 42: 148-153.
- 107** Tesfaye S, Malik R, Ward JD: Vascular factors in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1994; 37: 847-854.
- 108** Williamson JR, Chang K, Frangos M et al.: Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes* 1993; 42: 801-813.
- 109** Zatz R, Brenner BM: Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodynamic view. *Am J Med* 1986; 80: 443-453.
- 110** Laakso M: Epidemiology of diabetic dyslipidaemia. *Diabetes Rev* 1995; 3: 40-42.
- 111** Lahdenperä S, Syvanne M, Kahri J, Taskinen MR: Regulation of low-density lipoprotein particle size distribution in NIDDM and coronary disease: importance of serum triglycerides. *Diabetologia* 1996; 39: 453-461.
- 112** Stern MP, Haffner SM: Dyslipidemia in type II diabetes. Implications for therapeutic intervention. *Diabetes Care* 1991; 14: 1144-1159.
- 113** Taskinen MR, Smith U: Lipid disorders in NIDDM: implications for treatment. *J Intern Med* 1998; 244: 361-370.
- 114** American Diabetes Association: Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl 1: S61-S62.
- 115** Carter AM, Grant PJ: Vascular homeostasis, adhesion molecules, and macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997; 14: 423-432.
- 116** Chan P, Pan WH: Coagulation activation in type 2 diabetes mellitus: the higher coronary risk of female diabetic patients. *Diabet Med* 1995; 12: 504-507.
- 117** Colwell JA: Vascular thrombosis in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1993; 42: 8-11.
- 118** Gries FA, Peterson Braun M, Tschöpe D, van de Loo J: Haemostasis and diabetic angiopathy. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1993.
- 119** Janka HU: Thrombozytenfunktion bei diabetischer Angiopathie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1983.
- 120** Tschöpe D, Rösen P: Gerinnungsstörungen bei metabolischem Syndrom und Typ 2 Diabetes. In: Mehnerth H (Hrsg.): Herz, Gefäße und Diabetes. München: Medicon Verlag, 1997; 117-132.
- 121** Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al.: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
- 122** Gray A, Raikou M, McGuire A et al.: Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 2000; 320: 1373-1378.
- 123** Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G et al.: Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin (Review – commented). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 2: CD005060.
- 124** Martin S, Schneider B, Heinemann L et al.: Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006; 49: 271-278.
- 125** Sarol JN, Jr., Nicodemus NA, Jr., Tan KM, Grava MB: Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004). *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 173-184.
- 126** Kolb H, Martin S, Karter AJ: Comment on: Davidson MB (2007) The dilemma of self-monitoring of blood glucose. *Diabetologia* 50:497-499. *Diabetologia* 2007; 50: 1565-1566.
- 127** Farmer A, Wade A, Goyder E et al.: Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 132-136.
- 128** Coster S, Gulliford MC, Seed PT et al.: Self-monitoring in Type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 2000; 17: 755-761.
- 129** O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE: Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 1174-1177.
- 130** Davis WA, Bruce DG, Davis TM: Is self-monitoring of blood glucose appropriate for all type 2 diabetic patients? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1764-1770.
- 131** Standl E, Fuchs C, Parandeh-Shab F: Management der Hypertonie bei Patienten mit Diabetes mellitus. In: Scherbaum WA, Lauterbach K, Renner R (Hrsg.): Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG.: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2002.

- 132** Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.: Evidenzbasierte Leitlinie: Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsbedingter Krankheiten, 5. Hauner H. und Schulze M.: Fettkonsum und Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus, Bonn, November 2006: <http://www.dge.de/pdf/ws/ll-fett/05-Diabetes-mellitus-Typ-DGE-Leitlinie-Fett-11-2006.pdf>. Zuletzt geprüft: 25. November 2008.
- 133** Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281: 2005-2012.
- 134** Bolen S, Feldman L, Vassy J et al.: Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007; 147: 386-399.
- 135** Holman RR, Cull CA, Turner RC: A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999; 22: 960-964.
- 136** Bundesärztekammer, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutsche Diabetes Gesellschaft et al.: Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2. Nationales Programm für die Versorgungs-Leitlinien bei der Bundesärztekammer, 2002.
- 137** Dunn CJ, Peters DH: Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995; 49: 721-749.
- 138** Grant PJ: The effects of metformin on cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11 Suppl 1: S43-S50.
- 139** Fanghanel G, Sanchez-Reyes L, Trujillo C et al.: Metformin's effects on glucose and lipid metabolism in patients with secondary failure to sulfonylureas. *Diabetes Care* 1996; 19: 1185-1189.
- 140** Riccio A, Del PS, Vigili de KS, Tiengo A: Glucose and lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes. Effect of metformin. *Diabetes Metab* 1991; 17: 180-184.
- 141** Wu MS, Johnston P, Sheu WH et al.: Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990; 13: 1-8.
- 142** Campbell IW, Howlett HC: Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11 Suppl 1: S57-S62.
- 143** Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO et al.: Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994; 17: 1100-1109.
- 144** U.K. Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 87-92.
- 145** DeFronzo RA, Goodman AM: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multi-center Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-549.
- 146** Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A et al.: Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 2: CD002966.
- 147** Donnelly LA, Doney AS, Hattersley AT et al.: The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulphonylureas in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 128-133.
- 148** Ong CR, Molyneaux LM, Constantino MI et al.: Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2361-2364.
- 149** Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD: Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006; 49: 930-936.
- 150** Fisman EZ, Tenenbaum A, Boyko V et al.: Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: time-related increased mortality on combined glyburide/metformin therapy over a 7.7-year follow-up. *Clin Cardiol* 2001; 24: 151-158.
- 151** Olsson J, Lindberg G, Gottsater M et al.: Increased mortality in Type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia* 2000; 43: 558-560.
- 152** Gulliford M, Latinovic R: Mortality in type 2 diabetic subjects prescribed metformin and sulphonylurea drugs in combination: cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 239-245.
- 153** Kahler KH, Rajan M, Rhoads GG et al.: Impact of oral antihyperglycemic therapy on all-cause mortality among patients with diabetes in the Veterans Health Administration. *Diabetes Care* 2007; 30: 1689-1693.
- 154** Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA et al.: Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345-2351.
- 155** Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR: Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 497-502.
- 156** Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE et al.: Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 4: CD003418.
- 157** Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 2: CD002967.
- 158** Groop L, Neugebauer G: Clinical pharmacology of sulfonylureas. In: Kuhlmann J, Puls W (Hrsg.): Oral antidiabetics. Handbook of experimental pharmacology. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1996; 199-259.
- 159** Turner R, Cull C, Holman R: United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 124: 136-145.
- 160** Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al.: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-2443.
- 161** Fuhlerdorff J, Rorsman P, Kofod H et al.: Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998; 47: 345-351.
- 162** Owens DR, Luzio SD, Ismail I, Bayer T: Increased prandial insulin secretion after administration of a single preprandial oral dose of repaglinide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 518-523.
- 163** Whitelaw DC, Clark PM, Smith JM, Natrass M: Effects of the new oral hypoglycaemic agent nateglinide on insulin secretion in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 225-229.
- 164** Owens DR: Repaglinide - prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1998; 15 Suppl 4: S28-S36.
- 165** Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C: Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000; 23: 202-207.
- 166** Keilson L, Mather S, Walter YH et al.: Synergistic effects of nateglinide and meal administration on insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1081-1086.
- 167** Moses R, Slobodniuk R, Boyages S et al.: Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 119-124.
- 168** Hirschberg Y, Karara AH, Pietri AO, McLeod JF: Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin. *Diabetes Care* 2000; 23: 349-353.
- 169** Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M et al.: Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1660-1665.
- 170** Massi-Benedetti M, Damsbo P: Pharmacology and clinical experience with repaglinide. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 885-898.
- 171** Kalbag JB, Walter YH, Nedelman JR, McLeod JF: Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers: comparison with repaglinide and placebo. *Diabetes Care* 2001; 24: 73-77.

- 172** Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD et al.: Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1265-1270.
- 173** Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP et al.: A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1897-1903.
- 174** Wolffenbuttel BH, Landgraf R: A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 463-467.
- 175** Landgraf R, Bilo HJG: Repaglinide vs glibenclamide: a 14-week efficacy and safety comparison. *Diabetologia* 1997; 40: A 321.
- 176** Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H: Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 155-166.
- 177** McLeod JF: Clinical pharmacokinetics of nateglinide: a rapidly-absorbed, short-acting insulinotropic agent. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 97-120.
- 178** Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK et al.: Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. The Troglitazone Study Group. *Diabetes* 1997; 46: 433-439.
- 179** Day C: Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1999; 16: 179-192.
- 180** Grossmann SL, Lessem J: Mechanism and clinical effects of thiazolidinediones. *Expert Opin Investig Drugs* 1997; 6: 1025-1040.
- 181** Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A: Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1695-1702.
- 182** Hanefeld M, Göke B: Combining pioglitazone with sulfonylurea or metformin in the management of type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: S256-S266.
- 183** Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.
- 184** Isley WL: Pioglitazone did not reduce a composite endpoint of macrovascular complications and increased risk for heart failure in type 2 diabetes with macrovascular disease. *ACP J Club* 2006; 144: 34.
- 185** Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E et al.: The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 1647-1653.
- 186** Freemantle N: How well does the evidence on pioglitazone back up researchers' claims for a reduction in macrovascular events? *BMJ* 2005; 331: 836-838.
- 187** Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K et al.: Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 3: CD006063.
- 188** Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B et al.: The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1772-1780.
- 189** Rosen CJ: The rosiglitazone story-lessons from an FDA Advisory Committee meeting. *N Engl J Med* 2007; 357: 844-846.
- 190** Nathan DM: Thiazolidinediones for Initial Treatment of Type 2 Diabetes? *N Engl J Med* 2006; 355: 2477-2480.
- 191** Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R: A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2097-2104.
- 192** Nesto RW, Bell D, Bonow RO et al.: Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27: 256-263.
- 193** Thomas ML, Lloyd SJ: Pulmonary edema associated with rosiglitazone and troglitazone. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 123-124.
- 194** Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al.: Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes – An Interim Analysis. *N Engl J Med* 2007; 357: 28-38.
- 195** Singh S, Loke YK, Furberg CD: Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care* 2007; 30: 2148-2153.
- 196** Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471.
- 197** Psaty BM, Furberg CD: The Record on Rosiglitazone and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2007; 357: 67-69.
- 198** Singh S, Loke YK, Furberg CD: Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 1189-1195.
- 199** Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE et al.: Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007; 298: 2634-2643.
- 200** Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE: Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180-1188.
- 201** Grey A, Bolland M, Gamble G et al.: The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1305-1310.
- 202** Takeda Pharma GmbH: Wichtige Sicherheitsinformation zu Frakturen unter Pioglitazon-Einnahme: <http://www.akdae.de/20/40/Archiv/2007/54-20070402.pdf>. Rote-Hand-Brief vom 28. März 2007. Zuletzt geprüft: 12. Dezember 2008.
- 203** Wolfe SM, Lurie P, Barbehenn E: Citizen's petition to immediately require class labeling for the diabetes drugs troglitazone (Rezulin), rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos): <http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=6715>. HRG Publication #1514, March 7, 2000. Zuletzt geprüft: 25. November 2008.
- 204** Forman LM, Simmons DA, Diamond RH: Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med* 2000; 132: 118-121.
- 205** Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, Mittal M: Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. A case report. *Ann Intern Med* 2000; 132: 121-124.
- 206** Freid J, Everitt D, Boscia J: Rosiglitazone and hepatic failure. *Ann Intern Med* 2000; 132: 164.
- 207** Maeda K: Hepatocellular injury in a patient receiving pioglitazone. *Ann Intern Med* 2001; 135: 306.
- 208** May LD, Lefkowitz JH, Kram MT, Rubin DE: Mixed hepatocellular-cholestatic liver injury after pioglitazone therapy. *Ann Intern Med* 2002; 136: 449-452.
- 209** Chase MP, Yarze JC: Pioglitazone-associated fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 502-503.
- 210** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „UAW-News – International“: Tödliches Leberversagen unter Pioglitazon. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: A 880.
- 211** Hoefl S, Vogel A, Kellerer M: Multiorganversagen mit Lactatazidose unter Metformin und Glitazontherapie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006; 1: 151-154.
- 212** Lebovitz H: alpha-Glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev* 1998; 6: 132-145.
- 213** Mertes G: Efficacy and safety of acarbose in the treatment of type 2 diabetes: data from a 2-year surveillance study. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40: 63-70.
- 214** Braun D, Schönherr U, Mitzkat H-J: Efficacy of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: A double-blind study conducted in general practice. *Endocrin Metabol* 1996; 3: 275-280.
- 215** Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA et al.: The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 928-935.
- 216** Coniff RF, Shapiro JA, Robbins D et al.: Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. A placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care* 1995; 18: 817-824.

- 217** Hanefeld M, Fischer S, Schulze J et al.: Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. *Diabetes Care* 1991; 14: 732-737.
- 218** Hoffmann J, Spengler M: Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen Study. *Diabetes Care* 1994; 17: 561-566.
- 219** Hoffmann J, Spengler M: Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study. *Am J Med* 1997; 103: 483-490.
- 220** Hotta N, Kakuta H, Sano T et al.: Long-term effect of acarbose on glycaemic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a placebo-controlled double-blind study. *Diabet Med* 1993; 10: 134-138.
- 221** Santeusano F, Ventura MM, Contadini S: Efficacy and safety of two different dosages of acarbose in non-insulin dependent diabetic patients treated by diet alone. *Diabetes nutr metab* 2005; 6: 147-154.
- 222** Hanefeld M, Gagatay M, Petrowski T et al.: Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 10-16.
- 223** Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP et al.: Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 2: CD003639.
- 224** Lebovitz HE: Oral therapies for diabetic hyperglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 909-933.
- 225** Alpha-Glukosidase-Hemmer. Nutzen in der Diabetestherapie sowie in der Prävention von Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulärer Ereignisse? *Arzneimittelbrief* 2003; 37: 81-84.
- 226** Clinical Guideline Taskforce: Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
- 227** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Hinweise auf Störungen der Leberfunktion unter Acarbose-Anwendung. *Dt Ärztebl* 1992; 89: A 1649.
- 228** Johnston PS, Coniff RF, Hoogwerf BJ et al.: Effects of the carbohydrase inhibitor miglitol in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 20-29.
- 229** Johnston PS, Lebovitz HE, Coniff RF et al.: Advantages of alpha-glucosidase inhibition as monotherapy in elderly type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1515-1522.
- 230** Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S: Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 132-138.
- 231** Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D: Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycaemic control in subjects with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2006; 38: 423-428.
- 232** Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK et al.: Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2632-2637.
- 233** Raz I, Hanefeld M, Xu L et al.: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 2564-2571.
- 234** Amori RE, Lau J, Pittas AG: Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194-206.
- 235** Ahren B, Gomis R, Standl E et al.: Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2874-2880.
- 236** Bosi E, Camisasca RP, Collober C et al.: Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30: 890-895.
- 237** Garber AJ, Schweizer A, Baron MA et al.: Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 166-174.
- 238** Rosenstock J, Baron MA, Camisasca RP et al.: Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 175-185.
- 239** Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D et al.: Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148-1155.
- 240** Rosenstock J, Baron MA, Dejager S et al.: Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 217-223.
- 241** Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S: Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naive patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 955-61.
- 242** Nauck MA, Meininger G, Sheng D et al.: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-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.
- 243** EMEA: EPAR Sitagliptin (Januvia®) - Scientific discussion: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/januvia/H-722-en6.pdf>. EMEA 2007. Zuletzt geprüft: 25. November 2008.
- 244** Charbonnel B, Karasik A, Liu J et al.: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006; 29: 2638-2643.
- 245** Hennes S, Keam SJ: Vildagliptin. *Drugs* 2006; 66: 1989-2001.
- 246** EMEA: EPAR Vildagliptin (Galvus®) - Scientific discussion (04.10.2007): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-en6.pdf>. EMEA 2007. Zuletzt geprüft: 25. November 2008.
- 247** Nathan DM: Finding new treatments for diabetes – how many, how fast... how good? *N Engl J Med* 2007; 356: 437-440.
- 248** Hayward RA, Manning WG, Kaplan SH et al.: Starting insulin therapy in patients with type 2 diabetes: effectiveness, complications, and resource utilization. *JAMA* 1997; 278: 1663-1669.
- 249** Williams G: Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994; 343: 95-100.
- 250** Andrews WJ, Vasquez B, Nagulesparan M et al.: Insulin therapy in obese, non-insulin-dependent diabetes induces improvements in insulin action and secretion that are maintained for two weeks after insulin withdrawal. *Diabetes* 1984; 33: 634-642.
- 251** Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J et al.: The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 222-234.
- 252** Taskinen MR, Kuusi T, Helve E et al.: Insulin therapy induces antiatherogenic changes of serum lipoproteins in noninsulin-dependent diabetes. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 168-177.
- 253** Lindstrom T, Arnqvist HJ, Olsson AG: Effect of different insulin regimens on plasma lipoprotein and apolipoprotein concentrations in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1990; 81: 137-144.
- 254** United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Ann Intern Med* 1998; 128: 165-175.
- 255** Yki-Jarvinen H, Nikkila K, Rygysy L et al.: Comparison of bed-time insulin regimens in NIDDM: Metformin prevents insulin-induced weight gain. *Diabetologia* 1996; 39: 115.
- 256** Pfeiffer EF, Schöffling K, Steigerwald H et al.: [Problem of secondary failure in the oral treatment of diabetes mellitus]. *Dtsch Med Wochenschr* 1957; 82: 1528-1531.
- 257** Shen SW, Bressler R: Clinical pharmacology of oral antidiabetic agents (second of two parts). *N Engl J Med* 1977; 296: 787-793.

- 258** Thoele H, Ratzmann KP: [The incidence of the secondary failure of sulfonylurea therapy. Epidemiological research]. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114: 580-583.
- 259** Haupt E: *Blutzuckersenkende Sulfonamide*. Weinheim: Verlag Chemie, 1977.
- 260** Bruns W, Melchert J, Fischer S: Präprandiale komplementäre Insulintherapie bei Übergewichtigen Typ 2 Diabetikern mit Normalinsulin oder schnell wirkendem Insulinanalogon (Lispro-Insulin?). *Diab Stoffw* 2000; 9: 219-225.
- 261** Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D: Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986; 35: 237-241.
- 262** Niskanen L, Karjalainen J, Sarlund H et al.: Five-year follow-up of islet cell antibodies in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991; 34: 402-408.
- 263** Sarlund H, Siitonen O, Laakso M, Pyorala K: Repeatability of C-peptide response in glucagon stimulation test. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 114: 515-518.
- 264** Hother-Nielsen O, Faber O, Sorensen NS, Beck-Nielsen H: Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin-requiring based on clinical and biochemical variables. *Diabetes Care* 1988; 11: 531-537.
- 265** Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J: The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080-3086.
- 266** Davey P, Grainger D, MacMillan J et al.: Clinical outcomes with insulin lispro compared with human regular insulin: a meta-analysis. *Clin Ther* 1997; 19: 656-674.
- 267** Plank J, Siebenhofer A, Berghold A et al.: Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1337-1344.
- 268** Siebenhofer A, Plank J, Berghold A et al.: Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 2: CD003287.
- 269** Shukle VK, Otten N: *Insulin lispro: a critical evaluation*. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), Technology Report, Issue 5. Februar 1999.
- 270** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): *Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Abschlussbericht)*. Auftrag A05-04. Version 1.0. Stand: 15. Dezember 2005.
- 271** Anderson JH, Jr., Brunelle RL, Keohane P et al.: Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1249-1255.
- 272** Heinemann L: Hypoglycemia and insulin analogues: is there a reduction in the incidence? *J Diabetes Complications* 1999; 13: 105-114.
- 273** EMEA: *EPAR insulin lispro (Humalog®) – Scientific discussion*: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Humalog/060195en6.pdf>. EMEA 2005. Zuletzt geprüft: 25. November 2008.
- 274** Lilly Deutschland GmbH: *Fachinformation "Humalog®"*. Stand: Oktober 2003.
- 275** Kendall DM: Review: insulin monotherapy and insulin combined with oral hypoglycemic agents provide similar glycemic control. *ACP J Club* 2005; 142: 62-63.
- 276** EMEA: *EPAR insulin glusilin (Apidra®) – Scientific discussion*: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/apidra/121804en6.pdf>. EMEA 2005. Zuletzt geprüft: 25. November 2008.
- 277** Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A et al.: Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49: 999-1005.
- 278** Garg SK, Frias JP, Anil S et al.: Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes: glycemic control and maternal and fetal outcomes. *Endocr Pract* 2003; 9: 187-193.
- 279** Loukovaara S, Immonen I, Teramo KA, Kaaja R: Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 2003; 26: 1193-1198.
- 280** Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE et al.: Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med* 2005; 22: 803-807.
- 281** Masson EA, Patmore JE, Brash PD et al.: Pregnancy outcome in Type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro (Humalog). *Diabet Med* 2003; 20: 46-50.
- 282** EMEA: *Lantus. Internationaler Freiname (INN): Insulin glargin*. Scientific discussion. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Ausschuss für Arzneispezialitäten. 2000; CPMP/615/00: 1-17.
- 283** National Institute for Health and Clinical Excellence: *Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes – insulin glargine*. Technology Appraisal No. 53. Review: November 2005.
- 284** Haak T, Tiengo A, Draeger E et al.: Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 56-64.
- 285** Raslova K, Bogoev M, Raz I et al.: Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66: 193-201.
- 286** EMEA: *Scientific diskussion: Insulin detemir*: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/levemir/093604en6.pdf>. EMEA 2004. Zuletzt geprüft: 25. November 2008.
- 287** Hermansen K, Davies M, Derezinski T et al.: A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1269-1274.
- 288** Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M: Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *HOE 901/3002 Study Group*. *Diabetes Care* 2000; 23: 1130-1136.
- 289** Massi-Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M: A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2003; 35: 189-196.
- 290** Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr. et al.: Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001; 24: 631-636.
- 291** Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA): *Insulin glargine for type 2 diabetes*: http://www.cadth.ca/media/pdf/284_insulinglargine_cetap_e.pdf. Issues in Emerging Health Technologies, Issue 59: August 2004. Zuletzt geprüft: 25. November 2008.
- 292** Horvath K, Jettler K, Berghold A et al.: Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 2: CD005613.
- 293** Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU: Glimperide combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 952-959.
- 294** Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H et al.: Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29: 1607-1619.
- 295** Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M et al.: Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 950-955.
- 296** Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikainen M et al.: Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006; 49: 442-451.
- 297** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg.): *Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)*. Auftrag A05-03, Version 1.0. Stand: 18. März 2008.

- 298** Landstedt-Hallin L, Adamson U, Arner P et al.: Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* 1995; 18: 1183-1186.
- 299** Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockram CS: Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 307-314.
- 300** Clauson P, Karlander S, Steen L, Efendic S: Daytime glibenclamide and bedtime NPH insulin compared to intensive insulin treatment in secondary sulphonylurea failure: a 1-year follow-up. *Diabet Med* 1996; 13: 471-477.
- 301** Miller JL, Salman K, Shulman LH, Rose LI: Bedtime insulin added to daytime sulfonylureas improves glycemic control in uncontrolled type II diabetes. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 380-384.
- 302** Riddle MC, Hart JS, Bouma DJ et al.: Efficacy of bedtime NPH insulin with daytime sulfonylurea for subpopulation of type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 1989; 12: 623-629.
- 303** Riddle MC: Evening insulin strategy. *Diabetes Care* 1990; 13: 676-686.
- 304** Taskinen MR, Sane T, Helve E et al.: Bedtime insulin for suppression of overnight free-fatty acid, blood glucose, and glucose production in NIDDM. *Diabetes* 1989; 38: 580-588.
- 305** Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E et al.: Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 327: 1426-1433.
- 306** Groop LC, Widen E, Ekstrand A et al.: Morning or bedtime NPH insulin combined with sulfonylurea in treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 831-834.
- 307** Soneru IL, Agrawal L, Murphy JC et al.: Comparison of morning or bedtime insulin with and without glyburide in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* 1993; 16: 896-901.
- 308** Puhakainen I, Taskinen MR, Yki-Jarvinen H: Comparison of acute daytime and nocturnal insulinization on diurnal glucose homeostasis in NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 805-809.
- 309** Abraira C, Colwell JA, Nuttall FQ et al.: Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 1113-1123.
- 310** Bailey TS, Mezitis NH: Combination therapy with insulin and sulfonylureas for type II diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13: 687-695.
- 311** Lebovitz HE, Pasmantier R: Combination insulin-sulfonylurea therapy. *Diabetes Care* 1990; 13: 667-675.
- 312** Lotz N, Bachmann W: Kombinationstherapie. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH (Hrsg.): *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1999; 212-218.
- 313** Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Kauppila M et al.: Effect of obesity on the response to insulin therapy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4037-4043.
- 314** Buse JB, Henry RR, Han J et al.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628-2635.
- 315** DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092-1100.
- 316** Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083-1091.
- 317** Riddle MC, Henry RR, Poon TH et al.: Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 483-491.
- 318** Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al.: Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559-569.
- 319** Nauck MA, Duran S, Kim D et al.: A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50: 259-267.
- 320** EMEA: EPAR Exenatide (Byetta®) – Scientific discussion: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-en6.pdf>. EMEA 2006. Zuletzt geprüft: 25. November 2008.
- 321** FDA: FDA ALERT 10/2007: Exenatide (marketed as Byetta) Information: <http://www.fda.gov/Cder/drug/infopage/exenatide/default.htm>. Zuletzt geprüft: 25. November 2008.
- 322** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. IQWiG-Berichte - Jahr: 2007 Nr. 24. Stand: 20. August 2007.
- 323** Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Exenatide (Byetta®). *Dtsch Arztebl* 2007; 104: Wirkstoff aktuell 06/2007.
- 324** Skalioudas S, Hatzikostas H, Lamropoulou N et al.: Comparative clinical study of homeopathic and allopathic treatment in diabetes mellitus type II. Proceedings of the 43rd Congress of the International Homoeopathic Medical League. Athens, May 22-26, 1988; 549-556.
- 325** Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
- 326** Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM: Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444: 840-846.

Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik

Weitergehende Ausführungen siehe (1). Die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der „Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997“ (2).

1. Gründe

Formaler Anlass und Grundlage für die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind die Arzneimittel-Richtlinien, in deren Nr. 14 es heißt: „Es wird empfohlen, die von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft erstellten und in ‚Arzneiverordnung in der Praxis‘ veröffentlichten Therapieempfehlungen in der jeweils aktuellen Fassung zu berücksichtigen“ (3). Inhaltlich entspricht es zugleich der Grund- und Gründungsintention der Arzneimittelkommission, gesichertes Wissen der Pharmakotherapie in die tägliche Verordnungspraxis zu überführen, um bestehenden therapeutischen Defiziten zu begegnen.

2. Ziele der Empfehlungen/Leitlinien

Ziel der Empfehlungen/Leitlinien ist es, soweit möglich Transparenz zu schaffen, welche therapeutischen „Endpunkte“ (Senkung von Letalität, Morbidität, symptomatische Besserung, Beeinflussung von Surrogatparametern) mit den einzelnen Maßnahmen der Pharmakotherapie nach Aussage klinischer Studien zu erreichen sind. Diese Transparenz ist Voraussetzung für eine rationale und wirtschaftliche Arzneverordnung und dient dem grundlegenden Ziel aller Medizin, nämlich der Sicherung und Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung der Patienten. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist sich dabei bewusst, dass derartige Empfehlungen/Leitlinien niemals allen Einzelfällen in der medizinischen Praxis ge-

recht werden können. Sie sind als eine solide Plattform der therapeutischen Vernunft zu verstehen, die aber selbstständiges und verantwortliches ärztliches Handeln im Individualfall weder einschränken noch ersetzen kann.

3. Adressaten

Die Empfehlungen/Leitlinien wurden, entsprechend dem Geltungsbereich der Arzneimittel-Richtlinien, vorrangig für niedergelassene, hauptsächlich im allgemeinmedizinischen/hausärztlichen Bereich tätige Ärzte konzipiert, können aber in gleicher Weise auch dem in der Klinik tätigen Arzt hilfreich sein.

4. Autoren/Herausgeber

Die Therapieempfehlungen/Leitlinien werden herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Die bereits 1911 zur Förderung einer rationalen Arzneimitteltherapie gegründete Kommission ist heute ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer und rekrutiert sich aus Mitgliedern der verschiedensten medizinischen Fachgebiete. Dies ist wesentliche Grundlage für die interdisziplinäre Erstellung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission, in deren Arbeitsgruppen neben den Vertretern der das Thema betreffenden Disziplinen immer auch Allgemeinmediziner, Pharmakologen und/oder klinische Pharmakologen und ggf. Biometriker einbezogen sind. Die Mitglieder der Arbeitsgruppen erklären dem Vorstand vorab potentielle Interessenkonflikte.

5. Träger/Finanzierung

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wird finanziert von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung.

6. Themenauswahl

Um eine willkürliche Themenwahl zu vermeiden, stützt sich die Arzneimittelkommission grundlegend auf die EVaS-Studie (4), die Auskunft darüber gibt, mit welchen 20 Hauptanliegen oder Hauptdiagnosen Patienten

den allgemeinmedizinisch tätigen Arzt aufsuchen. Weitere Gesichtspunkte zur Erstellung von Therapieempfehlungen sind vermutete therapeutische Defizite (z. B. Tumorschmerzbehandlung), Gebiete mit größeren therapeutischen Unsicherheiten bei gleichzeitig hoher Prävalenz (z. B. Behandlung von Rückenschmerzen oder funktionellen Magen-Darm-Störungen) und Gebiete, für die nachgewiesen wurde, dass durch konsequente Behandlung eine Reduktion von Morbidität und/oder Letalität zu erreichen ist (z. B. Therapie von Fettstoffwechselstörungen und der arteriellen Hypertonie). Der Beschluss zur Erarbeitung von Therapieempfehlungen wird vom Vorstand der Arzneimittelkommission gefasst.

7. Erstellung und Konsensprozess

Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission werden von den entsprechenden Fach- und allgemeinmedizinischen Mitgliedern nach einem festgelegten Prozedere erarbeitet (Abbildung 1). Themenauswahl, Aufstellung der Arbeitsgruppe und Literaturlaufarbeitung erfolgen wie unter 4., 6. und 8. skizziert. Ein vom federführenden Autor erstelltes Erstmanuskript wird innerhalb der Arbeitsgruppe konsentiert und danach einem Panel vorwiegend allgemeinmedizinisch-hausärztlich arbeitender Kollegen zur Kritik insbesondere hinsichtlich der Praxistauglichkeit vorgelegt. Dies ist ein Prozess, der einen persönlichen, schriftlichen, zum Teil auch anonymisierten Meinungsabgleich und in der Folge zahl- und umfangreiche Textmodifikationen beinhaltet. Auf den seit mehreren Jahren hierfür institutionalisierten „Therapie-Symposien“ der Arzneimittelkommission wird das noch vorläufige Papier der Öffentlichkeit zur Diskussion gestellt und nachfolgend nationalen oder internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Begutachtung und Abstimmung übergeben. Letztlich muss die Therapieempfehlung vom Vorstand der Kommission im Konsens als publikationsreif verabschiedet werden.*

8. Identifizierung und Interpretation der Evidenz

Am Anfang aller Überlegungen zur Evidenzermittlung für Therapieempfehlungen steht die klinische Fragestellung, für welche therapeutisch relevanten Aussagen die Darstellung des Belegtheitsgrades anhand der Literatur wünschenswert bzw. erforderlich erscheint. Es folgt eine Literaturrecherche, die abhängig vom Gegenstand einen extensiven oder auch nur ergänzenden Charakter z. B. dann trägt, wenn, wie bei den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission üblich, ausgewiesene Spezialisten bereits über einen hinreichenden Fundus verfügen. Die Recherchen werden in Datenbanken, wie z. B. Medline, Cochrane Library, Drugdex, durchgeführt, enthalten aber auch Suchen in den Internetangeboten z. B. der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), der Canadian Medical Association, des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, des New Zealand Guidelines Project sowie auf den Internetseiten der nationalen und internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Gegenstand der Suche sind in der Regel publizierte randomisierte kontrollierte Studien, Metaanalysen, systematische Reviews, ggf. auch als Bestandteil bereits existierender Leitlinien. Die Rechercheergebnisse werden nach Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, die sich von der speziellen Fragestellung ableiten. Die Bewertung der Studien hat allgemeingültigen biometrischen Anforderungen, wie z. B. Eignung der Hauptzielkriterien für die Aussage, hinreichende Fallzahl, Repräsentativität der Studienpopulation, relevante Dosierungen und Signifikanz des Ergebnisses, Rechnung zu tragen, muss aber erforderlichenfalls auch den Besonderheiten der Arzneimittelprüfung bei bestimmten Erkrankungen gerecht werden (z. B. europäische Leitlinie zur Prüfung von Antidementiva). Systematische Fehler sind prinzipiell auf der Ebene der Informationsselektion und -bewertung mög-

lich. Es wird versucht, ihr Auftreten durch Sorgfalt bei der Recherche und interpersonellen Abgleich bei der Bewertung zu minimieren. Der Belegtheitsgrad wird anhand von vier Stufen kategorisiert (siehe Seite 2: Kategorien zur Evidenz). Die Aussagen zur Evidenz müssen prioritär in die entsprechenden therapeutischen Überlegungen einbezogen werden, sind aber nur ein – wenn auch sehr bedeutsames – Instrument im Konzert der therapeutischen Entscheidung (s. a. Punkt 2 und Seite 2 „Evidenz in der Medizin“). Die Limitierung evidenzbasierter Klassifizierungen zeigt sich in Situationen, in denen keine oder nur unzureichende klinische Studien vorhanden sind, zum Teil weil der Durchführung, wie beispielsweise bei der Tumorschmerztherapie, verständliche ethische Bedenken entgegenstehen.

9. Pharmakoökonomische Aspekte

Die Arzneimittelkommission erkennt die Bedeutung von Kostenaspekten im Sinne einer wirtschaftlichen Arzneimittelverordnung. Bei unumstrittener Priorität der Qualitätssicherung wird sich die Arzneimittelkommission daher auch Fragen der Wirtschaftlichkeit nicht verschließen, sofern sie sich mit den Prinzipien einer rationalen Pharmakotherapie zum Wohle der Patienten in Einklang bringen lassen. In den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind Einsparpotenziale implizit, denn auf lange Sicht ist eine rationale Pharmakotherapie zu meist auch eine rationelle Therapie. Als ärztliche Leitlinie widmen sich daher und auch aus kapazitären Gründen die Therapieempfehlungen vorrangig der Beurteilung von Wirksamkeit und soweit es die Daten gestatten, der Risiken der Arzneimitteltherapie. In diesem Kontext muss auch erwähnt werden, dass es für viele therapeutische Interventionen bislang nur eine unzureichende und den Daten zur Wirksamkeit kaum vergleichbare pharmakoökonomische Datenlage gibt. Zudem ist auf die Gefahr hinzuweisen, dass „mit Kosten-Nutzen-Analysen...soziale und moralische Entscheidungen pseudorational verdeckt“

werden, „die eigentlich normativer Natur und daher nur politisch zu lösen sind“ (5).

10. Gestaltung

Ein sorgfältig erarbeiteter Inhalt verlangt eine adäquate Form. Obwohl keine gesicherten Erkenntnisse über den Einfluss der Gestaltung auf die Wirkung von Leitlinien vorliegen, geht die Arzneimittelkommission davon aus, dass eine übersichtliche druckgraphische Gestaltung, eine für alle Therapieempfehlungen gleiche Gliederung und eine konzise, aber dennoch klare Diktion die Attraktivität des Informationsangebots erhöhen und damit auch die Bereitschaft fördern, sich mit dem Thema auseinanderzusetzen.

11. Aktualisierung

Eine Überarbeitung und Neuauflage der Empfehlungen ist in der Regel nach drei Jahren vorgesehen. Dies ist auch abhängig vom Aktualisierungsbedarf und kann daher früher, ggf. auch später, erfolgen (6).*

12. Vorlage bei wissenschaftlichen Fachgesellschaften

Die Therapieempfehlungen wurden folgenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Kommentierung vorgelegt: Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG). Die Aufführung der genannten Fachgesellschaften ist nicht gleichbedeutend mit Meinungsidentität zu Leitlinieninhalten oder Einarbeitung bzw. Akzeptanz der Kommentare.*

13. Implementierung und Verbreitung

Auf der Grundlage der ausführlichen evidenzgestützten Therapieempfehlungen werden eine Kurzfassung (Handlungsleitlinie) „für den Praxisschreibtisch“ und eine Patienteninformation erstellt. Auf Anfrage können auch Inhalte der Therapieempfehlungen (z. B. Abbildungen und Tabellen) als Overheadfolien für Fort- und Weiterbildung bezogen werden. Es ist zentrales Anliegen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzte-

schaft, die wissenschaftlich fundierten Therapieempfehlungen einem möglichst großen Ärztekreis als Leitfaden für die eigene therapeutische Praxis zugänglich zu machen. Diese Intention wird unterstützt durch den bereits zitierten Hinweis in Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ärzte, die die Therapieempfehlungen der AkdÄ nicht kostenfrei über ihre kassenärztlichen Vereinigungen zugestellt bekommen, können die Therapieempfehlungen als Einzelhefte oder im Abonnement gegen eine Gebühr erhalten (s. letzte Umschlagseite). Die Therapieempfehlungen sind im Internet unter www.akdae.de frei zugänglich. Die für Arzneimittelfragen zuständigen Mitarbeiter in den KVen werden als Multiplikatoren einer rationalen Arzneimitteltherapie regelmäßig über die erscheinenden Therapieempfehlungen informiert. Die Arzneimittelkommission hat weiter in einer Information an alle Lehrstuhlinhaber für Phar-

makologie und Klinische Pharmakologie angeregt, die Therapieempfehlungen in der Lehre zu nutzen, um so bereits Studenten eine evidenzbasierte Sicht der Pharmakotherapie nahe zu bringen.*

14. Evaluation

Die Evaluation von Therapieempfehlungen hinsichtlich ihres Einflusses auf Arzneiverordnung, Kosten und Beeinflussung verschiedener therapeutischer Ziele wird zunächst im Rahmen von Einzelprojekten angestrebt.

Literatur

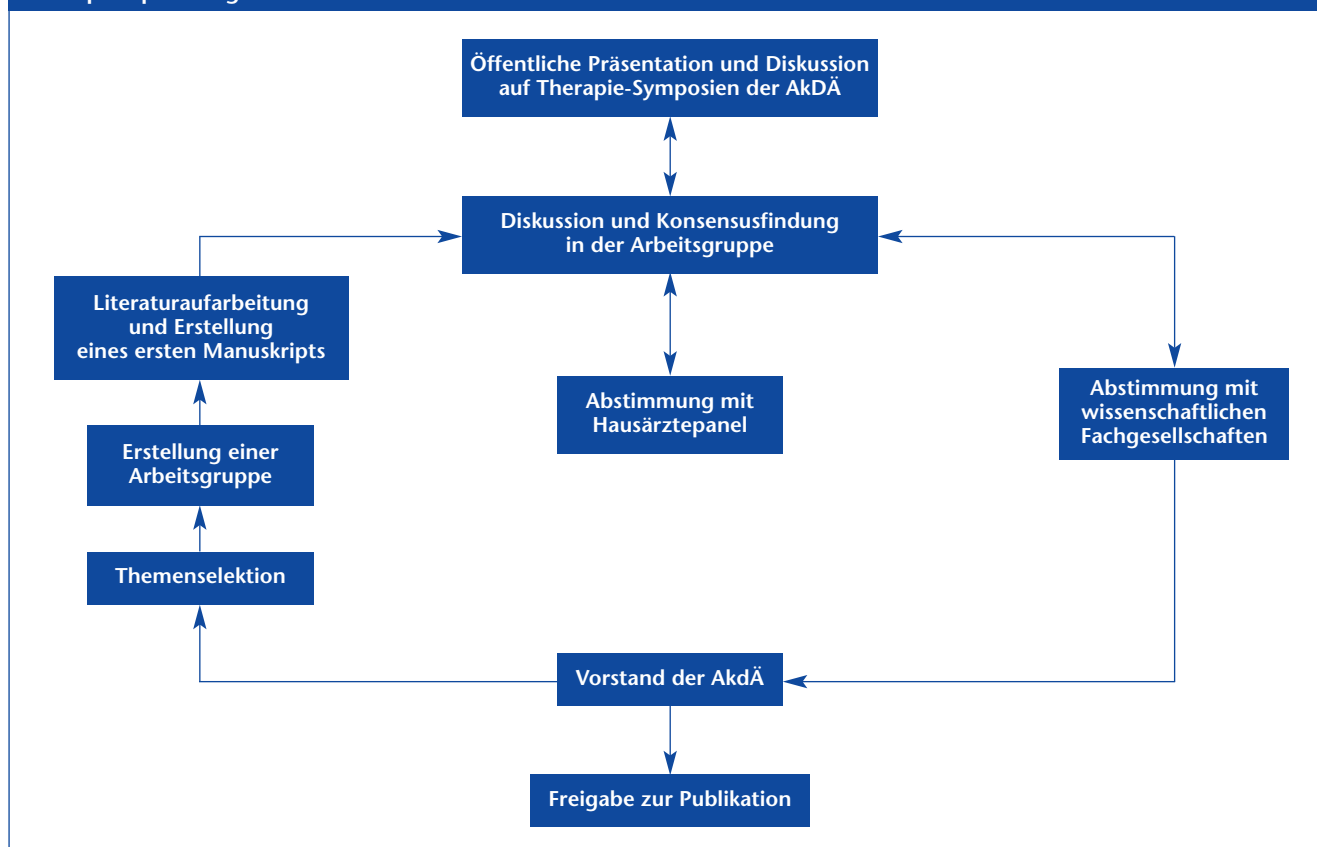
1. Lasek R, Müller-Oerlinghausen B: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Ein Instrument zur Qualitätssicherung in der Arzneimitteltherapie. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 1997; 91: 375-383.
2. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung: Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekam-

mer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 94: A-2154–2155.

3. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung („Arzneimittel-Richtlinien/AMR“), Nr. 14. Fassung vom 31. August 1993, Bundesanz. Nr. 246: 11 155; zuletzt geändert: 18. Juli 2008, Bundesanz. Nr. 112: 2 746; in Kraft getreten am 30. Juli 2008.
4. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland: Die EvaS-Studie. Eine Erhebung über die ambulante medizinische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, 1989.
5. Arnold M: Solidarität 2000 – Die medizinische Versorgung und ihre Finanzierung nach der Jahrtausendwende. Stuttgart. Stuttgart: F. Enke Verlag, 1993.
6. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S et al.: Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? *JAMA* 2001; 286: 1461-1467.

* Eventuell zusätzliche Informationen, Ergänzungen, Aktualisierungen oder Kommentare siehe Homepage der AkdÄ.

Abbildung 1: Vorgehen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bei der Erstellung von Therapieempfehlungen



Herausgeber

Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft

Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft vertreten durch den Vorstand

Prof. Dr. med. D. Höffler (v.i.S.d.P.)
Prof. Dr. med. R. Lasek
Prof. Dr. med. R. Gugler
Prof. Dr. med. W. Niebling

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft
Postfach 12 08 64
10598 Berlin
Telefon: 0 30 / 40 04 56-5 00
Telefax: 0 30 / 40 04 56-5 55
E-Mail: te@akdae.de
www.akdae.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb

Triple MPR Group GmbH
Postfach 19 01 30
D-53037 Bonn
Telefon: 02 28 / 2 42 35 45
Telefax: 02 28 / 22 45 11

Satz + Druck

Druckerei Franz Paffenholz GmbH
Königstraße 82
53332 Bornheim

© Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft, Berlin 2009

Die Therapieempfehlungen einschließlich Handlungsleitlinie sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung in anderen als in den gesetzlich zugelassenen Fällen bedarf der vorherigen Genehmigung der AkdÄ.

Hinweis

Die in den TE enthaltenen Dosierungsangaben sind Empfehlungen. Sie müssen dem einzelnen Patienten und seinem Zustand angepasst werden. Die angegebenen Dosierungen wurden sorgfältig überprüft. Da wir jedoch für die Richtigkeit dieser Angaben keine Gewähr übernehmen, bitten wir Sie dringend, die Dosierungsempfehlungen der Hersteller zu beachten.