

Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft

Pharmacological Antihyperglycemic Therapy of Type 2 Diabetes mellitus
Update of the Evidence-Based Guidelines of the German Diabetes Association

Autoren

S. Matthaei, R. Bierwirth, A. Fritsche, B. Gallwitz, H.-U. Häring, H.-G. Joost, M. Kellerer, C. Kloos, T. Kunt, M. Nauck, G. Schernthaner, E. Siegel, F. Thienel

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1098798
Diabetologie 2009; 4: 32–64
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York ·
ISSN 1861-9002

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. med. Stephan Matthaei

Diabetes-Zentrum Quakenbrück
Klinisches Diabeteszentrum
der DDG · Fachabteilung für
Diabetologie, Stoffwechsel und
Endokrinologie am Christlichen
Krankenhaus Akademisches
Lehrkrankenhaus der Medizinischen
Hochschule Hannover
Danziger Str. 10
49610 Quakenbrück
Tel.: 05431 / 152830 / 2831
Fax: 05431 / 152833
S.Matthaei@christliches-
krankenhaus-ev.de

Prof. Dr. med.

W. A. Scherbaum

Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie und Rheumatologie
des Universitätsklinikums
Düsseldorf
WHO Collaborating Centre for
Diabetes
European Training Centre in
Endocrinology and Metabolism
Moorenstrasse 05
40225 Düsseldorf
Tel.: 0211 / 8117810
Fax: 0211 / 8117860
scherbaum@uni-duesseldorf.de

Erstveröffentlichung der Leitlinie: 5/2003
Aktualisierung der Leitlinie: 10/2008

Hinweis: Für diese aktualisierte Version wurde
sämtliche publizierte Evidenz bis Ende 6/2008
berücksichtigt, auch alle neuen Zulassungen/
Indikationen wurden bis Ende 6/2008 berück-
sichtigt.

Inhaltsverzeichnis



Präambel	33	1.1.3.3	Antihyperglykämische Wirksamkeit	44
1. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2	33	1.1.3.4	Effekt auf das Körpergewicht	44
1.1 Orale Antidiabetika	33	1.1.3.5	Hypoglykämien	44
1.1.1 Nicht- β -zytotrop wirkende orale Antidiabetika	33	1.1.3.6	Nebenwirkungen	44
1.1.1.1 Metformin	33	1.1.3.7	Kontraindikationen	45
1.1.1.2 Alpha-Glukosidasehemmer (Acarbose, Miglitol)	36	1.1.3.8	Zusammenfassung: Vor- und Nachteile der DPP-4-Inhibitoren	46
1.1.1.3 PPAR- γ -Liganden (Rosiglitazon, Pioglitazon)	37	1.2	Injektbare Therapieformen	47
1.1.1.4 Kombinationstherapie der nicht β -zytotrop wirkenden oralen Antidiabetika	40	1.2.1	Inkretin Mimetika (Exenatide)	47
1.1.2 β -zytotrop wirkende Medikamente: Kaliumkanal-Hemmer	40	1.2.1.1	Indikation	47
1.1.2.1 Sulfonylharnstoffe	40	1.2.1.2	Dosierungen	47
1.1.2.2 Sulfonylharnstoff-Analoga (Repaglinid, Nateglinid)	41	1.2.1.3	Antihyperglykämische Wirksamkeit	47
1.1.2.3 Kombinationstherapie mit nicht β -zytotrop wirkenden oralen Antidiabetika	42	1.2.1.4	Effekt auf das Körpergewicht	47
1.1.3 DPP-4-Inhibitoren	43	1.2.1.5	Hypoglykämien	47
1.1.3.1 Indikation	43	1.2.1.6	Nebenwirkungen	48
1.1.3.2 Dosierung	43	1.2.1.7	Kontraindikationen	48
		1.2.1.8	Vor- und Nachteile von Exenatide	48
		1.2.2	Insulintherapie	48
		1.2.2.1	Indikation	48
		1.2.2.2	Selbstkontrolle	48
		1.2.2.3	Anwendung	49
		1.2.2.4	Insulinapplikation	49
		1.2.2.5	Konventionelle Therapie	49
		1.2.2.6	Intensivierte konventionelle Insulintherapie	49
		1.2.2.7	Kombinationstherapie Insulin und orale Antidiabetika	50
		1.2.2.8	Nebenwirkungen der Insulintherapie	51
		2.	Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes	51
		2.1	Legende zum Flussdiagramm	51
		3.	Literaturverzeichnis	53
		4.	Appendix 1: Stellungnahme der DDG zu den Ergebnissen der ACCORD- und ADVANCE-Studien	61

Präambel

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die durch vererbte und erworbene Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörung charakterisiert ist. Um die bei Typ-2-Diabetikern deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität an makro- und mikroangiopathischen Folgeerkrankungen zu senken, ist, neben der hier behandelten antihyperglykämischen Therapie, auch die optimale Therapie der mit dem Typ-2-Diabetes häufig assoziierten arteriellen Hypertonie (s.a. DDG-Leitlinie „Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus“), diabetischen Dyslipidämie (s.a. DDG-Leitlinie zu „Fettstoffwechselstörungen“, in Vorbereitung) sowie der Hyperkoagulopathie essenziell. Die Effektivität einer multifaktoriellen Intervention zur Reduktion makro- und mikrovaskulärer Komplikationen [82] sowie der Mortalität (Senkung des absoluten Risikos über 13,3 Jahre um 20%) [83], konnte durch die Ergebnisse der Steno-2-Studie eindrucksvoll belegt werden. Der günstige Effekt einer optimierten antihyperglykämischen Therapie auf die Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen konnte u.a. in der UKPDS (relative Risikoreduktion ~40%) [267] sowie der ADVANCE-Studie [263] überzeugend gezeigt werden. Darüber hinaus zeigen die kürzlich veröffentlichten UKPDS 10-Jahres-Daten den langfristigen Nutzen einer intensivierten antihyperglykämischen Therapie auf die Reduktion makrovaskulärer Endpunkte, wie z. B. Myokardinfarkt [112].

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse zum Effekt einer antihyperglykämischen Therapie auf makrovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zeigt eine relative Risikoreduktion um 19% [255].

Aufgrund der chronisch progredienten Natur der Erkrankung ist die antihyperglykämische Therapie in Abhängigkeit zum jeweiligen pathophysiologischen Stadium zu wählen (s.a. Flussdiagramm zur „Antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes“ [2.0]). Hierbei kommen den nicht-pharmakologischen Therapiemaßnahmen (Schulung, Ernährungstherapie (s.a. DDG-Leitlinie „Ernährung und Diabetes mellitus“, Bewegungstherapie) in jeder Phase der Erkrankung eine überragende Bedeutung zu. Vor dem Hintergrund der UKPDS-, der UKPDS 10-Jahres- und ADVANCE-Daten sowie im Einklang mit der European Diabetes Policy Group (Desktop Guide to Type 2 Diabetes mellitus) und den globalen IDF-Guidelines wird in dieser Leitlinie ein HbA_{1c}-Zielbereich von <6,5% empfohlen.

Nach den kürzlich veröffentlichten Ergebnissen der ACCORD- und ADVANCE-Studien kommt dabei jedoch der Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen wie schwerer Hypoglykämien und ausgeprägter Gewichtszunahme eine essenzielle Bedeutung zu [262, 263]. Im Appendix dieser Leitlinie (ab S.60) ist die Stellungnahme der DDG zu den Ergebnissen beider Studien einzusehen, die auch auf der DDG-Homepage veröffentlicht ist:

http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/ACCORD_ADVANCE_DDG_Stellungnahme_2008_07_09.pdf

Die aus den Ergebnissen beider Studien zu ziehenden Konsequenzen sind im Flussdiagramm (s. unter 2.0) und in der Legende (s. unter 2.1) inkorporiert.

In der pharmakologischen antihyperglykämischen Therapie gibt es für folgende Substanzen kardiovaskuläre Endpunktdaten: Metformin, Glibenclamid, Insulin und Pioglitazon, Rosiglitazon. Für die übrigen in dieser Leitlinie aufgeführten Substanzen existieren diese kardiovaskulären Endpunktdaten bislang nicht, darüber hinaus gibt es bei den neueren Präparaten naturgemäß bisher nur begrenzte Langzeiterfahrungen.

Die mittel- bis langfristige Therapie-Überwachung der antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus erfolgt durch die Messung des HbA_{1c}, die in der Regel einmal pro Quartal erfolgen sollte. Darüber hinaus erfolgt die kurzfristige Therapie-Überwachung durch Messung der Blutglukose, die in Abhängigkeit von den Therapiezielen, der aktuellen Stoffwechsellage, der aktuellen Therapie und weiteren individuellen, sozialen und organisatorischen Faktoren in Absprache mit dem behandelnden Arzt durchgeführt werden sollte. Prinzipiell sollten regelmäßig Blutglukosemessungen durch Selbstkontrolle vorgenommen werden, wenn sich aus den Ergebnissen kurz-, mittel- und langfristig therapeutische Konsequenzen ergeben. Die Häufigkeit der Blutzucker-Selbstkontrolle richtet sich nach dem individuellen Behandlungsplan, der u. a. das Therapieziel, die Qualität und Stabilität der Stoffwechseleinstellung und die Therapiestrategie berücksichtigt. Eine positive Assoziation zwischen der Selbstkontrolle und dem Krankheitsverlauf ist u. a. in der ROSSO-Studie gezeigt [160]. Daher ist die Selbstkontrolle auch ein integraler Bestandteil der Therapie des Typ-2-Diabetes.

Ziel dieser Leitlinie zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus ist es, die behandelnden Ärzte bei der Auswahl der jeweils adäquaten Therapie ihrer Patienten zu unterstützen, um sowohl die individuellen Belastungen der Patienten als auch die der Sozialgemeinschaft zu vermindern. Vor dem Hintergrund der ausgeprägten Heterogenität des Typ-2-Diabetes kann diese Leitlinie nur den Rahmen setzen und Handlungspfade aufzeigen, innerhalb derer der Arzt mit dem Patienten die individualisierte Therapiestrategie umsetzen sollte. Daher erhebt keine Leitlinie den absoluten Anspruch für die Behandlung aller Patienten und insbesondere individueller Probleme; Abweichungen sollten aber dokumentiert begründet sein.

1. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2



1.1 Orale Antidiabetika

1.1.1 Nicht- β -zytotrop wirkende orale Antidiabetika

1.1.1.1 Metformin Metformin gehört zur Klasse der Biguanide, die vor mehr als 40 Jahren in die Diabetestherapie eingeführt wurden [10]. Metformin verbessert die Diabeteseinstellung durch Verminderung der Insulinresistenz vorwiegend an der Leber und zusätzlich im Bereich der Muskulatur, während die pankreatische Betazellsekretion nicht gesteigert wird [163, 199, 207, 208, 279]. Metformin führt zu einer Reduktion der freien Fettsäuren und der Lipidoxidationsrate [279]. Die Reduktion der hepatischen Glukoseproduktion durch Metformin dürfte zumindest teilweise durch die Verminderung der Lipidoxidation erklärbar sein. In einer rezenten Analyse von insgesamt 42 klinischen Studien ergab sich, dass der Effekt von Metformin auf die periphere Insulinresistenz im Vergleich zu Glitazonen deutlich geringer sein dürfte [179].

1.1.1.1.1 Indikation Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusammen mit nicht pharmakologischen Maßnahmen (Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität), bei denen keine Kontraindikationen für Metformin bestehen [181]. Die durchschnittliche Blutzuckersenkung um 20% ist nicht auf übergewichtige Patienten beschränkt, sondern wurde auch bei Patienten mit normalem Körpergewicht (BMI 24–25 kg/m²) beobachtet.

1.1.1.1.2 Dosierung Eine Metformintherapie sollte, wie in **Tab. 5** beschrieben, eingeleitet werden. Für Metformin besteht eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung, wie Garber u. Mitarb. [85] 1997 in einer Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie nachweisen konnten. Metformindosen zwischen 500 mg/Tag – 2000 mg/Tag wurden an insgesamt 451 Patienten mit Typ-2-Diabetes analysiert. Die maximale effektive Metformindosis lag bei 2000 mg/Tag, wobei bei einem Ausgangswert des HbA1c von etwa 9% eine Senkung des HbA1c um bis zu 2% und des Nüchternblutzuckers um 86 mg/dl im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden konnte [85]. 60% des maximalen hypoglykämischen Effektes von Metformin wurden bereits bei einer Dosis von 1500 mg/Tag beobachtet. Eine Erhöhung der Metformindosis von 2000 auf 3000 mg/Tag bringt nur eine weitere 5% ige Senkung des Nüchternblutzuckers, während die Inzidenz der gastrointestinalen Nebenwirkungen signifikant ansteigt.

1.1.1.1.3 Antihyperglykämische Wirksamkeit Zwei Metaanalysen [26, 106] aller zwischen 1957 und 1994 prospektiv und randomisiert durchgeführten Studien ergaben, dass die Effekte von Metformin und Sulfonylharnstoffen auf HbA1c (ca. 1,2%), Nüchternblutzucker (30–40 mg/dl) und postprandiale Blutzuckerwerte (ca. 130 mg/dl) nahezu identisch sein dürften. Bei den in den USA durchgeführten Metformin-Studien wurden noch stärkere Effekte auf den Nüchternblutzucker und HbA1c beobachtet, was möglicherweise durch die höheren Ausgangswerte der US-Studien erklärbar ist.

1.1.1.1.4 Endpunktdaten unter Metformin Die Studienergebnisse der UKPDS haben eindeutig gezeigt, dass eine verbesserte Diabeteskontrolle zu einer signifikanten Reduktion der makrovaskulären Komplikationen führt [267], wobei die Risikoreduktion in allen Therapiegruppen (Sulfonylharnstoffe, Metformin, Insulin) identisch war. Die makrovaskulären Komplikationen wie Schlaganfall, koronare Ereignisse und diabetesbezogener Tod wurden hingegen nur durch Metformin signifikant reduziert [268], wobei dieser Effekt allerdings erst nach dem 6. Behandlungsjahr einsetzte. Da die HbA1c-Reduktion unter Sulfonylharnstoffen, Metformin und Insulin vergleichbar war, kann der makrovaskuläre vasoprotektive Effekt von Metformin in der UKPDS nicht durch die Blutzuckersenkung, sondern nur durch die Wirkung auf andere – wahrscheinlich nichttraditionelle kardiovaskuläre – Risikofaktoren erklärt werden, oder durch Mechanismen, die zu einer sogenannten Plaque-Stabilisierung führen.

1.1.1.1.5 Wirkung auf andere Komponenten des metabolischen Syndroms

1.1.1.1.5.1 Effekt auf Lipidparameter In mehreren Studien [124] konnte nachgewiesen werden, dass unter einer Metformin-Therapie ein signifikanter Anstieg von HDL-Cholesterin sowie ein Abfall von VLDL-Triglyzeriden zu beobachten ist (**Tab. 1**). In einer randomisierten Doppelblind-Vergleichsstudie (n=1199) zwischen Metformin und Pioglitazone wurden trotz einer identen Verbesserung der Diabeseinstellung sehr unterschiedliche Effekte auf den Fettstoffwechsel beobachtet [242]. Der Abfall der Triglyzeride (–19% vs. –10%; p<0,001) und der Anstieg von HDL-Cholesterin (+14% vs. +7%, p<0,001) war unter Pioglitazon weit deutlicher ausgeprägt als unter Metformin, während der Effekt auf das LDL-Cholesterin unter Pioglitazon ungünstiger war (+8% vs. –3%; p<0,001). Hinsichtlich der relevanten Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Ratio wurde für beide Monotherapien ein identes Ergebnis beobachtet (–8% vs. –8%; NS). Auch in den Kombinationstherapien mit verschiedenen oralen Antidiabetika wurden trotz identer HbA1c-Senkung sehr unterschiedliche Effekte auf die einzelnen Lipidfraktionen gefun-

Tab. 1 Effekte von Metformin auf Komponenten des Insulinresistenzsyndroms.

berichtete Effekte	Änderung gegenüber Ausgangswert	
	Bereich	%
Effekte auf die Diabeseinstellung		
Nüchternblutzucker (mmol/L)	↓ 2–4	↓ 20–30
postprandialer Blutzucker (mmol/L)	↓ 3–6	↓ 30–40
HbA1c (%)	↓ 1–2	↓ 10–25
Effekte auf Insulinspiegel		
Nüchternplasmainsulinspiegel (µU/mL)	↓ 0–3,5	↓ 0–20%
Effekte auf Lipidstoffwechsel		
Serumtriglyzeride (mmol/L)	↓ 0–1,10	↓ 0–30%
Serumcholesterin (mmol/L)	↓ 0–0,35	↓ 0–10%
Serum-LDL-Cholesterin (mmol/L)	↓ 0–1,00	↓ 0–25%
Serum-VLDL-Cholesterin (mmol/L)	↓ 0–0,60	↓ 0–39%
Serum-HDL-Cholesterin (mmol/L)	↓ 0–0,16	↓ 0–17%
freie Fettsäuren (mmol/L)	↓ 0–0,15	↓ 0–14%
Effekt auf vaskuläre und Hämostase-Parameter		
Blutdruck (mmHg)	keine Änderung	keine Änderung
PAI-1-Antigenspiegel (ng/ml)	↓ 10–15	↓ 10–45
peripherer Blutfluss ml/100 ml tissue/min	↑ 0–1,0	↑ 0–25
Effekt auf Körpergewicht		
Körpergewicht (kg)	↓ 0–4	↓ 0–6
schwere hypoglykämische Episoden		
Monotherapie	vernachlässigbar	

den, wobei wichtig erscheint, dass auch eine antidiabetische Kombinationstherapie meist nicht ausreicht um die komplexe diabetische Dyslipämie ausreichend zu normalisieren [243].

1.1.1.1.5.2 Antithrombotische Effekte In 2 Studien [177, 270] konnte unter einer Metformin-Therapie ein signifikanter Abfall von PAI-1 – assoziiert mit einer Senkung der Triglyzeride – beobachtet werden. Ein direkter Effekt von Metformin auf die PAI-1-Synthese wurde ebenfalls beobachtet. Ein zusätzlicher antithrombotischer Effekt von Metformin wurde durch eine günstige Beeinflussung der gesteigerten Thrombozytenaggregation beobachtet [89]. Darüber hinaus wurde in einem Tiermodell unter Metformin über eine signifikante Verminderung der AGE-Bildung um 25% bei niedriger und 72% bei hoher Metformindosis berichtet [261]. In der DPP-Studie (Diabetes Prevention Program) wurde bei Patienten mit Glukoseintoleranz nach einer einjährigen Metformin-Therapie eine Reduktion des CRP um 7% bei Männern und um 14% bei Frauen beobachtet [96], wobei der Effekt in der Gruppe mit Lebensstilmodifikation allerdings weit aus stärker (–23% bzw. –33%) ausgeprägt war.

Zusammenfassend dürfte der in der UKPDS nachgewiesene vasoprotektive Effekt von Metformin darauf zurückzuführen sein, dass diese Substanz mehrere der bekannten Risikofaktoren für Atherosklerose günstig beeinflusst: 1) Hyperglykämie 2) Dyslipämie 3) Gerinnungsstörungen 4) endotheliale Dysfunktion 5) chronisch-vaskuläre Inflammation.

1.1.1.1.6 Kombinationstherapie von Metformin mit Sulfonylharnstoffen, Sulfonylharnstoff-Analoga, α-Glukosidasehemmern, PPAR-Liganden und Insulin Aufgrund der häufig erforderlichen antihyperglykämischen Kombinationstherapie erhalten mehr als 50% aller Patienten weltweit zusätzlich zu Metformin mindestens ein weiteres zweites Antidiabetikum. Die umfangreichsten Erfahrungen liegen für die Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoffen vor [26, 106]. Weniger gut

untersucht ist die Kombinationstherapie von Metformin mit Resorptionshemmern. Unter der Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen wird gegenüber der Monotherapie der beiden Substanzklassen eine HbA1c-Absenkung von 0,5 bis 2% (im Mittel 1,3%) – je nach HbA1c-Ausgangswert – beschrieben [26, 106]. Ähnliche Daten wurden in neueren Studien auch für die Kombination von Metformin mit Gliniden (Repaglinide, Nateglinide) und Glitazonen (Troglitazone, Rosiglitazone, Pioglitazone) berichtet. Die Kombinationstherapie von Metformin mit Sulfonylharnstoffen wird bezüglich ihrer Sicherheit gegenwärtig unterschiedlich beurteilt.

In der UKPDS-Studie [268] fand sich unter dieser Kombination in einer Substudie eine erhöhte Mortalität im Vergleich zur Sulfonylharnstoff-Monotherapie. Erklärt wurde dies damit, dass die Sulfonylharnstoff-behandelten Patienten in dieser Subgruppe außergewöhnlich gut abgeschnitten hatten [268]. In einer skandinavischen Studie [191] wurden ebenfalls negative Endpunktdaten zur Kombinationstherapie beobachtet. Einschränkend muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die Patientengruppe mit Kombinationstherapie eine längere Diabetesdauer und eine schlechtere Diabeseinstellung aufwies [191]. In einer 5-jährigen kanadischen Observationsstudie an 12272 neu mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten [122], fand sich im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie (n=3033) unter einer Metformin-Monotherapie (n=1150) ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko (OR 0,60), wobei dies auch in der Kombinationstherapie von Metformin mit Sulfonylharnstoffen (n=4684) nachweisbar war (OR=0,66). Während die kardiovaskuläre Mortalitätsrate im Beobachtungszeitraum unter der Sulfonylharnstoff-Monotherapie 11,6% betrug, lag sie unter der Metformin-Monotherapie bzw. unter der Kombinationstherapie nur bei 7,0% bzw. 6,4%. Auch in einer 8-jährigen schottischen Observationsstudie an 5730 neu mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten [69], fand sich eine signifikant höhere Gesamtmortalität (HR 1,43) und kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,70) unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie (n=3331) im Vergleich zu einer Metformin-Monotherapie (n=2286), während in dieser Studie die kardiovaskuläre Mortalität unter der Kombinationstherapie mit beiden Substanzen (n=2237) mit einem RR von 1,94 (Metformin initial, später Sulfonylharnstoffe) bzw. RR 3,31 (Sulfonylharnstoffe initial, später Metformin) signifikant erhöht war. Neue Studien lassen vermuten, dass das Mortalitätsrisiko in der Kombinationstherapie mit Metformin vom verwendeten Sulfonylharnstoff abhängig sein könnte. In einer italienischen Observationsstudie in 2002 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus [172] erhielten 696 eine Kombinationstherapie von Insulinsekretagoga mit Biguaniden. Die 3-Jahres-Mortalität war in der Kombinationstherapie mit Glibenclamid signifikant höher (8,7%) als unter Repaglinid (3,1%; p=0,002), Gliclazid (2,1%; p=0,001) oder Glimpiride (0,4%; p<0,0001). Auch nach Korrektur von zahlreichen Einflussfaktoren blieb das Mortalitätsrisiko unter der Metformin-Glibenclamid-Kombination signifikant um mehr als das Doppelte erhöht (OR 2,09).

In dieser Situation halten die Autoren eine Umstellung aller mit diesen Kombinationen behandelten Diabetiker für nicht angezeigt, schlagen jedoch eine strengere Indikationsstellung, insbesondere bei Neueinstellungen und bei Patienten mit KHK, vor. Besonders günstige Befunde wurden für die Kombination Insulin und Metformin beschrieben [287]. Neben einer deutlichen HbA1c-Senkung um bis zu 2,5%, wurde auch eine günstige Beeinflussung des Körpergewichtes sowie ein Insulineinsparungs-Effekt beschrieben [287].

1.1.1.1.7 Nebenwirkungen Übelkeit, Magendruck, Blähungen, Durchfälle und metallischer Mundgeschmack sind Nebenwirkungen, die am Beginn einer Metformin-Behandlung nicht selten auftreten, bei etwa 5% der Patienten persistieren und zum Absetzen der Medikation führen. Am häufigsten sind Appetitlosigkeit und Magendruck, Durchfälle sind relativ selten. Die gefährlichste Nebenwirkung ist die extrem selten auftretende Laktazidose.

1.1.1.1.7.1 Laktazidose Die Inzidenz der Laktazidose unter Metformin beträgt 0–0,084 Fälle / 1000 Patientenjahre [30]. Das Mortalitätsrisiko ist 3-fach geringer. Nahezu alle Fälle der metforminassoziierten Laktazidose-Fälle traten bei Patienten mit eindeutigen Kontraindikationen auf. Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz sind die am häufigsten übersehenen Kontraindikationen [30]. In einer rezenten Cochrane-Analyse von 206 prospektiven Vergleichsstudien mit 47846 Metformin-Patientenjahren und 38221 Nicht-Metformin-Patientenjahren fand sich keinerlei Hinweis für ein erhöhtes Laktazidose-Risiko unter Metformin [239]. Die Inzidenz der Laktazidose unter Metformin betrug 6,3 Fälle pro 100000 Patientjahre, jene unter einer antidiabetischer Therapie ohne Metformin lag hingegen bei 7,8 Fällen pro 100000 Patientjahre.

1.1.1.1.8 Kontraindikationen

- ▶ eingeschränkte Nierenfunktion (Grenzwert der Kreatinin-Clearance 60 ml/min)
- ▶ schwere Lebererkrankung
- ▶ Pankreatitis
- ▶ Alkoholismus
- ▶ konsumierende Erkrankungen
- ▶ hypoxische Zustände mit schlechter Sauerstoffversorgung der Gewebe, respiratorische Insuffizienz, schwere Herzinsuffizienz (NYHA 3/4). Kreislaufschock
- ▶ Zustand vor, während und nach einer Operation
- ▶ hohes Lebensalter
- ▶ Abmagerungskuren (<1000 kcal täglich)

1.1.1.1.9 Vor- und Nachteile von Metformin

Vorteile	Nachteile
– Reduktion makrovaskulärer Komplikationen	– viele Kontraindikationen (KI)
– pathophysiologisch orientierte Therapie	– gastrointestinale Nebenwirkungen
– Gewichtsabnahme	– Sicherheit der Kombinationstherapie mit Glibenclamid ungeklärt
– nicht- β -zytotrop	– erhöhtes Risiko für Laktazidosen bei Nichtbeachtung der KI
– wenig Hypoglykämien	
– positive Endpunktdaten (für adipöse Patienten)	
– weitere Komponenten des metabolischen Syndroms werden günstig beeinflusst (Lipidparameter, CRP, PAI 1, Thrombozytenhyperaktivität ↓)	

1.1.1.1.10 Aktuelle Positionierung von Metformin Metformin wurde erst 1995 erstmals in den USA für die Diabetestherapie zugelassen.

In Deutschland war vor der UKPDS (1998) die Verwendung von Metformin nur in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen möglich, wobei bis heute nicht ausgeschlossen ist, dass gerade die damals häufig verwendete Kombination mit Glibenclamid bezüglich der Mortalitätsdaten eher ungünstig ist. Genau 50 Jahre nach Einführung von Metformin hat eine für ein Medikament völlig ungewöhnliche und auch einzigartige Renaissance eingesetzt [244]. Metformin wurde in den ADA-EASD-Guidelines als initiale

medikamentöse Therapie in Kombination mit Lebensstilmodifikation für alle Patienten unabhängig vom initialen Körpergewicht empfohlen [181]. In einer australischen retrospektiven Observationsstudie wurde bei normalgewichtigen Patienten unter Metformin ein mindestens gleich guter Effekt auf die Diabeseinstellung wie bei übergewichtigen Patienten beobachtet [189]. Metformin wird heute in Kombination mit allen anderen verfügbaren antidiabetisch wirksamen Medikamenten (Insulin, Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone, Gliptine, GLP-1-Agonisten) eingesetzt, wobei neben der Wirksamkeit vor allem der günstige Effekt auf das Körpergewicht attraktiv erscheinen. In der ADOPT-Studie [130] fand sich bei neubehandelten Patienten zwischen den Monotherapien von Metformin und Rosiglitazon eine Gewichts-differenz von 6,9 kg nach einer nur 3-jährigen Therapiedauer. Auch in der QUARTET-Studie betrug die Gewichts-differenz zwischen Metformin und Pioglitazon schon nach einem Jahr 3,9 kg [242]. Der seit Jahrzehnten bekannte anorektische Effekt von Metformin könnte zumindest teilweise auf einen Hemmeffekt von DPP-4 zurückzuführen sein [152]. Die Favorisierung von Metformin wird auch durch eine neue Cochrane-Analyse [238] sowie durch günstige Berichte bei Patienten mit Herzinsuffizienz [162] und bezüglich des Krebsrisikos [68] unterstützt.

1.1.1.2 Alpha-Glukosidasehemmer (AGI) Alpha-Glukosidaseinhibitoren (AGI) sind Enzymhemmer, die die Aufspaltung von Di- und Oligosacchariden in Monosaccharide im Darm verhindern. Da nur Monosaccharide leicht aus dem Darm aufgenommen werden und ins Blut gelangen können, verbleibt ein Anteil der mit der Nahrung aufgenommenen Mehrfachzucker im Darm. Der postprandiale Blutzuckeranstieg und die Menge des aufgenommenen Zuckers wird hierdurch reduziert.

Zu drei AGI, Acarbose, Miglitol und Voglibose finden sich in der Literatur klinische Daten. In Deutschland sind derzeit Acarbose und Miglitol zugelassen. Auf Voglibose wird deshalb im Folgenden nicht näher Bezug genommen.

1.1.1.2.1 Indikation Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusammen mit nicht-pharmakologischen Maßnahmen (Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität), bei denen eine Unverträglichkeit/Kontraindikation für Metformin besteht.

Acarbose kann mit jedem blutzuckersenkenden Therapieprinzip kombiniert werden und führt zu einer signifikanten zusätzlichen Senkung des HbA1c [33, 110, 271] [Härtegrad A].

In der Kombination mit anderen Antidiabetika darf Miglitol nur zusammen mit Sulfonylharnstoffen eingesetzt werden.

Acarbose kann die Progression einer gestörten Glukosetoleranz (IGT) in einen Diabetes mellitus verzögern [35]. Ob hierdurch ein Diabetes mellitus verhindert werden kann, oder ob dieser nur maskiert wird, ist gegenwärtig nicht zweifelsfrei geklärt. Eine Verordnung bei noch nicht manifestem Diabetes mellitus sollte nicht erfolgen.

1.1.1.2.2 Dosierung Für beide AGI, Acarbose und Miglitol, sollte einschleichend eine optimale Dosis für jeden Patienten titriert werden. Die Glukosidaseaktivität variiert aufgrund von Veranlagung und Ernährungsgewohnheiten wodurch das Ausmaß der Wirkung und Nebenwirkungen bestimmt werden. Enthalten die Mahlzeiten zwischen 30 und 60% verfügbare Kohlenhydrate, waren keine Unterschiede bezüglich der HbA1c-Wirksamkeit und Verträglichkeit von Acarbose nachweisbar [281] [Härtegrad B]. Beide AGI sollten beim Essen zu Beginn der Mahlzeit eingenommen werden.

Eine Behandlung mit Acarbose wird anfänglich meist mit 50 mg einmal täglich eingeleitet, wobei sich dafür am besten die Mahl-

zeit mit dem höchsten postprandialen Blutzuckeranstieg (Frühstück) eignet. Bei Patienten mit Neigung zu Meteorismus kann mit einmal 25 mg begonnen werden, was bereits zu einer Blutzuckersenkung von 11% führt [73]. Entsprechend der Verträglichkeit und dem Blutzuckerziel kann die Dosis schrittweise und im Abstand von einigen Tagen gesteigert werden. Eine Steigerung der Dosis über 100 mg täglich hinaus (50 mg 2×/d) verbessert den HbA1c nicht mehr, führt jedoch zu einer Steigerung der gastrointestinalen Nebenwirkungen [73, 271]. Eine Steigerung der Dosis über eine Gesamttagesdosis von 100–200 mg scheint nicht sinnvoll [Härtegrad B]. Bei höheren Dosierungen von Acarbose (> 100 mg/d) scheint eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung nicht mehr gegeben.

Eine analoge Titrierung ist auch für Miglitol empfehlenswert. Bei Miglitol scheint im Gegensatz zu Acarbose eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung zu bestehen [271] [Härtegrad B].

1.1.1.2.3 Antihyperglykämische Wirksamkeit Bedingt durch das pharmakologische Prinzip wirken AGI hauptsächlich auf den postprandialen Blutzuckerwert. Dieser sinkt durch AGI, abhängig von Ausgangswert und Dosis bei Acarbose um 1,65–3,62 mmol/l (30–65 mg/dl) (Miglitol 2,7 mmol/l (49 mg/dl)) [105, 149, 271] [Härtegrad A]. Nach einigen Wochen kommt es sekundär zu einer, geringer ausgeprägten, Senkung der Nüchternblutzucker um 1,1–2,2 mmol/l (20–40 mg/dl) (Miglitol 0,52 mmol/l (9 mg/dl)) [109, 149, 168, 271]. Diese Wirkung wird zusätzlich zur diätetischen Schulung erreicht [103] [Härtegrad B]. Die blutzuckersenkende Potenz der AGI bleibt dauerhaft erhalten. Ein Therapieversagen i.S. eines grundsätzlichen Wirkungsverlustes tritt nicht auf [170] [Härtegrad B].

Das HbA1c kann bei einer Monotherapie mit AGI um 0,5 bis 1,4% [15, 21, 103] im Mittel ca. um 0,8% gesenkt werden [149, 271] [Härtegrad A]. Bei höherem HbA1c zu Beginn der Intervention bessert sich der HbA1c stärker. Mit jedem zusätzlichen Prozent höheren HbA1c ist abgeschätzt eine um 0,12% höhere Senkung des HbA1c möglich [271] [Härtegrad A]. Verursacht durch eine abnehmende Therapietreue kann bei Langzeiteinnahme eine wesentlich schlechtere HbA1c-Wirksamkeit gegeben sein und die Effektivität der HbA1c-Senkung auf bis zu 0,2% mindern [110] [Härtegrad A] (s.a. Kapitel 1.1.1.2.5 Nebenwirkungen).

1.1.1.2.4 Wirkung auf andere metabolische Komponenten und Hormone Die Wirkung auf das Körpergewicht durch AGI ist neutral [110, 271] [Härtegrad A]. Die postprandiale Insulinausschüttung wird durch Acarbose verringert [25, 34, 48, 146, 168, 271] [Härtegrad B]. Hierdurch kommt es jedoch nicht zu einer verbesserten Funktion der Beta-Zelle oder verbesserten Insulin-sensitivität [74] [Härtegrad C]. Ein sicherer Effekt der AGI auf Serumlipide ist nicht belegt [271] [Härtegrad B]. Eine vermehrte Ausschüttung von GLP-1 liess sich nicht nachweisen [47] [Härtegrad B].

Eine postprandiale Reduktion von D-Dimer und Prothrombinfragmenten und damit eine mögliche Reduktion des Aktivierungsgrades der Hämostase wurde bei Typ-2-Diabetikern unter Acarbose festgestellt [29] [Härtegrad C].

In einer Population mit gestörter Nüchternblutzucker zeigte sich die endotheliale Dysfunktion durch Acarbose nicht substanzspezifisch vermindert, sondern infolge der reduzierten Hyperglykämie [276] [Härtegrad C].

Ob die o.g. Veränderungen für den Patienten eine klinische Bedeutung haben, ist bisher nicht durch valide Studien belegt und sollte deshalb für die Therapieentscheidung keine primäre Rolle spielen.

1.1.1.2.5 Nebenwirkungen Gastrointestinale Beschwerden wie Blähungen, Durchfall und Bauchschmerzen sind die häufigsten Nebenwirkungen der AGI und treten von der Häufigkeit in der genannten Reihenfolge auf. Sie entstehen durch die Vergärung nicht utilisiert Kohlenhydrate im Darm. Die Beschwerden erscheinen vor allem in den ersten Wochen nach Therapiebeginn. Ausmaß und Häufigkeit der Nebenwirkungen werden bestimmt von der individuellen Glukosidaseaktivität und zeigen eine klare Abhängigkeit von der Dosierung der AGI [271] [Härtegrad A]. Da für hohe Dosen Acarbose der zusätzliche antihyperglykämische Effekt gering ist, sollten hohe Dosen vermieden werden (s. a. Kapitel 1.1.1.2.2). Anfänglich können gastrointestinale Nebenwirkungen bis zu 50% der Patienten unter AGI, versus 30% unter Placebo, betreffen. Wichtig ist deshalb einschleichend aufzudosieren. Dadurch können die intestinalen Begleiterscheinungen initial unter 30% [166] [Härtegrad B] und die Abbruchrate bei Neueinstellung auf weniger als 3% gesenkt werden [73] [Härtegrad A]. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen führen allerdings über einen längeren Zeitraum zu einer eingeschränkten Therapietreue derjenigen Patienten, die von gastrointestinalen Nebenwirkungen stark betroffen sind [110] [Härtegrad A]. Ernsthafte Nebenwirkungen treten unter AGI selten auf. Einzelfallberichte zur Entwicklung von Hepatitiden und Ileus unter AGI sind publiziert. Werden AGI in Kombination mit insulinotropen Medikamenten oder Insulin eingesetzt, so kann eine Hypoglykämie oral nur durch Glukose und nicht durch Mehrfachzucker (Oligosaccharide) behandelt werden.

1.1.1.2.6 Kontraindikationen Kontraindiziert sind AGI bei Patienten jünger als 18 Jahre und in der Schwangerschaft. Außerdem besteht eine Kontraindikation bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sowie bei Hernien, spastischem Kolon, Ileus und Subileus. Auch bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 25 ml/min) sollten AGI nicht verabreicht werden.

1.1.1.2.7 Zusammenfassung: Vor- und Nachteile der AGI AGI sind Medikamente, die die Blutglukose dadurch senken, dass AGI die Aufspaltung von Mehrfachzuckern (Di- und Oligosaccharide) verhindern. Ein Teil der mit der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate verbleibt somit im Darm und kann vom Körper nicht verwertet werden. Durch ihr pharmakologisch unterschiedliches Wirkprinzip sind AGI mit anderen Medikamenten kombiniert einsetzbar und haben einen additiven antihyperglykämischen Effekt. Es besteht eine nachgewiesene Wirksamkeit auf Surrogatparameter, Endpunktstudien liegen nicht vor. Durch die relativ geringe Senkung des HbA1c und der Blutglukose reicht in der Regel der Einsatz als Monotherapie nicht aus, um das Therapieziel einer nahe-normoglykämischen Blutzuckereinstellung zu erreichen. Ernsthafte Nebenwirkungen sind selten, gastrointestinale Nebenwirkungen, die auch die Therapietreue beeinträchtigen, jedoch häufig. AGI sind Medikamente, die ergänzend und nach sorgfältiger Abwägung des erwarteten zusätzlichen Therapieeffekts und Nutzens eingesetzt werden sollten.

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> - zu allen Therapieprinzipien (Diät, orale Antidiabetika, Insulin) in Kombination mit zusätzlichem Effekt einsetzbar - gewichtsneutral - keine Hypoglykämiegefahr - sehr selten lebensbedrohliche Nebenwirkungen 	<ul style="list-style-type: none"> - keine primäre Endpunktstudie - häufig gastrointestinale Nebenwirkungen - schlechte Therapietreue durch häufige Nebenwirkungen - geringe HbA1c-Senkung

1.1.1.3 PPAR-γ-Liganden (Rosiglitazon, Pioglitazon) Rosiglitazon und Pioglitazon sind selektive Agonisten des PPAR-γ-Rezeptors (peroxisomal proliferator activated receptor gamma) und gehören zur Klasse der Thiazolidindione (Glitazone). Diese Substanzen verbessern die Blutglukose-Kontrolle durch Verminderung der Insulinresistenz am Fettgewebe, an der Skelettmuskulatur und an der Leber [12, 163, 164, 241].

1.1.1.3.1 Indikation 1.1.1.3.1.1 Monotherapie (Rosiglitazon, Pioglitazon) Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusammen mit nicht-pharmakologischen Maßnahmen (Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität), bei denen eine Unverträglichkeit/Kontraindikation für Metformin besteht [32, 178, 198, 242, 257–260] [Härtegrad A].

1.1.1.3.1.2 Zweifachkombinationstherapie (Rosiglitazon, Pioglitazon)

▶ Mit Metformin: Bei Patienten, deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit der maximalen, bzw. maximal tolerierbaren Tagesdosis von Metformin unzureichend eingestellt ist [9, 128, 165].

▶ Mit Sulfonylharnstoffen/Sulfonylharnstoffanaloge (Glinide): Nur bei Patienten mit Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation, deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen unzureichend eingestellt ist [76, 99, 133, 176, 200, 201, 214, 230, 231, 269, 294].

1.1.1.3.1.3 Dreifachkombinationstherapie (Rosiglitazon) Bei Patienten, deren Blutzucker trotz einer oralen Zweifachkombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen unzureichend eingestellt ist [41] und gleichzeitig eine Insulintherapie zu beruflichen Einschränkungen führen würde (z.B. Fahrgastbeförderung). Das Erreichen des HbA1c-Therapieziels sollte mit der Dreifachkombinationstherapie realistisch sein [70].

1.1.1.3.1.4 Kombinationstherapie mit Insulin (Pioglitazon) Bei Patienten, deren Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt und bei denen Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist [70].

1.1.1.3.2 Dosierung 1.1.1.3.2.1 Dosierung von Rosiglitazon Eine Rosiglitazontherapie wird zumeist mit 4 mg/die eingeleitet. Diese Dosis kann bei Bedarf nach 8 Wochen auf 8 mg/die gesteigert werden. Rosiglitazon kann in ein oder zwei Dosen pro Tag gegeben werden, wobei die antihyperglykämische Effektivität der zweimal täglichen Gabe gegenüber der einmal täglichen Gabe diskret höher ist, ohne dass dieser Unterschied signifikant war. Bei einer Kombination mit einem Sulfonylharnstoff sollte die Steigerung auf 8 mg/d vorsichtig erfolgen. Es sollte eine angemessene medizinische Untersuchung vorausgehen, um das Risiko für das Auftreten einer Flüssigkeitsretention abschätzen zu können. Rosiglitazon kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, Herzinsuffizienz und Flüssigkeitsretention sind hier besonders zu berücksichtigen. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance > 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung notwendig, bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte Rosiglitazon wegen begrenzt vorliegender Studienergebnisse nur mit Vorsicht angewendet werden.

1.1.1.3.2.2 Dosierung von Pioglitazon Eine Pioglitazontherapie kann mit einer Dosis von 15 oder 30 mg begonnen und stufenweise bis zu 45 mg einmal täglich verabreicht werden. Pioglitazon kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden. Bei Kombination mit Insulin kann die bisherige Dosis des Insulins mit Beginn der Pioglitazonbehandlung beibehalten werden. Bei

Hypoglykämien in der Anamnese sollte die Dosis des Insulins reduziert werden. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 4 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Dialysepatienten liegen keine Angaben vor, weshalb Pioglitazon bei diesen Patienten nicht angewendet werden darf [70].

1.1.1.3.3 Antihyperglykämische Wirksamkeit Die mittlere antihyperglykämische Wirksamkeit von Rosiglitazon und Pioglitazon in der Monotherapie beträgt etwa 1,0% HbA1c-Senkung (0,5%–1,4%) [27, 32, 51, 62, 63, 77, 136, 143, 147, 178, 198, 212, 242, 257–260, 265, 293] [Härtegrad A].

In einer ähnlichen Dimension liegt die HbA1c-Senkung in der Zwei- und Dreifachkombinationstherapie mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen oder Sulfonylharnstoffanaloga (0,33–1,9%) [9, 41, 52, 76, 86, 99, 100, 128, 133, 165, 176, 192, 200, 214, 231, 294] [Härtegrad A].

► **Tab. 2** zeigt eine Zusammenfassung von Studien, die die antihyperglykämische Wirksamkeit einer Glitazontherapie im Vergleich zu anderen OADs untersuchten. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass die antihyperglykämische Wirksamkeit einer Glitazontherapie zu anderen OADs vergleichbar ist.

Für das Anhalten des Therapieeffektes einer initialen Monotherapie des Typ-2-Diabetes mellitus liegt ein Vergleich zwischen Rosiglitazon, Metformin und Glyburid vor [130]. Nach fünf Jahren wurde ein Therapieversagen – definiert als Nüchternblutzucker > 180 mg/dl – bei 15% der mit Rosiglitazon, bei 21% der mit Metformin und bei 34% der mit Glyburid behandelten Patienten beobachtet. Die Unterschiede waren signifikant.

1.1.1.3.4 Effekt auf kardiovaskuläre Endpunkte In der ProActive-Studie bewirkte Pioglitazon bei Patienten, die bereits ein makrovaskuläres Ereignis erlitten hatten, nach 36 Monaten eine nicht signifikante relative Risikoreduktion von 10% für den primären Endpunkt (Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Apoplex, Major-Amputation, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention (ACVB-OP, PCI), Revaskularisation von Beinarterien). Für den sekundären (kardiovaskulären) Endpunkt (Myokard-

infarkt, Apoplex, Tod) wurde eine signifikante relative Risikoreduktion von 16% beobachtet. Die „number-needed-to-treat“ zur Verhinderung eines makrovaskulären Ereignisses beträgt 144/Jahr [58]. In der mit Pioglitazon behandelten Gruppe sank der Anteil der Patienten, die eine Insulintherapie beginnen mussten, um 46,9% im Vergleich zu Placebo. In der Pioglitazon-Gruppe wurden im Vergleich zur Placebo-Gruppe 1,6% mehr Patienten wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert. Ödeme traten in der Pioglitazon-Gruppe bei 21,6%, in der Placebo-Gruppe bei 13,0% auf.

Eine Metaanalyse von Eurich zeigte für Glitazone eine Reduktion der Gesamtmortalität für Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz bei gleichzeitig erhöhtem Risiko einer Krankenhauseinweisung aufgrund von Dekompensation der Herzinsuffizienz [66]. Nissen & Wolski [185] publizierten eine Metaanalyse von 42 Studien mit Rosiglitazon als Studienmedikament, die einen signifikanten Anstieg des Risikos für Myokardinfarkte (Odds ratio 1,43) unter Rosiglitazon-Medikation im Vergleich mit den Kontrollgruppen (Placebo und Vergleichssubstanzen) feststellte. Auch das Mortalitätsrisiko aufgrund kardiovaskulärer Ursachen war in dieser Analyse unter Rosiglitazon-Therapie höher (Odds ratio 1,64) verpasste aber knapp das Signifikanzniveau ($p=0,06$). Im zugehörigen Editorial werden als Schwächen dieser Analyse aufgeführt: relativ kleine Anzahl von kardiovaskulären Ereignissen; Analyse nur von summarischen Studiendaten und nicht von einzelnen Patientendaten, so dass die Zeit bis zum Ereignis und Dosis-Ereignisbeziehungen nicht erfasst wurden; Kontrollgruppen mit Placebo und Vergleichmedikation vermischt; keine Standardmethode zur Diagnose und Sicherung der Endpunkte [210].

Home et al. [114] veröffentlichten eine Interims-Analyse der noch laufenden RECORD-Studie mit insgesamt 4447 Patienten, die nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff entweder mit der Kombination Metformin plus Sulfonylharnstoff oder Rosiglitazon plus Metformin oder Sulfonylharnstoff behandelt werden. Hier wurden nach einer mittleren Beobachtungszeit von 3,75 Jahren keine signifikanten Unterschiede zwischen der Rosiglitazon- und der Kontrollgruppe

Tab. 2 Studien mit Untersuchung der antihyperglykämischen Wirksamkeit einer Glitazontherapie im Vergleich zu anderen OADs.

Vergleich einer Glitazon-Monotherapie mit anderen OAD							
	Autor	EK	n	Therapiedauer	HbA1c initial	Δ HbA1c	p
Rosi vs. Placebo	Carey 2002	Ib	33	16	7,8 vs. 7,1	-0,7 vs. +0,4	<0,05
Rosi vs. Metf vs. Plaz	Natali 2004	Ib	74	16	7,7 / 7,8 / 7,6	+0,09 / -0,33 / +1,3	n. s.
Rosi vs. Metf	Tiikkainen 2004	Ib	20	16	7,0 vs. 6,9	0,4 vs. 0,7	n. s.
Rosi vs. Glibenclamid	St. John-Sutton 2002	Ib	203	52	9,1 vs. 9,5	1,1 vs. 1,1	k. A.
Rosi vs. Glibenclamid	Yosefy 2004	Ib	48	8	7,4 vs. 7,2	1,2 vs. 0,9	n. s.
Pio vs. Metf	Pavo 2003	Ib	205	32	8,6 vs. 8,6	1,3 vs. 1,5	n. s.
Pio vs. Metf	Schernthaler 2004	Ib	1 199	52	8,7 vs. 8,7	1,41 vs. 1,5	n. s.
Pio vs. Gliclazid	Charbonnel 2004	Ib	1 270	52	8,7 vs. 8,7	1,4 vs. 1,4	n. s.
Pio vs. Glimепирид	Tan 2004	Ib	244	52	8,54 vs. 8,45	0,78 vs. 0,68	n. s.
Pio vs. Glibenclamid	Tan 2004	Ib	200	52	8,4 vs. 8,5	0,5 vs. 0,4	n. s.
Pio vs. Glibenclamid	Watanabe 2004	Ib	27	26	6,9 vs. 7,2	0,8 vs. 0,9	k. A.
Pio vs. Glibencl	Ebeling 2001	Ib	29	26	9,1 vs. 8,9	1,1 vs. 1,2	k. A.
Pio vs. Gliclazid vs. Metf	Lawrence 2004	Ib	60	26	7,43 / 7,85 / 8,04	1,2 vs. 1,2 vs. 1,1	n. s.
Pio vs. Glimепирид	Langenfeld 2005	Ib	173	24	7,52 vs. 7,44	0,81 vs. 0,61	n. s.

Rosi = Rosiglitazon, Pio = Pioglitazon, Metf = Metformin, Plaz = Placebo, EK = Evidenzklasse, n = Anzahl der Studienteilnehmer, Therapiedauer in Wochen, HbA1c in %, p = Signifikanzniveau, n. s. = nicht signifikant ($p > 0,05$), k. A. = keine Angabe

bezüglich Myokardinfarkt- und Risiko der kardiovaskulären Mortalität gefunden. Allerdings trat unter Rosiglitazon häufiger eine Herzinsuffizienz auf [114].

Eine weitere Metaanalyse von Studien mit Rosiglitazon ergab ein erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko allerdings ohne erhöhtes Risiko eines Todes aufgrund kardiovaskulärer Ursachen [252]. Letztgenannter Befund wurde in einer weiteren Metaanalyse bestätigt [142]. In der ACCORD- und VADT-Studie fand sich kein Hinweis für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch Rosiglitazon.

Von Seiten des Pharmakotherapieausschusses der DDG liegt eine ausführliche Stellungnahme zu dieser Problematik vor. (http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/rosi_final.doc)

Die EMEA nennt aufgrund der zitierten Daten als Kontraindikation für Rosiglitazon ein akutes Koronarsyndrom wie Angina pectoris, Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt und ST-Hebungs-Myokardinfarkt. Dieselbe Behörde empfiehlt die Anwendung von Rosiglitazon nicht bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und/oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Presseerklärung EMEA 24.01.08 – Doc.Ref.EMEA/42232/2008). Diese Punkte wurden auch in die aktuelle Fachinformation aufgenommen.

1.1.1.3.4 Wirkung auf metabolische Parameter

1.1.1.3.4.1 Effekt auf Lipidparameter [291] [9, 79, 91, 135, 201, 272, 274]

	Rosiglitazon	Pioglitazon
LDL-Cholesterin	▲ 8–16 % Verschiebung von small-dense zu large-buoyant	◀▶ – 4 bis + 4 % Verschiebung von small-dense zu large-buoyant
HDL-Cholesterin	▲ 5–13 %	▲ 0 bis 13 %
Triglyzeride	+ 2 bis – 19 %	0 bis – 26 %
freie Fettsäuren	▼	▼

* Veränderung zum Ausgangswert i. Vgl. zu Plazebo

1.1.1.3.4.2 Effekt auf Blutdruck Für Rosiglitazon und Pioglitazon wurden in einigen Studien signifikante Senkungen sowohl des diastolischen (bis 4,2 mmHg), als auch des systolischen (bis 6,2 mmHg) Blutdruckes nachgewiesen [178, 198, 257, 293].

1.1.1.3.4.3 Effekt auf Marker der Insulinresistenz Für Rosiglitazon und Pioglitazon wurden im Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika signifikante Verbesserungen von Markern der Insulinresistenz wie Nüchtern-Plasmainsulin, postprandiale Insulinspiegel und HOMA-Indices gezeigt [9, 32, 51–53, 133, 176, 178, 198, 200, 201, 230, 231, 242, 258, 259, 285]. (HOMA-Insulinresistenzindex (HOMA-IR): Nüchtern-Insulin (µU/ml) × Nüchtern-Glukose (mmol/l) / 22,5; HOMA-Insulinsekretion (HOMA-β): 20 × Nüchtern-Insulin (µU/l) / Nüchtern-Glukose (mmol/l) – 3,5 bzw. HOMA-Calculator unter www.dtu.ox.ac.uk)

1.1.1.3.4.4 Effekt auf Intima-Media-Dicke der A. carotis Für Pioglitazon wurde im Vergleich mit Glimperid eine signifikant geringere Progression der Intima-Media-Dicke beobachtet [167]. In einer kleineren Studie wurde für Rosiglitazon im Vergleich mit Metformin eine Regression der Intima-Media-Dicke beschrieben [256].

1.1.1.3.5 Klinisch relevante Nebenwirkungen [9, 32, 70, 99, 128, 133, 165, 176, 178, 198, 201, 213, 228, 231, 242, 246, 249, 257–260, 294]

	Rosiglitazon	Pioglitazon
Flüssigkeitsretention	Ödeme (3,0–5,4%)*	Ödeme (6–9%)*
	Herzinsuffizienz (0,2–0,6% bei Kombination mit OAD)	Herzinsuffizienz (um 1%)
Stoffwechsel	Gewichtszunahme (1–5 kg)	Gewichtszunahme (0,7–3,5 kg)
	+ Metformin: + 3,3 kg	+ Metformin: + 1,5 kg
	+ Sulfonylharnstoff: + 5,1 kg	+ Sulfonylharnstoff: + 2,8 kg
	Hypoglykämie in Kombination mit Sulfonylharnstoffen	Hypoglykämie in Kombination mit Sulfonylharnstoffen
Gastrointestinaltrakt	Diarrhöen, Flatulenz, Obstipation	Flatulenz
Hämatologie	Anämie	Hb- und Hk-Reduktion um ca 4%
Augenerkrankungen	Auftreten oder Verschlechterung Makula-ödem (selten)	Auftreten oder Verschlechterung Makula-ödem (nicht bekannt)
	ZNS	Zephalgien
Leber-Gallen-Funktion	gestörte Leberfunktion, die vor allem aufgrund erhöhter Leberenzymwerte nachgewiesen wird (selten)	Leberfunktionsstörungen (selten)
Bewegungsapparat	erhöhte Frakturrate distaler oberer oder unterer Extremitäten bei weiblichen Patienten	erhöhte Frakturrate distaler oberer oder unterer Extremitäten bei weiblichen Patienten

* bei der Kombination von Glitazonen mit Insulin treten in 15% Ödeme auf, Herzinsuffizienz bei 2,5%

1.1.1.3.6 Kontraindikationen (Fachinformation Avandia® März 2008, [70], Presseerklärung EMEA 24.01.08 – Doc.Ref.EMEA/42232/2008) Rosiglitazon und Pioglitazon sind kontraindiziert bei Patienten mit

- ▶ Leberfunktionsstörungen
 - ▶ Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (NYHA I–IV)
 - ▶ Schwangerschaft sowie während der Stillzeit
 - ▶ Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe
 - ▶ diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma
- Rosiglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom wie Angina pectoris, Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt und ST-Hebungs-Myokardinfarkt. Die Anwendung von Rosiglitazon wird nicht empfohlen bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und/oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

1.1.1.3.7 Glitazone: Vor- und Nachteile [163, 196]

Vorteile	Nachteile
– pathophysiologisch orientierte Therapie (Senkung der viszeralen Lipidakkumulation, Reduktion der Glukoneogenese)	– Gewichtszunahme
– keine Hypoglykämien in der Monotherapie	– Unsicherheit bezüglich des kardiovaskulären Risikos bei Rosiglitazon [55, 142, 185, 252]
– weniger Hypoglykämien in der Kombinationstherapie mit Metformin im Vgl. zu Sulfonylharnstoffen bei Übergewichtigen ([97])	

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> – Risikoreduktion des (sekundären) kardiovaskulären Endpunktes in der ProActive-Studie (Pioglitazon) – günstige Beeinflussung neuer kardiovaskulärer Surrogatparameter (Adiponektin, hsCRP, MMP-9, PAI-1) [38, 65, 96, 134, 161, 200, 284]. – weitere Risikofaktoren werden günstig beeinflusst (Lipidparameter, Blutdruck▼) 	<ul style="list-style-type: none"> – Ödembildung – Herzinsuffizienz (Risiko bei Kombination mit Insulin zusätzlich gesteigert) – erhöhte Frakturrate distaler oberer oder unterer Extremitäten bei weiblichen Patienten
<ul style="list-style-type: none"> – Verbesserung der Mikroalbuminurie [11, 202]. 	

1.1.1.4 Kombinationstherapie der nicht- β -zytotrop wirkenden Medikamente

Im Folgenden werden die Kombinationstherapien von Biguaniden und α -Glukosidasehemmern sowie von Biguaniden und PPAR- γ -Liganden (Rosiglitazon und Pioglitazon) beschrieben. Die dritte, theoretisch mögliche Kombinationstherapie (α -Glukosidasehemmer und PPAR- γ -Liganden) ist nicht zugelassen; darüber hinaus wurden zu dieser möglichen Kombination bisher keine Daten veröffentlicht.

1.1.1.4.1 Biguanide und α -Glukosidasehemmer **1.1.1.4.1.1 Indikation** Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Monotherapie mit einer der beiden Substanzen nicht zum Erreichen des HbA1c-Zielwertes geführt hat [33, 226] [Härtegrad A].

1.1.1.4.1.2 Antihyperglykämische Wirksamkeit Die Ergebnisse des Acarbose-Arms der UKPDS-Studie zeigten, dass die zusätzliche Gabe von Acarbose bei diesen mit unterschiedlichen Vortherapien (u.a. Metformin) behandelten Patienten zu einer durchschnittlichen Senkung des HbA1c um 0,5% führte (in der Gruppe der Patienten, die Acarbose über einen Zeitraum von 3 Jahren einnahm [39% des Acarbosearms]; in der Gesamtkohorte des Acarbose-Arms wurde der HbA1c um 0,2% gesenkt) [110] [Härtegrad B].

1.1.1.4.2 Biguanide und PPAR- γ -Liganden **1.1.1.4.2.1 Indikation** Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Monotherapie mit Metformin nicht zum Erreichen des HbA1c-Zielwertes geführt hat [63, 77] [Härtegrad A].

1.1.1.4.2.2 Antihyperglykämische Wirksamkeit **Tab. 3** zeigt die bisher veröffentlichten Studien zum Effekt einer zusätzlichen Therapie mit Rosiglitazon bzw. Pioglitazon bei Typ-2-Diabetikern, die mit Metformin vorbehandelt und darunter ungenügend eingestellt waren.

1.1.2 β -zytotrop wirkende orale Antidiabetika: Kaliumkanal-Hemmer

Sulfonylharnstoffe, Repaglinid und Nateglinid stimulieren die Sekretion von Insulin durch Hemmung der ATP-regulierten Kaliumkanäle in der Plasmamembran der β -Zellen [195]. Dieser β -zytotrope Effekt tritt dosisabhängig sowohl bei Hyper- als auch bei Normo- und Hypoglykämie ein. Von den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid und Glimperid sind darüber hinaus direkte Wirkungen auf Nicht- β -Zellen beschrieben, deren Beitrag zur klinischen Wirkung jedoch umstritten und unklar ist. Repaglinid und Nateglinid sind chemisch gesehen keine Sulfonylharnstoffe, ihre Molekülstrukturen sind aber eng mit denjenigen der Blutglukose-senkenden Sulfonylharnstoffe verwandt [195]. Repaglinid und Nateglinid unterscheiden sich vor allem in ihrer kurzen Wirkungsdauer und schnellen Elimination von den in Deutschland verfügbaren Sulfonylharnstoffen. Ihre Applikation unmittelbar vor Hauptmahlzeiten soll dem pathophysiologisch begründeten Ziel dienen, vor allem die prandialen Blutglukoseanstiege zu senken sowie die Häufigkeit postprandialer Hypoglykämien zu reduzieren.

1.1.2.1 Sulfonylharnstoffe

1.1.2.1.1 Indikation Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusammen mit nicht-pharmakologischen Maßnahmen (Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität), bei denen eine Unverträglichkeit/Kontraindikation für Metformin besteht.

Am besten belegt ist die Monotherapie mit Glibenclamid, vor allem auch aufgrund der Ergebnisse in der UKPDS [[267] [Härtegrad A]. Es gibt aber keinen eindeutigen Nachweis, dass die Therapie mit einem anderen der in Deutschland verfügbaren Sulfonylharnstoffe zu schlechteren Ergebnissen führt, obwohl diesbezügliche Endpunktstudien fehlen. Über die Monotherapie hinaus kann die Kombinationstherapie mit einem α -Glukosidasehemmstoff in Betracht kommen [33, 110] [Härtegrad B] oder mit einem PPAR γ -Liganden (bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder Metformin-Kontraindikation) [136] [Härtegrad A]. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie eines Sulfonylharnstoffs mit Metformin ist unklar (siehe 1.1.2.3.1).

1.1.2.1.2 Dosierung Nach den Herstellerangaben sollte die Therapie mit einem der in Deutschland verfügbaren Sulfonylharnstoffe einschleichend mit folgenden Tagesdosen beginnen: 1,75–3,5 mg Glibenclamid, 12,5 mg Glibornurid, 40 mg Gliclazid, 1 mg Glimperid, 15 mg Gliquidon, 0,5–1 g Tolbutamid. Weitere Herstellerangaben betreffen die schrittweise Dosissteigerung bei unbefriedigender Stoffwechseleinstellung (auf maximale Tagesdosen

Tab. 3 Studien zum Effekt einer zusätzlichen Therapie mit Rosiglitazon bzw. Pioglitazon nach Vorbehandlung mit Metformin.

Kombinationstherapie Glitazone + Biguanide						
	Autor	EK	n	HbA1c initial	Δ A1c (%)	p
Rosi + Metf (2 g) vs. Metf (3 g)	Bailey 2005	Ib	551	7,4 vs. 7,5	0,33 vs. 0,1	<0,001
Rosi 4 mg / 8 mg + Metf vs. Metf	Fonseca 2000	Ib	348	8,9 / 8,9 vs. 8,6	0,56 / 0,78 vs. +0,45	<0,001
Rosi + Metf vs. Glimperid + Metf	Derosa 2005 a	Ib	95	8,0 vs. 7,9	0,6 vs. 0,7	n. s.
Rosi + Metf vs. Glibencl + Metf	Garber 2006	Ib	318	8,4 vs. 8,5	1,1 vs. 1,5	<0,001
Pio + Metf vs. Glicl + Metf	Matthews 2005	Ib	637	8,71 vs. 8,53	0,99 vs. 1,01	n. s.
Pio + Metf vs. Glibenclamid + Metf	Hanefeld 2006	IIb	500	8,5 vs. 8,6	1,0 vs. 0,6	<0,005
Pio + Met vs. Glimperid + Met	Umpierrez 2006	Ib	203	8,31 vs. 8,4	1,23 vs. 1,3	n. s.

Rosi = Rosiglitazon, Pio = Pioglitazon, Metf = Metformin, Plaz = Placebo, EK = Evidenzklasse, n = Anzahl der Studienteilnehmer, Therapiedauer in Wochen, HbA1c in %, p = Signifikanzniveau, n. s. = nicht signifikant (p > 0,05)

von 10,5 mg Glibenclamid, 75 mg Glibornurid, 240 mg Gliclazid, 6 mg Glimepirid, 120 mg Gliquidon, oder 2 g Tolbutamid) und Empfehlungen, bei niedrigen oder mittleren Dosierungen die gesamte Tagesdosis zum Frühstück einzunehmen und bei hoher Dosierung eine Unterteilung in eine morgendliche und abendliche Einnahme vorzunehmen. Für Glimepirid wird hervorgehoben, das Präparat brauche nur einmal täglich (morgens) eingenommen werden. Aber auch Glibenclamid sollte nur einmal täglich (morgens bis zu 7 mg) eingenommen werden, weil es keine klinischen Studien gibt, die den Vorteil einer mehrmals täglichen Dosierung von Glibenclamid belegen, und weil eine zusätzliche abendliche Gabe von 3,5 mg Glibenclamid das Hypoglykämierisiko steigert, möglicherweise als Folge höherer Blutspiegel an β -zytotropen Glibenclamid-Metaboliten [120, 121, 275].

1.1.2.1.3 Antihyperglykämische Wirksamkeit Glibenclamid ist der einzige in Deutschland verfügbare Sulfonylharnstoff, dessen Langzeitanwendung nachgewiesenermaßen zu einer signifikanten Abnahme mikrovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes führte [267]. Dagegen wurden die makrovaskulären Komplikationen und der Diabetes-bezogene Tod nur durch Metformin reduziert, nicht aber durch Sulfonylharnstoffe. Bei intensiver antihyperglykämischer Therapie mit Glibenclamid lag der HbA1c-Wert (Mittelwert im 10-Jahres-Zeitraum) bei 7,2%, bei konventioneller Therapie mit Diät bei 7,9% [267]. Eine Vergleichsstudie für Monotherapie mit Glibenclamid bzw. Glimepirid berichtete eine Senkung des HbA1c-Ausgangswerts (8,5%) um 0,83% bzw. 0,85% [56]. Verglichen mit Metformin haben Sulfonylharnstoffe eine sehr ähnliche Wirkung auf HbA1c, Nüchternblutglukose und postprandiale Blutglukose [26, 106]. Die Wirkung von Glibenclamid lässt jedoch schneller nach als die von Metformin und Rosiglitazon: nach 5 Jahren fanden sich 34% Sekundärversager verglichen mit 21% unter Metformin und 15% unter Rosiglitazon [130]. Sulfonylharnstoffe scheinen daher den natürlichen Verlauf der Erkrankung am wenigsten zu verlangsamen.

1.1.2.1.4 Nebenwirkungen Entsprechend ihres β -zytotropen Effekts können alle Sulfonylharnstoffe Gewichtszunahme und Hypoglykämie bewirken. Bei Behandlung mit Glibenclamid (zusätzlich zu diätetischer Behandlung) erlebten pro Jahr 1,4% der Patienten schwere Hypoglykämien (Patienten konnten ihre Hypoglykämie-Symptome nicht ohne Hilfe behandeln), im Vergleich zu 0,7% bei Behandlung nur mit Diät [267]. Es ist nicht gesichert, dass bei vergleichbarer antidiabetischer Therapie andere Sulfonylharnstoffe wesentlich seltener als Glibenclamid zu Hypoglykämien führen [59, 245]. In lediglich einer Studie wurden bei Glimepirid-Therapie seltener Hypoglykämien beobachtet als bei Glibenclamid-Therapie [113]. Allerdings waren die beiden verglichenen Patientenkollektive sehr unterschiedlich. Sulfonylharnstoffe können in seltenen Fällen gastrointestinale Störungen (z. B. Völlegefühl, Übelkeit), sehr selten Störungen der Hämatopoese und allergische Reaktionen bewirken.

Der Verdacht, dass Sulfonylharnstoffe das Risiko für kardiovaskuläre Zwischenfälle erhöhen, wurde in kontrollierten Interventionsstudien mit Patienten ohne Vorschädigungen nicht bestätigt [130, 267]; auch eine retrospektive Analyse von Patienten mit Myokardinfarkt ergab keinen begünstigenden Effekt der Sulfonylharnstoffe [42, 137]. Mehrere andere Studien ergaben Hinweise auf ungünstige kardiale Wirkungen von Glibenclamid (z. B. auf die ischämische Präkonditionierung, EKG-Veränderungen [117, 138, 151, 190]) und auf die kardiale Mortalität [88], z. T. bei Patienten mit vorgeschädigtem Herzen sowie unter der Kombination Sulfonylharnstoff-Metformin [75, 191]. Es kann je-

doch wegen ihres retrospektiven Designs für keine dieser Studien ausgeschlossen werden, dass sich Patienten mit weiter fortgeschrittenem Diabetes und höherem kardiovaskulären Risiko in den mit Sulfonylharnstoff und insbesondere mit der Kombination Sulfonylharnstoff/Metformin behandelten Gruppen angereichert haben.

1.1.2.1.5 Kontraindikationen Sulfonylharnstoffe sind kontraindiziert bei

- ▶ Typ-1-Diabetes
- ▶ komplettem Sekundärversagen einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Analoga, insbesondere bei azidotischer Stoffwechselfeldkompensation, Präkoma oder Koma
- ▶ Pankreatektomie
- ▶ eingeschränkte Nierenfunktion (Therapie mit Gliquidon unter strenger Überwachung möglich)
- ▶ schweren Leberfunktionsstörungen
- ▶ Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoffe sowie (wegen Kreuzallergien) gegen Sulfonamid-Chemotherapeutika, Sulfonamid-Diuretika und Probenecid
- ▶ größeren operativen Eingriffen, Unfällen und Infekten, bei denen mit einem Postaggressionssyndrom zu rechnen ist
- ▶ geplanter oder bestehender Schwangerschaft und in der Stillzeit

Tolbutamid und Gliquidon sind außerdem bei akuter Porphyrie kontraindiziert.

Gliclazid ist außerdem bei Miconazol-Applikation kontraindiziert.

1.1.2.1.6 Vor- und Nachteile der Sulfonylharnstoffe

Vorteile	Nachteile
– für Glibenclamid positive Endpunktdaten für mikrovaskuläre Komplikationen	– Hypoglykämiegefahr
– umfangreiche Erfahrung bei der Langzeitanwendung	– Gewichtszunahme
	– Wirkung lässt schneller nach als die von Metformin oder Rosiglitazon

1.1.2.2 Sulfonylharnstoff-Analoga (Repaglinid, Nateglinid)

1.1.2.2.1 Indikation Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren Stoffwechsel trotz Ernährungs- und Bewegungstherapie nur unbefriedigend eingestellt ist, kann eine Monotherapie mit Repaglinid in Betracht kommen [90, 126, 158, 174] [Härtegrad A]. Repaglinid ist auch zur Kombinationstherapie mit Metformin zugelassen. Aufgrund unzureichender Erfahrung bei der Langzeitanwendung ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Kombinationstherapie jedoch unklar. Dies gilt ebenso für Nateglinid, das nur für die Kombinationstherapie mit Metformin zugelassen ist, und zwar dann, wenn der Stoffwechsel der Patienten mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis nicht ausreichend eingestellt werden kann [115, 173] [Härtegrad B].

1.1.2.2.2 Dosierung Die Plasmakonzentration von Repaglinid und Nateglinid ist innerhalb 1 bzw. 1,5 Stunden nach Einnahme maximal und fällt mit einer Halbwertszeit von 1 bzw. 1,4 Stunden ab [150]. Diese Kinetiken führen zu einem schnellen Anstieg der Plasmainsulinspiegel, die nach ~4 bzw. ~2 Stunden die Ausgangswerte wieder nahezu erreicht haben [61]. So werden besonders prandiale Blutglukoseanstiege gedämpft. Daher sollen Repaglinid und Nateglinid unmittelbar vor Hauptmahlzeiten eingenommen werden. Die Therapie mit Repaglinid soll mit einer Tagesdosis von 0,5 mg zu den Hauptmahlzeiten beginnen, die Therapie mit Nateglinid mit einer Tagesdosis von dreimal 60 mg. Bei unbefriedigender Stoffwechseleinstellung kann die Tagesdosis von Repaglinid schrittweise auf maximal 16 mg

gesteigert werden, wobei die maximale Einzeldosis 4 mg beträgt. Bei unbefriedigender Stoffwechseleinstellung kann die Tagesdosis von Nateglinid auf maximal dreimal 180 mg gesteigert werden.

1.1.2.2.3 Antihyperglykämische Wirksamkeit Studien zum Effekt von Repaglinid auf den HbA1c bei pharmakonaiven Typ-2-Diabetikern zeigen im Mittel eine Reduktion des HbA1c-Wertes um 1,7% (HbA1c 9,1% >> 7,4%) [90, 126, 158, 174] [Härtegrad A]. Eine Vergleichsstudie für Monotherapie mit Repaglinid bzw. Glibenclamid berichtete über eine Senkung des HbA1c-Ausgangswerts (9,4% bzw. 9,6%) um 1,8% bzw. 1,6% nach 3 Monaten bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die zuvor noch nicht mit antidiabetischen Medikamenten behandelt worden waren [158]. Erwartungsgemäß fielen die HbA1c-Senkungen durch Repaglinid geringer aus, wenn die HbA1c-Ausgangswerte niedriger lagen, sie waren aber auch in diesen Studien nicht signifikant verschieden vom Glibenclamid-Effekt [144].

Für die Monotherapie mit Nateglinid (3 × 120 mg/die) wurden im Vergleich zu Placebo HbA1c-Senkungen von 0,6–1% berichtet [60]. Ein direkter Vergleich von Repaglinid und Nateglinid kam zu der Schlussfolgerung, dass Repaglinid eine signifikant größere Senkung von Nüchternblutzucker und HbA1c, aber eine größere Gewichtszunahme bewirkte [229]. Es ist aber nicht auszuschließen, dass eine Erhöhung der Nategliniddosierung über 120 mg/Mahlzeit einen stärkeren Effekt bewirken kann. Ob Repaglinid und Nateglinid neben einer in der HbA1c-Senkung erfassten Blutglukosesenkung durch bevorzugte prandiale Blutglukosesenkung einen zusätzlichen therapeutischen Effekt ausüben, muss durch Studien mit Endpunktdaten geprüft werden.

1.1.2.2.4 Nebenwirkungen Entsprechend ihres β -zytotropen Effekts können Repaglinid und Nateglinid prinzipiell Gewichtszunahme und Hypoglykämie bewirken. Unter Repaglinid-Behandlung wurde in einer Studie Gewichtszunahme beobachtet [158], in einer anderen nicht [174]. Die bisher publizierten Untersuchungen belegen nicht eindeutig, dass das Hypoglykämierisiko bei Langzeitbehandlung mit Repaglinid oder Nateglinid wesentlich niedriger ist als bei Behandlung mit Sulfonylharnstoffen [102, 145, 158].

Es ist unbekannt, ob Sulfonylharnstoff-Analoga das Risiko für kardiovaskuläre Zwischenfälle erhöhen. Anders als für Sulfonylharnstoffe und D-Phenylalanin-Derivate, zu denen Nateglinid gehört, ist für Benzoessäurederivate, zu denen Repaglinid gehört, in präklinischen Studien keine Selektivität für SUR1, dem Sulfonylharnstoffrezeptor-Subtyp der β -Zelle, gegenüber SUR2A und SUR2B, den kardiovaskulären Sulfonylharnstoffrezeptor-Subtypen, gesehen worden [40, 171].

Repaglinid wird durch CYP2C8 inaktiviert, sodass die gleichzeitige Verabreichung eines zweiten CYP2C8-Substrats (z. B. Gemfibrozil) die Wirkung verlängern (Anstieg der Eliminationshalbwertszeit auf 3,7 h) und verstärken kann. Repaglinid kann in seltenen Fällen gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit, Völlegefühl) und allergische Reaktionen bewirken. Nateglinid kann in seltenen Fällen eine Erhöhung der Leberenzymwerte und allergische Reaktionen auslösen.

1.1.2.2.5 Kontraindikationen Repaglinid ist kontraindiziert

- ▶ in Kombination mit Gemfibrozil oder einem anderen durch CYP2C8 metabolisierten Wirkstoff

Repaglinid und Nateglinid sind kontraindiziert bei

- ▶ Typ-1-Diabetes
- ▶ komplettem Sekundärversagen einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Analoga, insbesondere bei azidotischer Stoffwechseldekompensation, Präkoma oder Koma

- ▶ Pankreatektomie
- ▶ schweren Lebererkrankungen
- ▶ Überempfindlichkeit gegen Repaglinid oder Nateglinid
- ▶ größeren operativen Eingriffen, Unfällen und Infekten, bei denen mit einem Postaggressionssyndrom zu rechnen ist
- ▶ geplanter oder bestehender Schwangerschaft und in der Stillzeit

1.1.2.2.6 Vor- und Nachteile der Sulfonylharnstoff-Analoga

Vorteile	Nachteile
– ausgeprägte Wirkung auf p. p. Blutglukose	– Hypoglykämiegefahr – Gewichtszunahme – fehlende Endpunktdaten – keine umfangreiche Erfahrung bei der Langzeitanwendung – Sicherheit in Kombination mit Metformin oder Glitazon ungeklärt

1.1.2.3 Kombinationstherapie mit nicht- β -zytotrop wirkenden oralen Antidiabetika

1.1.2.3.1 β -zytrotrope Substanzen und Metformin Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren Stoffwechsel unter einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoff unbefriedigend eingestellt war, verbesserte eine zusätzliche Therapie mit Metformin die Stoffwechseleinstellung [268]. Die Kombination mit Glibenclamid oder Chlorpropamid führte jedoch zu einem Anstieg Diabetesbezogener Todesfälle [im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie; [180, 268]]. Dieses ungünstige Ergebnis wurde von den Autoren mit der nachträglichen Änderung der Studienmedikation erklärt. Mehrere retrospektive Studien z. T. mit sehr großen Patientenzahlen brachten keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko der Kombination [42, 94]. Es gibt jedoch auch andere Studien, die über negative Endpunktdaten der Kombinationstherapie berichten [69, 75, 191, 251]. Es kann wegen des retrospektiven Designs für keine dieser Studien ausgeschlossen werden, dass sich Patienten mit höherem Risiko in der mit der Kombination behandelten Gruppe angereichert haben. Dennoch bleibt das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie eines Sulfonylharnstoffs mit Metformin bez. der kardiovaskulären Endpunkte weiter unklar.

Im Vergleich zu einer Metformin-Monotherapie führte die Therapie mit einer Metformin-Repaglinid- oder einer Metformin-Nateglinid-Kombination zu einer stärkeren HbA1c-Senkung [115, 173]. Auch für die Therapie mit der Kombination Metformin plus Sulfonylharnstoff-Analoga kann ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nicht ausgeschlossen werden, weil entsprechende Langzeituntersuchungen nicht publiziert sind und weil Sulfonylharnstoff-Analoga durch denselben Wirkmechanismus β -zytotrop wirken wie Sulfonylharnstoffe. Langzeituntersuchungen zur Sicherheit der Metformin-Repaglinid-Kombinationstherapie sind auch deshalb erforderlich, weil Repaglinid nicht zwischen den verschiedenen Sulfonylharnstoffrezeptor-Subtypen unterscheidet (siehe 1.1.2.2.4).

1.1.2.3.2 β -zytrotrope Substanzen und α -Glukosidasehemmer Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren Stoffwechsel mit einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie nur unbefriedigend eingestellt ist, kann eine zusätzliche Therapie mit einem α -Glukosidasehemmer in Betracht kommen. Bei zusätzlicher Therapie mit Acarbose oder Miglitol wurden abhängig vom Ausgangswert zusätzliche Senkungen des HbA1c von 0,5–1% gesehen [110, 125, 280] [Härtegrad B]. Endpunktdaten bei Langzeitanwendung gibt es bisher nicht für die Kombinationstherapie einer β -zytotropen Substanz mit einem α -Glukosidasehemmer.

1.1.2.3.3 β -zytrotrope Substanzen und PPAR γ -Liganden Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren HbA1c-Therapieziel bei Metformin-Unverträglichkeit oder Metformin-Kontraindikation mit einer Sulfonylharnstoff- oder Glinid-Monotherapie nicht erreicht wird, kommt eine zusätzliche Therapie mit einem PPAR γ -Liganden in Betracht (s. [Tab. 4](#)).

Von Dailey et al. wurde eine Tripeltherapie bestehend aus Metformin/Glibenclamid/Rosiglitazon gegen eine Kombinationstherapie aus Metformin/Glibenclamid untersucht. Unter der Tripeltherapie wurde nach 24 Wochen eine im Vergleich zur Zweifachtherapie signifikant stärkere Absenkung des Nüchternblutzuckers und des HbA1c-Wertes beobachtet [41].

Rosenstock et al. verglichen den Effekt von 10E/d Insulin-Glargin mit Rosiglitazon 4mg/d bei Patienten, die unter einer Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoffen mit dem HbA1c zwischen 7,5 und 11% lagen. Der Effekt auf den HbA1c-Wert war nach 24 Wochen zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Der Nüchternblutzucker wurde unter Insulin-Glargin signifikant stärker gesenkt [232, 233].

1.1.3 DPP-4-Inhibitoren

DPP-4-Inhibitoren sind eine neue Klasse oraler Antidiabetika, die das Enzym Dipeptidyl-Peptidase IV (DPP-4) hemmen. DPP-4 ist ein geschwindigkeitsbestimmendes Schlüsselenzym für die Degradation der Inkretinhormone Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) sowie anderer regulatorischer Peptide [169]. Durch DPP-4-Hemmung werden die endogenen Konzentrationen dieser Peptide erhöht und damit deren Wirkung, insbesondere die von endogenem GLP-1 verstärkt. GLP-1 stimuliert glukoseabhängig nur unter Hyperglykämiebedingungen die Insulinsekretion und hemmt die Glukagonsekretion der pankreatischen Alphazelle. Diese Wirkungen sind hauptsächlich für die antihyperglykämischen Eigenschaften der DPP-4-Inhibitoren verantwortlich und verschwinden, wenn die Blutzuckerwerte unter den Normalbereich sinken. Daher besitzen DPP-4-Inhibitoren kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Zudem haben sie keinen Einfluss auf das Körpergewicht. In Tiermodellen zeigen DPP-4-Inhibitoren günstige Einflüsse auf Inselfunktion und -morphologie, ob diese beim Menschen auch bestehen, ist derzeit nicht geklärt [84].

Chemisch sind die in der Literatur erwähnten DPP-4-Inhibitoren Sitagliptin, Vildagliptin und weitere unterschiedlich und bilden keine einheitliche Stoffklasse. Aus diesem Grund ist die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der einzelnen Stoffe nicht unmittelbar vergleichbar [13]. In Deutschland sind derzeit nur Sitagliptin und Vildagliptin zugelassen und auf dem Markt. Aus

diesem Grund wird im Folgenden vor allem bei den Punkten Indikationen, Dosierung und Kontraindikationen nur auf diese beiden Substanzen Bezug genommen.

1.1.3.1 Indikation Sitagliptin und Vildagliptin sind zur oralen Kombinationstherapie zugelassen. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren Stoffwechsel trotz Lebensstilintervention und einer oralen Medikation mit Metformin nur unbefriedigend eingestellt ist, kann eine zusätzliche Therapie mit diesen DPP-4-Inhibitoren in Betracht kommen, insbesondere wenn als Therapieziel eine Hypoglykämievermeidung (z.B. Faktoren der Berufstätigkeit, Begleiterkrankungen, Patientensicherheit) oder die Kontrolle des Körpergewichts mit im Vordergrund steht. Für Sitagliptin und Vildagliptin existieren auch fixe Kombinationspräparate mit Metformin.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die unter einer Monotherapie mit einem PPAR γ -Agonisten die metabolischen Therapieziele nicht erreichen, kommt gleichermaßen eine Therapie mit Sitagliptin oder Vildagliptin in Frage, vor allem wenn eine Metforminunverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen Metformin vorliegt.

Es besteht auch eine Zulassung für die Kombination der DPP-4-Inhibitoren mit einem Sulfonylharnstoff, die ebenfalls in Frage kommt, wenn eine Kombination des Sulfonylharnstoffs mit Metformin aus oben genannten Gründen nicht in Frage kommt oder die Gabe von PPAR γ -Agonisten oder Alpha-Glukosidaseinhibitoren nicht geeignet ist. Beide DPP-4-Inhibitoren können auch zusätzlich zu einer schon bestehenden Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoff gegeben werden, wenn die Therapieziele unter dieser Zweifachkombination nicht erreicht werden.

Aufgrund unzureichender Erfahrung bei der Langzeitanwendung ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Kombinationstherapieformen mit DPP-4-Inhibitoren noch unklar.

1.1.3.2 Dosierung Die Dosierung von Sitagliptin ist 100mg einmal täglich. Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 11,8–14,4 Stunden, ein Steady-State ist nach 3 Tagen erreicht. Die Elimination erfolgt überwiegend renal, 70% des nicht metabolisierten Sitagliptin werden über die Niere ausgeschieden, die Metabolisierung über CYP3A4 und CYP2C8 betrifft 16% der applizierten Dosis von Sitagliptin. Bei Dosierungen ≥ 50 mg/d ist die DPP-4 zu $\geq 80\%$ über 24 Stunden gehemmt [16] [Härtegrad A].

Vildagliptin wird in einer Dosierung von 2×50 mg täglich gegeben. Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt ca. 3 Stunden. Die Elimination erfolgt durch Hydrolyse in der Leber, dem Darm, der Niere und in anderen Organen, ca. 20–25% werden unverstoffwechselt renal eliminiert. Der Hauptmetabolit ist pharmakologisch inaktiv. Nach Gabe einer Einzeldosis Vildagliptin wird die maximale

Tab. 4 Kombinationstherapie Glitazone + Sulfonylharnstoffe / Glinide.

	Autor	n	HbA1c initial	Δ A1c	p	
Rosi + Glip vs. Plaz + Glip	Rosenstock 2005	EK1b	227	7,72 vs. 7,65	0,65 / -0,13	<0,0001
Rosi 8 / 4 mg + SH vs. Plaz + SH	Zhu 2003	EK1b	530	9,9 / 9,8 vs. 9,8	1,9 / 1,4 vs. 0,4	<0,001
Rosi + Glibencl. vs. Glibencl.	Kerenyi 2004	EK1b	340	7,9 vs. 8,1	0,91 vs. 0,14	= 0,053
Glim + Plaz vs. Glim + Rosi 4 mg / 8 mg	Pfützner 2006	EK1b	102	7,7 / 8,3 / 8,0	0 vs. 1,1 / 1,3	<0,001
Rosi + Nate vs. Rosi	Fonseca 2003	EK1b	402	8,4 vs. 8,3	0,8	<0,0001
Rosi + Repa vs. Rosi vs. Repa	Raskin 2004	EK1b	252	9,1 / 9,0 / 9,3	1,43 / 0,56 / 0,17	<0,001
Rosi + Glim vs. Met + Glim	Jung 2005	EK1b	30	9,3 vs. 9,0	1,5 vs. 1	k. A.
Pio + SH vs. Met + SH	Nagasaka 2004	EK1b	78	8,3 vs. 8,3	1,2 / 1,3	n. s.
SH + Pio vs. SH + Met	Hanefeld 2004	EK1b	320	8,82 vs. 8,80	1,21 vs. 1,36	n. s.

Rosi = Rosiglitazon, Glip = Glipizid, SH = Sulfonylharnstoff, Glibencl = Glibenclamid, Glim = Glimepirid, Nate = Nateglinid, Repa = Repaglinid, Met = Metformin, EK = Evidenzklasse, n = Anzahl der Patienten, Δ A1c (%) = Betrag der negativen Veränderung des HbA1c-Wertes während der Studie, p = Signifikanzniveau, n. s. = nicht signifikant ($p > 0,05$), k. A. = keine Angabe.

Hemmung der DPP-4 nach 0,5–1 Stunde erreicht und bleibt über mindestens 3 Stunden bestehen, nach 24 Stunden sind noch 67% Hemmung vorhanden. Die Metabolisierung über CYP3A4 betrifft 1,6% der applizierten Dosis von Vildagliptin. [223] [Härtegrad A].

Die Wechselwirkung beider DPP-4-Inhibitoren mit anderen Pharmaka ist gering [16, 223] [Härtegrad A]. Beide können unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min) benötigen keine Dosisanpassung, bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz wird die Gabe aufgrund geringer Datenlage derzeit nicht empfohlen. Bei Therapie sollte aber dann die Dosis aufgrund von pharmakinetischen Daten reduziert werden, i.e. 50 mg/d Sitagliptin bei einer GFR < 50 ml/min und nur 25 mg/die bei einer GFR < 30 ml/min. Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Score ≤ 9) benötigen ebenfalls keine Dosisanpassung von Sitagliptin, Vildagliptin soll bei Patienten mit einer Leberfunktionseinschränkung oder Transaminasenerhöhung auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes nicht gegeben werden.

1.1.3.3 Antihyperglykämische Wirksamkeit Die antihyperglykämische Wirksamkeit von DPP-4-Inhibitoren wurde in Monotherapie und in unterschiedlichen Kombinationen mit anderen oralen Antidiabetika untersucht. In einer systematischen Metaanalyse der bislang vorliegenden klinischen Studien wurde im Vergleich zu Placebo der HbA1c um $-0,74\%$ durch die Gabe von DPP-4-Inhibitoren gesenkt (95% Konfidenzintervall [CI] $-0,85\%$ bis $-0,62\%$). Die DPP-4-Inhibitoren waren insgesamt anderen antihyperglykämischen Substanzen nicht unterlegen [3] [Härtegrad A]. **Tab. 5** zeigt die Ergebnisse der Metaanalyse in Bezug auf den Outcome-Parameter HbA1c, **Tab. 6** in Bezug auf die Nüchternblutglukose. Eine eindeutige Überlegenheit eines bestimmten DPP-4-Inhibitors gegenüber anderen DPP-4-Inhibitoren ergibt sich aus der Metaanalyse von Amori [3] [Härtegrad A] nicht, da die für die Metaanalyse herangezogenen Studien durch unterschiedliche Patientenkollektive nicht unmittelbar miteinander vergleichbar sind, dies spiegelt sich auch in der in den unterschiedlichen Konfidenzintervallen und Heterogenitäten wieder.

Neben diesen in den **Tab. 5, 6** und in der Metaanalyse [3] [Härtegrad A] zitierten Studien wurden weitere klinische Daten in randomisierten kontrollierten Studien für Sitagliptin [107, 108, 187, 219] [Härtegrad A] und Vildagliptin erhoben [19, 76–78, 194], die die in der Tabelle gezeigten Daten für die Monotherapie oder für Kombinationstherapieformen bestätigen und ergänzen.

1.1.3.4 Effekt auf das Körpergewicht In einer systematischen Metaanalyse der bislang vorliegenden klinischen Studien wurden insgesamt 13 auswertbare Studien identifiziert, die Daten über die Gewichtsentwicklung berichten. In diesen Studien zeigte sich nur eine geringe Gewichtszunahme unter einer Therapie mit DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu Placebo (mittlere Differenz 0,5 kg; 95% CI 0,3–0,7 kg) [3] [Härtegrad A]. In Nicht-Untergewichtsstudien hatte Sitagliptin einen günstigen Effekt auf das Körpergewicht im Vergleich zu Glipizid ($-2,5$ kg für Sitagliptin vs. 1,0 kg für Glipizid) [183] [Härtegrad A]. Vildagliptin hatte gleichermaßen einen günstigen Effekt auf das Körpergewicht im Vergleich zu Thiazolidinedionen (mittlere Differenz $-1,7$ kg; 95% CI $-2,2$ bis $-1,2$ kg) [234, 235] [Härtegrad A], nicht aber gegenüber Metformin (2,2 kg mehr Gewichtsverlust unter Metformin) [247] [Härtegrad A].

1.1.3.5 Hypoglykämien Aufgrund ihres Wirkmechanismus besitzen DPP-4-Inhibitoren kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Schwere Hypoglykämien (definiert als Hypoglykämien mit Fremdhilfe) wurden in einer Metaanalyse von 29 klinischen Studien bei insgesamt nur 2 Patienten unter Therapie mit DPP-4-Inhibitoren berichtet [3] [Härtegrad A]. Es zeigten sich keine Unterschiede in der Inzidenz selbstangegebener leichter Hypoglykämien zwischen DPP-4-Inhibitoren und anderen Therapieformen (Placebo, jede andere Form oraler antihyperglykämischer Therapie, Insulintherapie) im Vergleich (1,6% für DPP-4-Inhibitoren vs. 1,4% für andere Therapien; Risikoverhältnis 1,0; 95% CI 0,5–1,9). Bei einer Kombination von Sulfonylharnstoffen mit DPP-4-Inhibitoren ist das Hypoglykämierisiko erhöht und ist auf die Sulfonylharnstoffwirkung zurückzuführen. Hier muss dann ggf. die Sulfonylharnstoffdosierung reduziert werden und Patienten müssen über das Erkennen und die Behandlung von Hypoglykämien geschult werden [3] [Härtegrad A]. In einer Studie zur Kombinationstherapie von Vildagliptin mit Insulin bei Patienten mit schlechter Stoffwechselkontrolle unter Insulintherapie, die zusätzlich Vildagliptin erhielten, war die Inzidenz ($p < 0,001$) und Schwere ($p < 0,05$) von Hypoglykämien in der Vildagliptin-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe [76–78] [Härtegrad A].

1.1.3.6 Nebenwirkungen Insgesamt sind die DPP-4-Inhibitoren gut verträglich, es zeigten sich in den klinischen Studien niedrige Raten an Nebenwirkungen. Im Vergleich zu Placebo wurden gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, abdominale Schmerzen) nicht häufiger beobachtet als unter Placebo. Bei zusammengefasster Auswertung aller auswertbaren Studien ergab sich für die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren eine leicht erhöhte Inzidenz an Nasopharyngitis (6,4% für DPP-4-Inhibitoren vs. 6,1% für andere Therapieformen; Risikoverhältnis 1,2; 95% CI 1,0–1,4), die bei Sitagliptin etwas ausgeprägter war [3] [Härtegrad A]. Ebenso ergab sich eine erhöhte Inzidenz an Harnwegsinfekten (3,2% für DPP-4-Inhibitoren vs. 2,4% für andere Therapieformen; Risikoverhältnis 1,5; 95% CI 1,0–2,2), die bei beiden DPP-4-Inhibitoren gleich häufig auftraten. Auch Kopfschmerzen wurden unter der Therapie mit DPP-4-Inhibitoren häufiger angegeben, dies galt vor allem für Vildagliptin (5,1% für DPP-4-Inhibitoren vs. 3,9% für andere Therapieformen; Risikoverhältnis 1,4; 95% CI 1,1–1,7) [3] [Härtegrad A]. Über die Langzeitverträglichkeit und Sicherheit liegen noch keine ausreichenden Daten vor.

Bei Gabe von Vildagliptin in Einzeldosen von mehr als 50 mg zweimal täglich und höher wurden sehr selten Fälle (Inzidenz maximal 0,3%) von Leberfunktionsstörung meist ohne klinische Symptomatik beobachtet. Nach Absetzen normalisierten sich die Leberwerte in diesen Fällen und Folgeerscheinungen bestanden nicht. Die beobachteten Erhöhungen der Transaminasen waren nicht progredient und nicht mit Cholestase oder Gelbsucht verbunden. Eine Bestimmung der Transaminasen sollte vor Beginn der Therapie mit Vildagliptin (wie auch vor einer Therapie mit Glitazonen oder Statinen) durchgeführt werden, danach im ersten Jahr der Therapie quartalsweise.

1.1.3.7 Kontraindikationen Kontraindiziert sind Sitagliptin und Vildagliptin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes, einem Alter jünger als 18 Jahre und in der Schwangerschaft. Außerdem sollte bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) diese DPP-4-Inhibitoren nicht verabreicht werden.

Tab. 5 Antihyperglykämische Wirksamkeit DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu anderen Therapieformen in Bezug auf den HbA1c als Outcome-Parameter.

Studien	Anzahl Studien (n)	Ereigniswahrscheinlichkeit Zielerreichung HbA1c < 7 % (95 % CI) DPP-4 vs. Kontrolle	DPP-4-Inhibitoren Mittelwert (% ([95 % CI]) der Zielerreichung)	Patientenzahl (n)	Kontrolle Mittelwert (% ([95 % CI]) der Zielerreichung)	Patientenzahl (n)
alle DPP-4-Inhibitoren vs. Placebo [NauckMA et al. 2007 a [182]] [Razl et al. 2006 [218]] [Aschner P et al. 2006 [6]] [Charbonnel B et al. 2006 [31]] [Rosenstock] et al. 2006 [232, 233]] [Nonaka K et al. 2006 [186]] [Ahrén B et al. 2004 [2]] [Ristic S et al. 2005 [222]] [Pi-Sunyer FX et al. 2007 [203]] [Dejager S et al. 2007 [46]] [alle aufgeführten Studien EK Ib, Härtegrad A]	9	2,47 (2,14–2,84)	43 (39–47)	1 442	17 (15–20)	1 146
Sitagliptin vs. Placebo + / [NauckMA et al. 2007 a [182]] [Razl et al. 2006 [218]] [Aschner P et al. 2006 [6]] [Charbonnel B et al. 2006 [31]] [Rosenstock] et al. 2006 [232, 233]] [Nonaka K et al. 2006 [186]] [alle aufgeführten Studien EK Ib, Härtegrad A]	5	2,43 (2,03–2,92)	44 (39–51)	1 113	18 (16–21)	821
Vildagliptin vs. Placebo [Ahrén B et al. 2004 [2]] [Ristic S et al. 2005 [222]] [Pi-Sunyer FX et al. 2007 [203]] [Dejager S et al. 2007 [46]] [alle aufgeführten Studien EK Ib, Härtegrad A]	4	2,40 (1,78–3,24)	38 (31–45)	317	15 (11–20)	325
alle DPP-4-Inhibitoren vs. Glipizid, Metformin, Pioglitazon oder Rosiglitazon [NauckMA et al. 2007 b [183]] [Rosenstock] et al. 2007 a [234]] [Rosenstock] et al. 2007 b [235]] [Schweizer A et al. 2007 [247]] [alle aufgeführten Studien EK Ib, Härtegrad A]	3	0,93 (0,77–1,11)	43 (32–55)	1 237	47 (42–52)	965

Tab. 6 Antihyperglykämische Wirksamkeit DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu anderen Therapieformen in Bezug auf die Nüchternblutglukose als Outcome-Parameter.

Studien	Anzahl Studien (n)	Absenkung Nüchtern-Glukose (mg / dl) gewichtete mittlere Differenz vom Ausgangswert (95 % CI DPP-4 vs. Kontrolle)	I ² Heterogenität (%)
alle DPP-4-Inhibitoren vs. Plazebo [Scott R et al. 2007 [248]] [Raz I et al. 2006 [218]] [Aschner P et al. 2006 [6]] [Charbonnel B et al. 2006 [31]] [Rosenstock J et al. 2006 [232, 233]] [Nonaka K et al. 2006 [186]] [Pi-Sunyer FX et al. 2007 [203]] [Garber A et al. 2007 [87]] [Bosi E et al. 2007 [20]] [Fonseca V et al. 2007 [78]] [alle aufgeführten Studien EK I b, Härtegrad A]	15	- 18 (- 22 bis - 14)	63
Sitagliptin vs. Plazebo [Scott R et al. 2007 [248]] [Raz I et al. 2006 [218]] [Aschner P et al. 2006 [6]] [Charbonnel B et al. 2006 [31]] [Rosenstock J et al. 2006 [232, 233]] [Nonaka K et al. 2006 [186]] [alle aufgeführten Studien EK I b, Härtegrad A]	7	- 22 (- 26 bis - 18)	50
Vildagliptin vs. Plazebo [Ahrén B et al. 2004 [2]] [Ristic S et al. 2005 [222]] [Pratley RE et al. 2006 [209]] [Pi-Sunyer FX et al. 2007 [203]] [Garber A et al. 2007 [87]] [Bosi E et al. 2007 [20]] [Fonseca V et al. 2007 [78]] [alle aufgeführten Studien EK I b, Härtegrad A]	8	- 12 (- 16 bis - 7)	3
alle DPP-4-Inhibitoren vs. Glipizid, Metformin, Pioglitazon oder Rosiglitazon [Nauck MA et al. 2007 b [183]] [Rosenstock J et al. 2007 a [234]] [Rosenstock J et al. 2007 b [235]] [Schweizer A et al. 2007 [247]] [alle aufgeführten Studien EK I b, Härtegrad A]	4	11 (- 1 bis 123)	91

1.1.3.8 Zusammenfassung: Vor- und Nachteile der DPP-4-Inhibitoren

DPP-4-Inhibitoren sind Medikamente, die als „Inkretinverstärker“ den Abbau endogener Inkretinhormone (GLP-1, GIP) hemmen. Unter Hyperglykämiebedingungen wird glukoseabhängig die Insulinsekretion stimuliert und gleichzeitig die bei Typ-2-Diabetes exzessive Glukagonsekretion gehemmt. Durch ihr pharmakologisch unterschiedliches Wirkprinzip sind DPP-4-Inhibitoren mit anderen Medikamenten kombiniert einsetzbar und haben einen additiven antiglykämischen Effekt. Besonders günstig ist die Kombination mit Metformin, besonders in Bezug auf die Gewichtsentwicklung und das mit Plazebo vergleichbare Hypoglykämierisiko. Endpunktstudien mit DPP-4-Inhibitoren liegen derzeit nicht vor. Ernsthafte Nebenwirkungen sind selten, Langzeiteffekte sind allerdings noch nicht bekannt. DPP-4-Inhibitoren sind Medikamente, die ergänzend zur Therapie mit Metformin, Thiazolidinedionen oder Sulfonylharnstoffen eingesetzt werden können, wenn hierunter das gewünschte Therapieziel erreichbar ist und wenn es eine Gewichtszunahme oder Hypoglykämien abzuwenden gilt.

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> - theoretisch zu allen Therapieprinzipien mit zusätzlichem Effekt einsetzbar (aber derzeit nur in Kombination mit Metformin, Thiazolidinedionen und Sulfonylharnstoffen zugelassen) - gewichtsneutral - Hypoglykämiegefahr in Kombination mit Sulfonylharnstoffen - günstiges Nebenwirkungsprofil - in präklinischen Studien: positive Effekte auf Betazellfunktion und -masse 	<ul style="list-style-type: none"> - keine Endpunktstudien - noch keine Langzeiterfahrung

1.2 Injektible Therapieformen

1.2.1 Inkretin Mimetika (Exenatide)

1.2.1.1 Indikation Inkretin-Mimetika sind Peptide, die in der Lage sind, den Rezeptor für Glucagon-Like-Peptide-1 zu aktivieren. Das einzig zugelassene Inkretin-Mimetikum ist Exenatide. Es ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff-Präparaten bei Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. Grundsätzlich ist eine blutzuckersenkende Wirkung auch in Monotherapie belegt [184, 206]. Eine Blutzuckersenkung ist auch bei Patienten, die mit Thiazolidindionen (\pm Metformin) vorbehandelt waren belegt [295]. Es gibt begrenzte Erfahrungen, Exenatide bei Insulin-vorbehandelten Patienten bei Typ-2-Diabetes anstelle von Insulin [43] oder zusätzlich zu Insulin [273] einzusetzen. Für diese zusätzlichen Indikationen besteht keine Zulassung. Exenatide ist in randomisierten Studien bis zu einer Dauer von 52 Wochen mit Bezug auf die Glukose-Kontrolle (HbA1c), das Körpergewicht, den Blutdruck sowie Sicherheit und Verträglichkeit untersucht. Studien zur Langzeit-Sicherheit und zu harten klinischen Endpunkten fehlen. Exenatide ist eine Therapieoption bei Patienten, die mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen in der maximal verträglichen Dosierung keine ausreichende Stoffwechsel-Kontrolle erzielen können und bei denen ansonsten mit einer Insulintherapie begonnen werden müsste. Das Nutzen/Risiko-Verhältnis im Vergleich zur Insulintherapie ist derzeit nur anhand von Surrogat-Parametern zu beurteilen und deshalb noch unklar.

1.2.1.2 Dosierungen Exenatide steht als Fertig-Pen mit Abgabe von 5 μ g bzw. 10 μ g pro Dosis zur Verfügung. Nach Herstellerangaben und entsprechend relevanter Studien-Ergebnisse [71] sollte die Behandlung mit 5 μ g pro Dosis, 2-mal täglich subkutan verabreicht, und zwar vor dem Frühstück und vor dem Abendessen, begonnen werden. Nach 4 Wochen kann bei guter Verträglichkeit und unzureichender Wirksamkeit der 5 μ g-Dosis auf 10 μ g pro Dosis erhöht werden. Von der höheren Dosis kann eine bessere HbA1c-Senkung, insbesondere aber eine ausgeprägtere Reduktion des Körpergewichts erwartet werden [23, 44, 132]. Im Falle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (insbesondere gastrointestinales Nebenwirkungen wie Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Diarrhö) kann die Therapie mit der besser verträglichen 5 μ g-Dosis fortgeführt werden. Pharmakokinetische Untersuchungen haben ergeben, dass die einmalige Injek-

tion von 5 bzw. 10 μ g Exenatide wirksame Plasmaspiegel für die Dauer von ca. 6 Stunden erreicht [140]. 2-mal tägliche Injektionen von Exenatide können deshalb nicht über 24 Stunden ausreichende Wirkstoffkonzentrationen gewährleisten. Dennoch sind in klinischen Untersuchungen häufigere Injektionen pro Tag nicht wirksamer gewesen [72]. Die Injektion von Exenatide sollte innerhalb 60 Minuten vor der Mahlzeit (Frühstück oder Abendessen) erfolgen. Eine genauere Bestimmung des zeitlichen Abstandes zwischen Injektion von Exenatide und Beginn der Mahlzeit führt nicht zu einer verlässlicheren oder stärkeren Wirkung [153].

1.2.1.3 Antihyperglykämische Wirksamkeit Die 2-mal tägliche Injektion von Exenatide senkt HbA1c-Werte um 0,8 bis 1,1% (☛ Tab. 7) [23, 44, 104, 132, 182, 183, 295]. Der Nüchternblutzucker wird relativ geringfügig, aber signifikant gesenkt. Zu den Mahlzeiten, vor denen Exenatide injiziert wurde, ist kaum ein postprandialer Blutzuckeranstieg zu beobachten [141]. Nach dem Mittagessen kommt es aber zu einem Blutzuckeranstieg. Zur antihyperglykämischen Wirkung von Exenatide liegt eine Metaanalyse vor [3].

1.2.1.4 Effekt auf das Körpergewicht Die Behandlung mit Exenatide führt nach mehreren Wochen in der Regel zu einer Reduktion des Körpergewichts (Tabelle) und zwar ausgeprägter als bei Injektion eines Placebos. Besonders deutlich werden die Unterschiede im Vergleich zu einer Insulinbehandlung, die in der Regel zu einer Zunahme des Körpergewichts führt [104, 183]. Außerhalb randomisierter, kontrollierter Studien wurde bei offener Beobachtung über bis zu 2 Jahre eine Fortsetzung der kontinuierlichen Gewichtsabnahme bis zu etwa 5 kg beobachtet [18, 24, 216]. Die Patienten, die an der Abschlussuntersuchung teilnahmen, waren jedoch nur ein kleiner Anteil der ursprünglichen Studienkohorte (Selektions-Bias?).

In einer Studie wurde ein signifikanter Blutdruckabfall (systolisch minus 5, diastolisch minus 2 mmHg, signifikant) beobachtet [182, 183]. Studien zum Einfluss einer Behandlung mit Exenatide auf harte klinische Endpunkte liegen derzeit nicht vor.

1.2.1.5 Hypoglykämien Exenatide hat kein substanzeigenes Hypoglykämierisiko. Hypoglykämien können unter Exenatide aber grundsätzlich auftreten. Dies ist allerdings fast ausschließlich bei Gabe in Kombination mit Sulfonylharnstoffen der Fall [23, 104, 132, 182, 183]. Die Injektion von Exenatide bei Metformin-vorbehandelten Patienten führt nicht zu einer Steigerung der Hypoglykämiehäufigkeit [44]. Das gilt auch für Patienten, die

Tab. 7 Studien zum Effekt einer Therapie mit Exenatide vs. Placebo oder vs. Insulin bei Vorbehandlung mit oralen Antidiabetika.

Autor / Jahr	EK	n	HbA1c initial (%)	Vergleich	Dauer (Wo.)	Δ HbA1c (%)	p	Vor-medikation	Δ Körpergewicht (kg)	p
DeFronzo 2005 [44]	Ib	336	8,2 vs. 8,2	Placebo	30	-0,8 vs. +0,1	<0,002	Metf.	-2,8 vs. -0,3	<0,001
Buse 2004 [23]	Ib	377	8,6 vs. 8,7	Placebo	30	-0,9 vs. +0,1	<0,001	Sulf.	-1,6 vs. -0,6	<0,05
Kendall 2005 [132]	Ib	733	8,5 vs. 8,5	Placebo	30	-0,8 vs. +0,2	<0,0001	Metf. + Sulf.	-1,6 vs. -0,9	<0,01
Zinman 2007 [295]	Ib	233	7,9 vs. 7,9	Placebo	16	-0,9 vs. +0,1	<0,001	TZD \pm Metf.	-1,8 vs. -0,2	-
Heine 2005 [104]	Ib	551	8,2 vs. 8,3	Ins. glargin	26	-1,1 vs. -1,1	n. s. / n. i.	Metf. + SU	-2,3 vs. +1,8	<0,05
Nauck 2007 [182, 183]	Ib	501	8,6 vs. 8,6	Biph. Aspart	52	-1,0 vs. -0,9	n. s. / n. i.	Metf. + SU	-2,5 vs. +2,9	<0,001

EK = Evidenzklasse; n = Anzahl der Studienteilnehmer; n. s. = nicht signifikant; n. i. = nicht inferior (nicht unterlegen); In Studien, die mehrere Dosen Exenatide untersucht haben, sind nur die Ergebnisse mit der höchsten Dosis (10 μ g 2 \times tgl.) dargestellt.

Exenatide als Monotherapie erhalten. Bei Verwendung von Sulfonylharnstoffen führt die verbesserte Blutzucker-Kontrolle unter Exenatide zur Häufung von Hypoglykämie-Episoden. Bei der Kombination von Exenatide mit Sulfonylharnstoffen müssen die Vorteile (stärkere Wirksamkeit) gegen die besonderen Gefährdungen (Hypoglykämie-Risiko) sorgfältig abgewogen werden.

1.2.1.6 Nebenwirkungen Bei Beginn einer Behandlung mit Exenatide können in bis zu 50% der Patienten gastrointestinale unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen und Diarrhö auftreten. Diese Nebenwirkungen werden in der Regel als mild bis moderat bewertet. In 3,0 bis 6,6% der Fälle wird die Übelkeit als schwerwiegend bewertet (Studien aus [Tab. 6](#)), und in 1,8 bis 14,0% wurde die Behandlung wegen unerwünschter gastrointestinaler Arzneimittelwirkungen abgebrochen. 9,6% der Patienten (7,1 bis 15,7%) haben die Behandlung in den Studien wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen abgebrochen, 5,7% wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen. Eine einschleichende Dosierung (zunächst 5 µg 2-mal täglich, nach Ablauf von 4 Wochen 10 µg pro Dosis) hilft, gastrointestinale Nebenwirkungen zu vermeiden [71]. Oft treten gastrointestinale Nebenwirkungen kurz nach Beginn der Behandlung oder nach der Dosis-Steigerung auf und klingen im weiteren Verlauf der Behandlung ab.

Exenatide führt als Fremdeiweiß bei ca. 45% der behandelten Patienten zu Antikörperbildungen (Studien aus Tabelle). Diese Antikörper werden als niedrig-affin und niedrig-titrig beschrieben. Die Antikörperbildung ist nicht mit Nebenwirkungen assoziiert. Es ist unklar, ob in einigen Fällen mit höher-titrigen Antikörpern, die klinische Wirksamkeit der Behandlung mit Exenatide beeinträchtigt wird.

Es sind einige Fälle einer akuten Pankreatitis unter Exenatide beobachtet worden. In den meisten Fällen fanden sich typische Risiko-Konstellationen für die Pankreatitis (Gallensteine, Alkohol usw.). Die Häufigkeit der berichteten Fälle von akuter Pankreatitis unter Exenatide überschreitet nicht die erwartete Häufigkeit solcher Ereignisse in einer Population von Patienten mit Typ-2-Diabetes. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Exenatide-Therapie und Auslösen einer Episode einer akuten Pankreatitis kann nicht als gesichert gelten.

1.2.1.7 Kontraindikationen Eine Kontraindikation besteht bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Exenatide sollten nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose eingesetzt werden. Exenatide sollte nicht bei Typ-2-Diabetikern, bei denen aufgrund eines Betazell-Versagens eine Insulintherapie notwendig ist, angewendet werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen, insbesondere wenn sie mit einer verzögerten Magen-Darm-Motilität einhergehen (z. B. Gastroparese). Die gleichzeitige Gabe von Exenatide mit Insulin, schnellwirksamen Sulfonylharnstoff-Analoga und α -Glukosidase-Hemmstoffen wurde nicht ausreichend untersucht und kann nicht empfohlen werden. Bei Patienten mit einem Alter von über 75 Jahren ist die klinische Erfahrung sehr begrenzt. Bei Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) sollte die Dosis-Eskalation von 5 µg auf 10 µg konservativ erfolgen. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kann die Therapie mit Exenatide nicht empfohlen werden. Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine Erfahrungen mit Exenatide vor.

1.2.1.8 Vor- und Nachteile von Exenatide

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> – Glukosekontrolle ohne Hypoglykämie-Risiko (bei Meiden der Kombination mit Sulfonylharnstoffen) – Gewichtsabnahme – Blutdrucksenkung – in präklinischen Studien positive Effekte auf Betazellfunktion und-masse 	<ul style="list-style-type: none"> – gastrointestinale Nebenwirkungen – unzureichende Erfahrung bei der Langzeitanwendung – Antikörperbildung mit fraglicher Wirkungsabschwächung – mögliche Interaktion mit anderen Arzneimitteln aufgrund einer verzögerten Magenentleerung – Hypoglykämiegefahr bei Kombination mit Sulfonylharnstoffen

1.2.2 Insulintherapie Durch die Gabe von Insulin wird ein Insulinmangel korrigiert, die Glukoseaufnahme in peripheren Geweben nach den Mahlzeiten gefördert und die Glukosetoxizität vermindert. Insulin supprimiert auch die hepatische Glukoseproduktion, die die basale Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetikern unterhält. Weiterhin korrigiert Insulin andere Stoffwechselstörungen, wie z. B. die erhöhte Lipolyse und hat einen günstigen Effekt auf die Blutfette [64] [Härtegrad A] und das Gerinnungssystem [118] [Härtegrad A]. Schließlich konnte durch die UKPD-Studie [267] [Härtegrad A] gezeigt werden, dass Insulin zur Reduktion der mikrovaskulären Endpunkte führt, wohingegen eine Reduktion der makrovaskulären Endpunkte das Signifikanzniveau nicht erreichte. Von allen blutzuckersenkenden Medikamenten hat Insulin den stärksten Effekt.

1.2.2.1 Indikation Eine Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern ist immer dann angezeigt, wenn durch diätetische Maßnahmen und orale Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen [Härtegrad A]. Es existieren keine evidenzbasierten Endpunktstudien, die belegen, dass eine bestimmte Insulintherapieform einer anderen gegenüber überlegen ist. Die jeweilige Insulintherapieform muss deshalb für jeden Patienten individuell gewählt werden. Eine vorübergehende Insulintherapie kann bei Operationen oder schwereren Erkrankungen notwendig werden. Schließlich ist eine Insulintherapie bei schwangeren Typ-2-Diabetikerinnen und bei Patientinnen mit Gestationsdiabetes indiziert, wenn mit einer alleinigen diätetischen Behandlung keine optimale Stoffwechseleinstellung erreicht wird [Härtegrad A].

1.2.2.2 Selbstkontrolle Jede Insulintherapie sollte von einer Blutglukoseselbstkontrolle begleitet sein [67] [Härtegrad A]. Hierdurch lassen sich Hypoglykämien frühzeitig erkennen, die Diabeseinstellung besser überwachen und die Insulindosis bei besonderen Insulinregimen an die jeweilige Blutglukose und die geplante Kohlenhydrataufnahme anpassen. Wann und wie häufig die Blutglukoseselbstkontrolle durchzuführen ist, ist individuell festzulegen und richtet sich nach der Art der Insulintherapie. Die Insulintherapie und die Blutglukoseselbstkontrolle setzen immer eine intensive Schulung voraus, die dem Patienten ermöglicht, auf die selbst gemessenen Blutglukosewerte adäquat zu reagieren. Die Frequenz der Blutzuckerselbstmessungen sollte ausreichend sein, um das individuelle Stoffwechselziel zu erreichen. Bei Patienten mit intensivierter Insulintherapie sind in der Regel mindestens 3–4 Blutzuckermessungen pro Tag erforderlich [92]. Bei Patienten mit konventioneller Insulintherapie sind ein bis zwei Messungen pro Tag meist ausreichend – bei stabiler

Stoffwechseleinstellung und konstanter Ernährung können auch deutlich weniger Messungen durchgeführt werden. Bei Kombinationstherapie mit einem Bedtime-Insulin und oralen Antidiabetika reicht meist eine Nüchternblutzuckerbestimmung zur weiteren Insulindosistitrierung aus [292]. Über die optimale Frequenz von Blutzuckerselbstmessungen bei nicht mit Insulin behandelten Patienten gibt es keine verlässlichen Daten. Einige Arbeiten deuten darauf hin, dass auch diese Patienten prinzipiell von einer Blutzuckerselbstkontrolle profitieren könnten [119, 160, 240, 278].

1.2.2.3 Anwendung Die Möglichkeiten der Insulintherapie beim Typ-2-Diabetes sind aufgrund einer Vielzahl von Therapie-schemata sehr vielfältig. Generell wird zwischen der konventionellen Insulintherapie (CT), der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) und der Kombinationstherapie (Insulin plus orale Antidiabetika) unterschieden. Der Einsatz der verschiedenen Therapieregime hat sich an den individuellen Bedürfnissen des Patienten, der Lebensqualität und an der Stoffwechseleinstellung zu orientieren. Evidenzbasierte Untersuchungen zu Vor- und Nachteilen der verschiedenen Therapieschemata hinsichtlich von Endpunkten liegen bisher kaum vor. In der UKPD-Studie wurde sowohl eine konventionelle als auch eine intensivier-te Insulintherapie angewendet, ohne jedoch eine Wertung der verschiedenen Schemata vorzunehmen [267]. Die Kumamoto-Studie [188, 250], eine randomisierte, kontrollierte Studie, die an 110 normalgewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes asiatischer Herkunft über 8 Jahre durchgeführt wurde, konnte in Analogie zur DCCT-Studie [264] [Härtegrad A] einen deutlichen Vorteil der intensivierten Insulintherapie mit mehrfachen täglichen Insulininjektionen gegenüber der konventionellen Therapie mit 1 bis 2 Insulininjektionen pro Tag bezüglich der Risikoreduktion von mikrovaskulären Komplikationen zeigen. In einer randomisierten, kontrollierten Multizenterstudie [1], die durchschnittlich 27 Monate dauerte, liess sich bei 153 adipösen Typ-2-Diabetikern (BMI 30,7 kg/m²) eine stärkere Senkung des HbA1c durch eine intensivier-te Insulintherapie als durch eine konventionelle oder eine Kombinationstherapie erzielen. Eine Aussage zu klinisch relevanten Endpunkten konnte im Rahmen dieser Studie nicht getroffen werden. Yki-Järvinen u. Mitarb. [286] haben bei 153 Typ-2-Diabetikern die Kombinationstherapie mit der konventionellen und der intensivierten Insulintherapie in einer 3-monatigen randomisierten, kontrollierten Studie verglichen und keinen Vorteil eines der verschiedenen Regime bezüglich der Stoffwechseloptimierung gefunden, jedoch war der HbA1c in allen insulinbehandelten Gruppen signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, die nur orale Antidiabetika erhielt. Die Gewichtszunahme unter Insulintherapie war in der Gruppe mit Kombinationstherapie am geringsten und in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie am höchsten, weswegen die Kombinationstherapie bevorzugt wurde.

1.2.2.4 Insulinapplikation In der Regel erfolgt die Insulinapplikation heute mit Insulin-Pens. Diese Pens sind einfach in der Anwendung, genau in der Dosierung und verursachen gegenüber Insulin-Einmalspritzen deutlich geringere Anwendungsfehler. Auch Insulin-Einmalspritzen sind zur Insulinapplikation geeignet. Bei ihrem Gebrauch ist besonders auf die Eichung, ob für U-100- oder U-40-Insulin geeignet, zu achten. Entsprechend sind die Patienten zu schulen. Als Injektionsort sollten gut erreichbare, einsehbare Stellen verwendet werden. Am häufigsten wird der Bauch benutzt, eine Insulingabe in den Oberschenkel wird bei NPH Insulin empfohlen, ist jedoch auch mit anderen Insulinen falls erforderlich möglich. Andere Injektionsorte soll-

ten für die Autoinjektion in der Regel nicht benutzt werden. Vor Injektion sollte eine Hautfalte gebildet werden [Evidenzgrad C].

1.2.2.5 Konventionelle Therapie Bei der konventionellen Therapie wird meist zweimal täglich Insulin injiziert und zwar morgens und abends jeweils vor den Mahlzeiten. In selteneren Fällen reicht eine einmal tägliche Insulingabe (meist morgens) aus. Üblicherweise wird bei der Therapie ein Mischinsulin verwendet, das zu 25 bis 30% aus Normal- und 70–75% aus NPH-Insulin besteht. Es ist empfehlenswert bei Mischinsulin einen Spritz-Ess-Abstand von ca. 15–30 min je nach präprandialen Blutzuckerwert (längerer Spritz-Essabstand bei höherem Blutzuckerwert) einzuhalten. Je nach Blutglukoseverhalten sind auch Insuline mit anderem Mischungsverhältnis angebracht. Hierzu stehen Mischinsuline mit sehr unterschiedlichem Mischungsverhältnis zur Verfügung (15/85, 25/75, 30/70, 50/50). Zur konventionellen Therapie stehen auch Kombinations-Insulinanaloge mit festem Mischungsverhältnis eines kurzwirksamen Insulinanaloges und eines Verzögerungsinsulins in Protaminkristallsuspension zur Verfügung. Durchschnittlich liegt die Insulin-Tagesdosis bei 0,5 bis 1,0 E/kg Körpergewicht, wobei sich die Insulineinheiten auf etwa 2/3 am Morgen und 1/3 am Abend verteilen. In vielen Fällen muss sich jedoch die Verteilung nach den individuellen Gegebenheiten richten, und häufig sind wegen der ausgeprägten Insulinresistenz wesentlich höhere Insulindosen erforderlich.

Die Insulintherapie wird im Allgemeinen mit wenigen Einheiten begonnen, z.B. 8–10 Einheiten morgens und 4–6 Einheiten abends. Die Dosis wird dann sukzessive gesteigert, bis die Glukosezielwerte erreicht sind.

Um eine konventionelle Therapie erfolgreich durchzuführen, sind ein geregelter Tagesablauf mit festgesetzten Spritz- und Esszeiten erforderlich. Die Insulinmenge und Kohlenhydratzufuhr und -verteilung muss individuell angepasst werden. Nach der Injektion eines Mischinsulins gibt es aus pharmakodynamischen Gründen ein Zeitfenster von ca. 4–5 Stunden, nach der eine erneute kohlenhydrathaltige Mahlzeit eingenommen werden muss, um Hypoglykämien zu vermeiden. Bei vielen Patienten sind außerdem Zwischenmahlzeiten zur Vermeidung von Hypoglykämien nötig, was in Anbetracht der häufig bestehenden Gewichtsprobleme ungünstig ist. Desweiteren kann es zu Hypoglykämien bei unvorhergesehener körperlicher Anstrengung kommen. Die konventionelle Therapie schränkt daher die Flexibilität in der Lebensführung vieler Patienten ein. Blutglukose-selbstkontrollen mit evtl. Anpassung der Insulindosis nach einem Insulindosisanpassungsplan, sollten auch bei der konventionellen Therapie regelmäßig durchgeführt werden.

1.2.2.6 Intensivierte konventionelle Insulintherapie Im Gegensatz zum Typ-1-Diabetes gibt es zur Durchführung einer intensivierten Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes unterschiedliche Empfehlungen.

Wann, wie und bei wem eine intensivier-te Insulintherapie (ICT) durchgeführt wird, ist für jeden Patienten individuell festzulegen. Durch die intensivier-te Insulintherapie erhält der Patient eine größere Flexibilität hinsichtlich des Tagesablaufs und der Ernährung, was zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen kann. In der Kumamoto-Studie kam es durch die intensivier-te Insulintherapie zu einer Verbesserung des HbA1c-Wertes und darauf basierend zu einer Reduktion von mikrovaskulären Endpunkten [188]. Eine intensivier-te Insulintherapie ist immer dann indiziert, wenn mit einer konventionellen Insulintherapie bzw. einer Kombinationstherapie (OAD, OAD+Basalinsulin) eine zufriedenstellende Stoffwechseleinstellung nicht zu erzielen ist

[Härtegrad A]. Empfohlen wird zur Initiierung der intensivierten Insulintherapie die alleinige Gabe von kurzwirkendem Insulin präprandial, angepasst an den aktuellen Blutglukosespiegel und die geplante Essensmenge zunächst ohne Spätgabe eines Verzögerungs-Insulins [131]. Die alleinige präprandiale Gabe von kurzwirkendem Insulin, lässt sich dauerhaft nur bei einer begrenzten Zahl von Patienten durchführen. So benötigten 41% der Patienten in einer Studie mit 77 Typ-2-Diabetikern [131] eine abendliche Gabe von NPH-Insulin, um eine adäquate Kontrolle der Nüchternblutglukose zu erzielen.

Im Übrigen wird eine ICT bei normalgewichtigen Typ-2-Diabetikern im allgemeinen in gleicher Weise wie bei Typ-1-Diabetikern durchgeführt, wobei individuelle Faktoren für die Kohlenhydrataufnahme und die Korrektur festzulegen sind. Bei adipösen, insulinresistenten Typ-2-Diabetikern sind häufig sehr hohe Dosen von kurz wirkendem Insulin erforderlich, wobei eine Kohlenhydrat-Berechnung meist wenig hilfreich ist [Härtegrad B].

Die prandiale Insulintherapie bzw. die ICT kann bei Typ-2-Diabetikern mit Normal-Insulin oder Insulin-Analoga (Insulinlispro [Humalog®] oder Insulinaspart [Novorapid®]) oder Insulinglulisin (Apidra®) durchgeführt werden. Der Vorteil der Insulin-Analoga besteht darin, dass ein Spritz-Ess-Abstand nicht eingehalten werden muss, Zwischenmahlzeiten zur Vermeidung von Hypoglykämien nicht notwendig sind, die postprandialen Blutglukosespitzen besser beeinflusst werden und die Hypoglykämieeigung in einigen Studien geringer ist als unter Normalinsulin. So konnte in einer 6-monatigen randomisierten, crossover Multizenterstudie mit 722 Typ-2-Diabetikern [4] gezeigt werden, dass die postprandialen Blutglukosespitzen geringer und die Hypoglykämien seltener unter Insulinlispro gegenüber Humaninsulin waren. Auch für Insulinaspart und Insulinglulisin konnte eine bessere Beeinflussung der postprandialen Blutglukosewerte gegenüber Normalinsulin beobachtet werden [217, 225]. Endpunktstudien zu kurzwirksamen Insulinanaloga liegen bisher nicht vor.

Für die spätabendliche Gabe eines Verzögerungsinsulins stehen NPH-Insulin und langwirksame Insulinanaloga (Insulinglargin, Insulindetemir) zur Verfügung. Mit dem langwirksamen Insulin glargin wurde eine Vergleichsstudie zu NPH bei einer ICT mit 518 Patienten durchgeführt [227]. Es konnte kein Unterschied zwischen NPH-Insulin und Insulin glargin in der HbA1c-Senkung festgestellt werden, jedoch war unter Insulin glargin die nächtliche Hypoglykämierate reduziert. Ein Vorteil von Insulinglargin kann auch darin gesehen werden, dass es aufgrund der gleichmäßigen 24-Stunden-Wirkung zu jeder Tageszeit (aber immer zur gleichen Zeit) injiziert werden kann [81].

Auch mit dem langwirksamen Insulinanalog Detemir wurde eine Vergleichsstudie zu NPH bei einer ICT an 505 Typ-2-Diabetikern durchgeführt [95]. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Stoffwechseleinstellung und des Auftretens von Hypoglykämien. Die Therapie mit Detemir war jedoch von einer signifikant geringeren Gewichtszunahme begleitet (1,0 kg versus 1,8 kg bei NPH). Eine weitere Studie [215] zeigte eine 38% relative Risikoreduktion der nächtlichen Hypoglykämien. Auch in dieser Studie fiel die Gewichtszunahme mit Detemir um ca. 1 kg geringer aus als unter NPH-Insulin.

Eine kürzlich publizierte Cochrane-Metanalyse zeigte, dass bei gleichem HbA1c, die Frequenz nächtlicher Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetikern unter langwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu NPH um 34% (Insulinglargin) bzw. 37% (Insulindetemir) reduziert ist [219].

Endpunktstudien zu langwirksamen Insulinanaloga liegen bisher nicht vor.

1.2.2.7 Kombinationstherapie Insulin und orale Antidiabetika

Seit über 20 Jahren wird die Kombinationstherapie von Insulin mit Sulfonylharnstoffen empfohlen [98] und ihre Effektivität hinsichtlich einer HbA1c-Senkung konnte in einer Reihe von Studien bestätigt werden [49, 81, 193, 205, 211, 220, 254]. Meist wurden hierbei Sulfonylharnstoffe mit einem langwirksamen Insulin zur Nacht zusammen gegeben. Auch konnte gezeigt werden, dass bei einer Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen gegenüber einer alleinigen Gabe von Insulin deutlich weniger Insulin benötigt wurde, um eine gleiche Stoffwechseleinstellung zu erzielen [8, 37, 93, 154, 220]. In einer Metaanalyse, die 16 randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studien zusammenfasste [127], ergab die Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen mit Insulin eine Senkung der Nüchternblutglukose und des HbA1c-Wertes sowie einen insulineinsparenden Effekt [Härtegrad A]. Diese Kombinationstherapie ist zudem einfach durchzuführen. Üblicherweise werden langwirkende Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) ein- oder zweimal täglich und ein langwirksames Insulin als Bedtime-Dosis gegeben [81, 249, 287]. Positive Effekte auf die Blutglukoseeinstellung wurden auch für die dreimalige tägliche Gabe von Repaglinid und die Bedtime-Injektion von NPH-Insulin beschrieben [50]. Daten zur Endpunktwirksamkeit liegen nicht vor.

Besonders günstige Effekte auf die Stoffwechseleinstellung wurden in verschiedenen Studien für die Kombination von Insulin mit Metformin gezeigt [7, 155, 286, 287, 289] [Härtegrad A]. Diese Kombination eignet sich vor allem auch für adipöse Patienten mit deutlicher Insulinresistenz. Durch die additive Gabe von Metformin lässt sich Insulin einsparen und der Gewichtsverlauf günstig beeinflussen [80, 93, 204, 289]. Die zusätzliche Gabe von Metformin (vorausgesetzt es bestehen keine Kontraindikationen) zu einer bestehenden Insulintherapie kann bei allen Patienten mit Übergewicht und Adipositas sinnvoll sein [80, 93, 204] [Härtegrad A]. Daten zur Endpunktwirksamkeit liegen nicht vor.

Die Kombinationstherapie Insulin mit dem Thiazolidindion Pioglitazon ist inzwischen auch in Deutschland zugelassen. In anderen Ländern (z. B. USA) wird die Kombination seit langem praktiziert. Die Nebenwirkungen entsprechen im Wesentlichen denen bei Glitazonmonotherapie [17, 228] (siehe auch Kapitel 1.1.1.3). Hier sind besonders eine signifikante Gewichtszunahme und eine erhöhte Ödemneigung zu erwähnen. Die zusätzliche Gabe von 30 mg Pioglitazon pro Tag zu einer bestehenden Insulintherapie hat zu einer mittleren HbA1c-Absenkung von 1,3%, zu einer signifikanten Absenkung der Nüchternblutglukose von 48 mg/dl, zu einer Verbesserung der Dyslipidämie, [228] sowie auch zu einer 16%igen relativen Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse geführt [58]. Durch eine Kombination von Insulin und Glitazonen wird die Insulinsensitivität des Typ-2-Diabetikers verbessert. Dies kann auch zu einem reduzierten Insulinbedarf und einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien führen [228].

Im Vergleich zu NPH-Insulin fanden sich mit den Langzeit-Analoginsulinen als Bedtime-Gabe in Kombination mit oralen Antidiabetika in größeren randomisierten, kontrollierten Studien und Metaanalysen bei gleich guter Stoffwechseleinstellung signifikant weniger Hypoglykämien [81, 107, 175, 221, 230, 266, 288] [Härtegrad A]. In einer Metaanalyse [266] waren mit Insulinglargin die Gesamt-, nächtlichen und die schweren Hypoglykämien signifikant reduziert, bei Insulindetemir die Gesamt- und die nächtlichen Hypoglykämien. In verschiedenen randomisierten, kontrollierten Multizenterstudien und Metaanalysen [81, 175, 227, 231, 266] konnte kein Unterschied zwischen NPH-Insulin und Insulinglargin bezüglich der Stoffwechseleinstellung fest-

gestellt werden, jedoch traten Hypoglykämien insgesamt unter Insulinglargin signifikant seltener auf als unter NPH-Insulin. In einer Studie war die Frequenz symptomatischer Hypoglykämien mit Insulinglargin nur in den ersten 12 Wochen geringer bei jedoch signifikant niedrigeren Blutzuckerwerten vor dem Abendessen mit Insulinglargin verglichen zu NPH-Insulin [290]. Eine neue zusammenfassende Metaanalyse zeigte in Auswertung von praxisrelevanten Phase-IV-Studien eine relative Reduktion mit Insulinglargin bei bestätigten symptomatischen Hypoglykämien von 40,8% ($p < 0,01$) und bei schweren Hypoglykämien von 46,8% ($p < 0,05$) bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern vs. NPH-Insulin [175].

Ein direkter Vergleich beider langwirksamer Analoginsuline in einer 52-wöchigen Treat-to-Target-Studie ergab eine gleiche HbA1c-Absenkung mit Insulinglargin und Insulindetemir und eine vergleichbare Hypoglykämierate. 55% der Patienten mit Insulindetemir erhielten eine zweimal tägliche Injektion und die mittlere Insulindosis mit der das Therapieziel erreicht wurde lag für Insulindetemir (0,781 E./kg) höher als für Insulinglargin (0,441 E./kg). Es zeigte sich eine geringere Gewichtszunahme unter Insulindetemir im Vergleich zu Insulinglargin (2,7 kg vs. 3,5 kg) [236]. Auch im Vergleich zu NPH-Insulin fiel die Gewichtszunahme mit Insulindetemir geringer aus (1,2 kg vs. 2,8 kg) [107].

Der Einsatz von langwirksamen Insulinanaloga empfiehlt sich insbesondere bei solchen Patienten, die unter NPH-Insulin Hypoglykämien haben und die einer einfachen Insulinanwendung (kein Mischen wie bei NPH-Insulinen) bedürfen.

Zwei kürzlich publizierte Studien verglichen unterschiedliche Insulintherapiestrategien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Die Ergebnisse der „Treating-to-Target in Type 2 Diabetes (4-T)“-Studie (Basalinsulin vs. Prandialinsulin vs. Mischinsulin) zeigten, dass mit der Prandialinsulin- bzw. Mischinsulintherapie eine signifikant stärkere HbA1c-Reduktion erzielt wurde, als mit der Basalinsulintherapie. Dieser Effekt war jedoch assoziiert mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko und einer ausgeprägteren Gewichtszunahme [111].

In der Apollo-Studie wurde eine Insulin/OAD-Kombinationstherapie mit einer einmaligen Gabe von Insulinglargin gegen eine dreimal tägliche Gabe Insulinlispro bei weiter bestehender OAD-Therapie verglichen [22]. Hierbei zeigte sich bei vergleichbarer HbA1c-Absenkung eine geringere Hypoglykämierate für die einmal tägliche Gabe mit Insulinglargin (5,2 vs. 24 Ereignisse pro Patient pro Jahr) und eine höhere Patientenzufriedenheit verglichen mit der dreimal täglichen Gabe von Insulinlispro [22].

1.2.2.8 Nebenwirkungen der Insulintherapie Hypoglykämien: Sie sind deutlich häufiger bei Insulintherapie gegenüber einer Behandlung mit oralen Antidiabetika. So betrug die Inzidenz schwerer Hypoglykämien in der UKPD-Studie 2,3 Episoden pro 100 Patientenjahre [267].

Gewichtszunahme: In der UKPD-Studie betrug die Gewichtszunahme innerhalb 10 Jahren durchschnittlich 4 kg in der mit Insulin behandelten Gruppe gegenüber der konventionell behandelten Gruppe [267].

Retinopathieprogression: In einer auf dem ADA 2008 vorgestellten 5-Jahres-Studie Studie mit 1 017 insulinbehandelten Patienten konnte ein erhöhtes Retinopathierisiko von Insulinglargin im Vergleich zu NPH-Insulin ausgeschlossen werden [236].

Allergien: Allergien können durch Insulin selbst oder durch Zusatzstoffe ausgelöst werden. Echte Insulinallergien sind bei Verwendung von Human-Insulinen und Insulin-Analoga sehr selten.

2. Fluss-Diagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ 2 Diabetes (☞ Abb. 1)



2.1 Legende zum Flussdiagramm

Allgemeine Hinweise: *Ad HbA1c-Zielwert:

Auf der Basis der UKPDS-, der UKPDS 10-Jahres- und der ADVANCE-Daten und im Einklang mit den Empfehlungen der Europäischen Diabetes Gesellschaft und der globalen IDF-Guidelines sehen diese Leitlinien einen HbA1c-Zielbereich von $< 6,5\%$ vor. Die Autoren dieser Leitlinie betonen, dass die Zielwerte das Ergebnis einer notwendigen Ermessensentscheidung sind, und dass im begründeten Einzelfall von ihnen abgewichen werden kann.

Nach den Ergebnissen der ACCORD- und ADVANCE-Studien [262, 263] ist darüber hinaus zu berücksichtigen, dass eine Absenkung des HbA1c auf $6,5\%$ gegenüber einem Zielwert von $7,0\%$ für den Patienten vorteilhaft sein kann, aber nur dann angestrebt werden soll, wenn

- ▶ Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden,
- ▶ der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht,
- ▶ wenig untersuchte Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika (d. h. in der Regel mehr als zwei), und insbesondere die Beibehaltung solcher Mehrfachkombinationen bei zusätzlicher Gabe von Insulin, vermieden werden.

(s. a. unter 4. [Appendix 1]).

Der HbA1c-Wert sollte alle 3 Monate bestimmt werden. Bei Nichterreichen des HbA1c-Therapieziels wird die Therapie intensiviert. Bei stabilem HbA1c-Wert im Zielbereich besteht eine weitere Option in der Durchführung eines Auslassversuches (z. B. Insulin), sodass versuchsweise (und i. d. R. temporär) auf die vorige Therapiestufe zurückgegangen werden kann.

1. Schulung, Ernährungs- und Bewegungstherapie, Metformin

Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes mellitus sollten an einer strukturierten Diabetes-Schulung teilnehmen. Im Rahmen dieser Schulung werden u. a. die Prinzipien der Ernährungs- und Bewegungstherapie vermittelt. Die Effektivität der nichtmedikamentösen Therapie besteht in einer etwa 2% igen Senkung des HbA1c [268] [Härtegrad A].

Zeitnah sollte mit einer Metformin-Therapie begonnen werden [181] [Härtegrad A], falls keine Kontraindikationen (s. u. 1.1.1.1.8) vorliegen. Zur Metformin-Titration s. Seite 41, 1. Absatz. Liegt eine Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit für Metformin vor, wird die Therapie mit einer Substanz empfohlen, die für die Monotherapie zugelassen ist (Acarbose, PPAR- γ -Liganden, Repaglinid, Sulfonylharnstoff (alphabetische Listung)), falls der HbA1c nach 3–6 Monaten unter nicht-pharmakologischer Therapie $> 6,5\%$ beträgt. Bei der Auswahl der antihyperglykämischen Substanz sollten differenzialtherapeutische Überlegungen und das jeweilige Nebenwirkungsspektrum miteinbezogen werden.

In begründeten Fällen (z. B. initiale Stoffwechseldekompensation) stellt die (in dieser Phase der Erkrankung häufig passagere) Insulintherapie eine sinnvolle Therapieoption dar.

Falls nach 3–6 Monaten der HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ und $< 7,5\%$ beträgt, wird eine OAD-Kombinationstherapie, bzw. eine OAD-/Exenatide-Kombinationstherapie empfohlen (s. u. 2).

Falls nach 3–6 Monaten der HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ beträgt, wird eine Insulin/OAD (insbesondere Metformin) – Kombinationstherapie empfohlen (s. u. 3), da die durch eine OAD-Kombinationstherapie bzw. OAD-/Exenatide-Kombinationstherapie zu erwartende HbA1c-Senkung bei Metformin-vorbehandelten Patienten ($\sim 1\%$) die Erreichung des HbA1c-Zielwertes unwahrscheinlich macht.

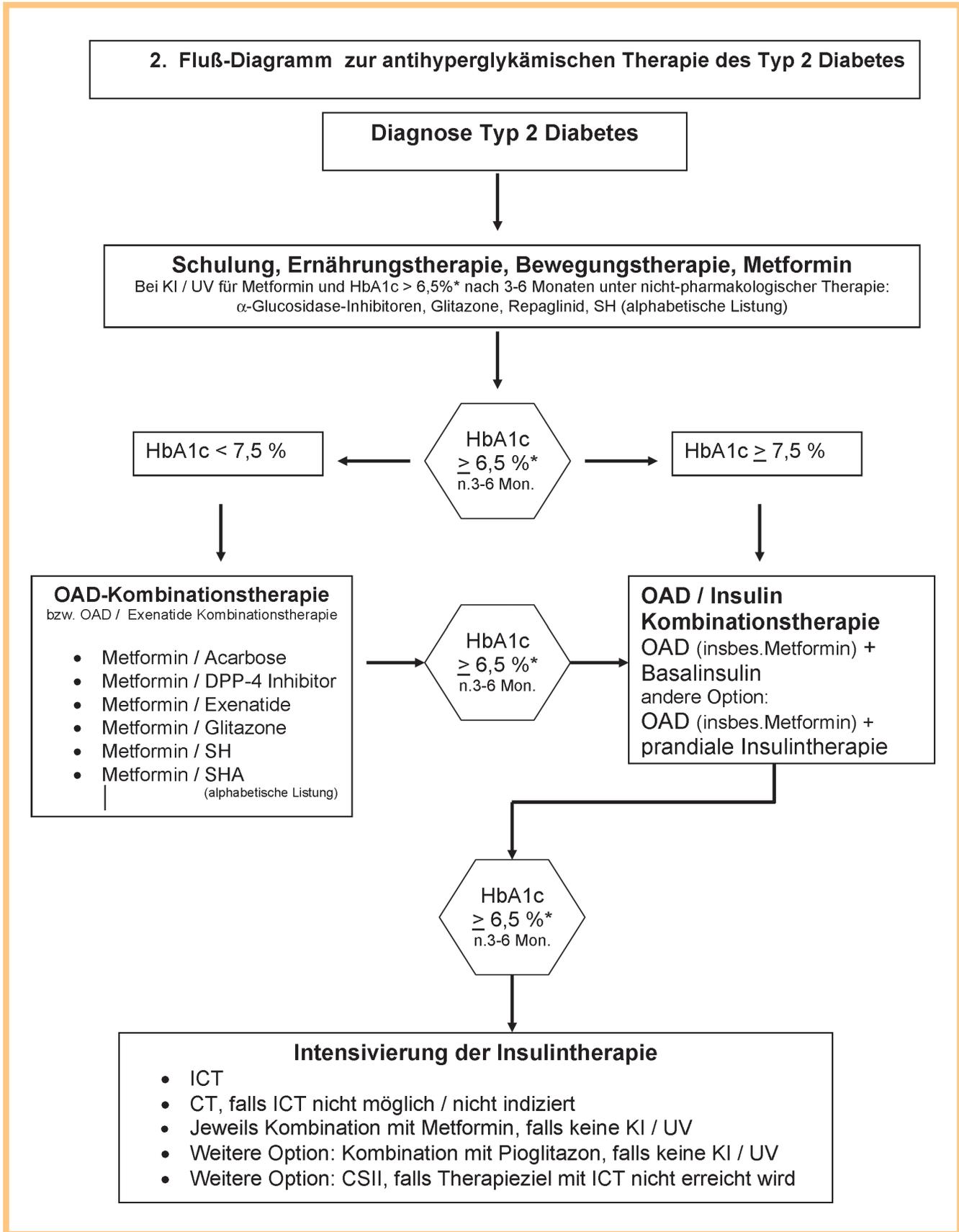


Abb. 1

2. OAD-Kombinationstherapie, OAD-/Exenatide-Kombinationstherapie

Auf dieser Therapiestufe können die in dem Flowchart angegebenen Kombinationen eingesetzt werden. Die Reihung erfolgt alphabetisch, ihr liegt keine wissenschaftlich evaluierte Präferenz zugrunde. Die Auswahl der Kombinationspartner muss individuell entsprechend der aktuellen Stoffwechselsituation des Patienten unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile sowie der Nebenwirkungen / Kontraindikationen der Substanzen getroffen werden. Die Kombinationstherapie von zwei OADs bzw. von OADs mit Exenatide ist nur sinnvoll, wenn das HbA1c-Ziel aufgrund der zu erwartenden HbA1c-Senkung durch die gewählten Substanzen erreichbar scheint. Bezüglich der Kombinationstherapie Metformin/Glibenclamid kann 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 mögliche Risikoerhöhung auch für andere SH- bzw. SHA-/Metformin-Kombinationstherapien befürchtet werden muss, ist in Ermangelung entsprechender Daten unklar. In dieser Situation halten die Autoren eine Umstellung aller mit diesen Kombinationen behandelten Diabetiker für nicht angezeigt, schlagen jedoch eine strengere Indikationsstellung, insbesondere bei Neueinstellungen und bei Patienten mit KHK, vor. Die Kombination von drei OADs sollte nur in besonderen Situationen angewendet werden (z. B. Notwendigkeit der Vermeidung einer Insulintherapie aus berufsbedingten Gründen).

Falls nach 3–6 Monaten das HbA1c-Therapieziel von <6,5% nicht erreicht wird, folgt die Intensivierung der Therapie mit einer Kombinationstherapie aus Insulin und OAD (s. unter 3).

3. Kombinationstherapie OAD (insbesondere Metformin) plus Insulin

In dieser Phase der Erkrankung ist der Stoffwechsel der Patienten zumeist durch Nüchtern-Glukosewerte charakterisiert, die oberhalb des Zielwertes von 100 mg/dl liegen, da die endogene Glukoseproduktion nicht mehr ausreichend durch endogenes Insulin supprimiert ist. Ziel der Insulintherapie ist es, diesen Mangel auszugleichen. Dazu bieten sich Basalinsuline an, die vor der Nacht injiziert werden und dadurch die endogene Glukoseproduktion hemmen (sog. Basalinsulin-unterstützte orale Therapie, BOT). Die Dosis dieser Basalinsuline wird unter Vermeidung nächtlicher Hypoglykämien so titriert, bis ein Nüchtern-BZ von 100 mg/dl erreicht ist [287] (Härtegrad A). Falls darunter die BZ-Werte auch tagsüber normnah sind, ergibt sich aktuell kein Bedarf für eine Insulininjektion am Tage.

Für den (deutlich selteneren) Fall, dass der Nüchtern-BZ unter der bisherigen Therapie im Normbereich liegt, die präprandialen BZ-Werte am Tage jedoch nicht im Zielbereich liegen, sollte die prandiale Insulintherapie angewendet werden (sog. supplementäre Insulintherapie, SIT).

Bei Fehlen von Kontraindikationen ist jeweils die Kombinationstherapie mit Metformin sinnvoll [39, 204] [Härtegrad A]. Eine andere Option stellt die Kombinationstherapie mit SH oder Repaglinid dar. Bei Fehlen von Kontraindikationen besteht eine weitere Option in der Kombinationstherapie mit Pioglitazon [17, 70, 228].

Falls nach 3–6 Monaten das HbA1c-Therapieziel von <6,5% nicht erreicht wird, erfolgt die Intensivierung der Insulintherapie (s. u. 4).

4. Intensivierung der Insulintherapie (ICT, CT, CSII) CT und ICT sind prinzipiell Verfahren der Insulintherapie, mit denen das individuelle Therapieziel erreicht werden kann. Vor einer Thera-

pieentscheidung sollten die Vor- und Nachteile dieser beiden Therapieformen mit dem Patienten besprochen werden (s. u. 1.2.5, 1.2.6).

ICT (Intensivierte konventionelle Insulintherapie): Neben der Basalinsulingabe zur Nacht injizieren sich die Patienten zu den Mahlzeiten Bolusinsulin. Ob darüber hinaus auch am Tage eine Basalinsulingabe notwendig ist, wird vom Ergebnis der Basalratentests abhängig gemacht (Auslassen einer Mahlzeit, stündliche BZ-Messung bis zur nächsten Mahlzeit, Feststellung des Basalinsulinbedarfs nach BZ-Verlauf). Insulinglargin kann auch zu anderen Zeitpunkten als zur Nacht verabreicht werden, bei gleich guter Stoffwechseleinstellung [81]. Bei Fehlen von Kontraindikationen ist die Kombinationstherapie mit Metformin sinnvoll [39, 204] (Härtegrad A).

CT (konventionelle Insulintherapie): Falls die ICT aus individuellen, sozialen oder organisatorischen Gründen nicht indiziert ist, wird eine konventionelle Insulintherapie, zumeist in Form einer zweimal täglichen Injektion eines Mischinsulins, angewendet. Bei Fehlen von Kontraindikationen ist die Kombinationstherapie mit Metformin sinnvoll [39, 204] [Härtegrad A].

Bei Fehlen von Kontraindikationen besteht eine weitere Option in der Kombinationstherapie Insulin mit Pioglitazon [17, 70, 228].

CSII (kontinuierliche subkutane Insulininfusion, Insulinpumpentherapie): Falls das HbA1c-Therapieziel unter einer ICT trotz wiederholter, strukturierter Schulung nicht erreicht wird, stellt die CSII eine Option dar. Bei Fehlen von Kontraindikationen ist die Kombinationstherapie mit Metformin sinnvoll [39, 204] [Härtegrad A].

Metformin-Titration Beginn mit 1×500 mg abends zum Essen (0–0–1).

Bei Verträglichkeit Steigerung nach 1 Woche auf 2×500 mg mit dem Frühstück und Abendessen (1–0–1).

Bei Verträglichkeit Steigerung nach 1 Woche auf 2×1 g mit dem Frühstück und Abendessen (1–0–1).

Bei Auftreten von Unverträglichkeit während der Dosissteigerung, sollte die Dosis auf die tolerable Dosierung reduziert werden. Im weiteren Verlauf evtl. erneuter Versuch der Dosissteigerung.

Abkürzungen



HbA1c, glykosyliertes Hämoglobin; OAD, orale Antidiabetika; SH, Sulfonylharnstoffe; SHA, Sulfonylharnstoff-Analoga (Repaglinid, Nateglinid); α-GH, α-Glukosidase-Hemmer; Glitazon, PPAR-γ-Ligand (Rosiglitazon, Pioglitazon); ICT, Intensivierte konventionelle Insulintherapie; CSII, kontinuierliche subkutane Insulininfusion, (Insulinpumpentherapie); CT, konventionelle Insulintherapie; KI, Kontraindikation; UV, Unverträglichkeit; n, nach.

Literatur

- 1 *Abaira C, Henderson WG, Colwell JA et al.* Response to intensive therapy steps and to glipizide dose in combination with insulin in type 2 diabetes. VA feasibility study on glycemic control and complications (VA CSDM). *Diabetes Care* 1998; 21: 574–579 Evidenzklasse Ib
- 2 *Ahrén 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 Evidenzklasse Ib
- 3 *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 Evidenzklasse Ia
- 4 *Anderson JH, Brunelle RL, Keohane P et al.* Mealtime treatment with an insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia.

- mia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multi-center Insulin Lispro Study Group. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1249–1255 EvidenzklasseIIa
- 5 *Anfosso F, Chromiki N, Alessi M et al.* Plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in the human hepatoma cell line Hep G2: metformin inhibits the stimulating effect of insulin. *J Clin Invest* 1993; 91: 2185–2193 EvidenzklasseIIa
 - 6 *Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK et al Sitagliptin Study 021 Group.* Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2632–2637 EvidenzklasseIb
 - 7 *Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P.* Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type2 diabetes mellitus. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 182–188 EvidenzklasseIb
 - 8 *Bachmann W, Lotz N, Mehnert H et al.* Effectiveness of combined treatment with glibenclamide and insulin in secondary sulfonylurea failure. A controlled multicenter double-blind clinical trial. *Dtsch Med Wochenschr* 1988; 113: 631–636 EvidenzklasseIIa
 - 9 *Bailey CJ, Bagdonas A, Rubes J et al.* Rosiglitazone/Metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type2 diabetes mellitus: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 2005; 27: 1548–1561 EvidenzklasseIb
 - 10 *Bailey CJ, Turner RC.* Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574–579 EvidenzklasseIV
 - 11 *Bakris G, Viberti G, Weston WM et al.* Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in typeII diabetes. *Journal of Human Hypertension* 2003; 17: 7–12 EvidenzklasseIb
 - 12 *Balfour JA, Plosker GL.* Rosiglitazone. *Drugs* 1999; 57: 921–930 EvidenzklasseIV
 - 13 *Barnett A.* DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1454–1470 EvidenzklasseIV
 - 14 *Baron AD, Eckel RH, Kolterman OG.* The effect of short-term alpha-glucosidase inhibition on carbohydrate and lipid metabolism in type-2 diabetics. *Metabolism* 1987; 36: 409–415 EvidenzklasseIIb
 - 15 *Baron AD, Neumann C.* PROTECT Interim Results: A large multicenter study of patients with type-2 diabetes. *Clinical Therapeutics* 1997; 19: 282–295 EvidenzklasseIIa
 - 16 *Bergman AJ, Stevens C, Zhou Y et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2006; 28: 55–72 EvidenzklasseIb
 - 17 *Berlie HD, Kalus JS, Jaber LA.* Thiazolidinediones and the risk of edema: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 279–289 EvidenzklasseIa
 - 18 *Blonde L, Klein EJ, Han J et al.* Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 436–447 EvidenzklasseIIb
 - 19 *Bolli G, Dotta F, Rochotte E et al.* Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 82–90 EvidenzklasseIb
 - 20 *Bosi E, Camisasca RP, Collober C et al.* Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30: 890–895 EvidenzklasseIb
 - 21 *Braun D, Schönher U, Mitzkat HJ.* Efficacy of acarbose monotherapy in patients with type2 diabetes: a double-blind study conducted in general practice. *Endocrinology and Metabolism* 1996; 3: 275–280 EvidenzklasseIb
 - 22 *Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W et al.* Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type2 diabetes on oral hypoglycemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1073–1084 EvidenzklasseIb
 - 23 *Buse JB, Henry RR, Han J et al.* Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628–2635 EvidenzklasseIb
 - 24 *Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL et al.* Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther* 2007; 29: 139–153 EvidenzklasseIIb
 - 25 *Calle-Pascual A, Garcia-Honduvilla J, Martin-Alvarez PJ.* Influence of 16 week monotherapy with acarbose on cardiovascular risk factors in obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled double blind study with placebo. *Diab Metab* 1996; 22: 201–202 EvidenzklasseIIa
 - 26 *Campbell IW, Howlett HCS.* Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a metaanalysis. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11: 557–562 EvidenzklasseIa
 - 27 *Carey DG, Cowin GJ, Galloway GJ et al.* Sensitivity effect of rosiglitazone on insulin and body composition in type2 diabetic patients. *Obes Res* 2002; 10: 1008–1015 EvidenzklasseIb
 - 28 *Ceriello A, Johns D, Widel M et al.* Comparison of effect of pioglitazone with metformin or sulfonylurea (monotherapy and combination therapy) on postload glycemia and composite insulin sensitivity index during an oral glucose tolerance test in patients with type2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 266–272 EvidenzklasseIb
 - 29 *Ceriello A, Taboga C, Tonutti L et al.* Post-meal coagulation activation in diabetes mellitus: the effect of acarbose. *Diabetologia* 1996; 39: 469–473 EvidenzklasseIb
 - 30 *Chan NN, Brain HP, Feher MD.* Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? *Diabetes Care* 1998; 21: 1659–1663 EvidenzklasseIIa
 - 31 *Charbonnel B, Karasik A, Liu J et al Sitagliptin Study 020 Group.* Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006; 29: 2638–2643 EvidenzklasseIb
 - 32 *Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner G et al.* A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with type2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med* 2004; 22: 399–405 EvidenzklasseIb
 - 33 *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 EvidenzklasseIb
 - 34 *Chiasson JL, Nathan DM, Josse RG et al.* The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1996; 19: 1190 EvidenzklasseIb
 - 35 *Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M et al.* Acarbose can prevent the progression of impaired glucose tolerance to type2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM Trial. *The Lancet* 2002; 359: 2072–2077 EvidenzklasseIb
 - 36 *Chilcott J, Tappenden P, Jones ML et al.* A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2001; 23: 1792–1823 EvidenzklasseIV
 - 37 *Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP et al.* 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 EvidenzklasseIIa
 - 38 *Chu J, Abbasi F, Lamendola C et al.* Improvements in vascular and inflammatory markers in rosiglitazone-treated insulin-resistant subjects are independent of changes in insulin sensitivity or glycemic control. *Diabetes* 2003; 52: 325-OR EvidenzklasseIIb
 - 39 *Cusi K, DeFronzo RA.* Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Reviews* 1998; 6: 89–131 EvidenzklasseIV
 - 40 *Dabrowski M, Wahl P, Holmes WE et al.* Effect of repaglinide on cloned beta cell, cardiac and smooth muscle types of ATP-sensitive potassium channels. *Diabetologia* 2001; 44: 747–756 EvidenzklasseIV
 - 41 *Dailley GE, Noor MA, Park JS et al.* Glycemic control with glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazone in patients with type2 diabetes: a randomized, double-blind trial. *Am J Med* 2004; 116: 223–229 EvidenzklasseIb
 - 42 *Danchin N, Charpentier G, Ledru F et al.* Role of previous treatment with sulfonylureas in diabetic patients with acute myocardial infarction: results from a nationwide French registry. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 143–149 EvidenzklasseIII
 - 43 *Davis SN, Johns D, Maggs D et al.* Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agents. *Diabetes Care* 2007; 30: 2767–2772 EvidenzklasseIII
 - 44 *DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al.* Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated pa-

- tients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092–1100 Evidenzklasse Ib
- 45 DeFronzo R, Goodman AM. Efficacy of Metformin in NIDDM patients poorly controlled on diet alone or diet plus sulfonylurea. *N Engl J Med* 1995; 333: 541–549 Evidenzklasse Ib
 - 46 Dejager S, Razac S, Foley JE et al. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm Metab Res* 2007; 39: 218–223 Evidenzklasse Ib
 - 47 DeLeon MJ, Chandurkar V, Albert SG et al. Glucagon-like peptide-1 response in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 56: 101–106 Evidenzklasse II
 - 48 Delgado H, Lehmann T, Bobbioni-Harsch E et al. Acarbose improves indirectly both insulin resistance and secretion in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2002; 28: 195–200 Evidenzklasse II
 - 49 Del Prato S, Vigili de Kreutzenberg S, Riccio A et al. Partial recovery of insulin secretion and action after combined insulin-sulfonylurea treatment in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with secondary failure to oral agents. *Diabetologia* 1990; 33: 688–695 Evidenzklasse II b
 - 50 De Luis DA, Aller R, Terroba C et al. Effect of repaglinide addition to NPH insulin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1844–1845 Evidenzklasse Ib
 - 51 Derosa G, Cicero AFG, d'Angelo A et al. Thiazolidinedione effects on blood pressure in diabetic patients with metabolic syndrome treated with glimepiride. *Hypertens Res* 2005; 28: 917–924 Evidenzklasse Ib
 - 52 Derosa G, Gaddi AV, Ciccarelli L et al. Long-term effect of glimepiride and rosiglitazone on non-conventional cardiovascular risk factors in metformin-treated patients affected by metabolic syndrome: a randomized, double-blind clinical trial. *J Int Med Res* 2005; 33: 284–294 Evidenzklasse Ib
 - 53 Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN et al. Antithrombotic effects of rosiglitazone-metformin versus glimepiride-metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 637–645 Evidenzklasse Ib
 - 54 Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN et al. Differential effect of glimepirid and rosiglitazone on metabolic control of type 2 diabetic patients treated with metformin: a randomized, double-blind, clinical trial. *Diab Obes Metab* 2006; 8: 197–205 Evidenzklasse Ib
 - 55 Diamond GA, Bax L, Kaul S. Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. *Annals of Internal Medicine* 2007; 147: 578–581 Evidenzklasse Ia
 - 56 Dills DG, Schneider J. Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. *Horm Metab Res* 1996; 28: 426–429 Evidenzklasse Ib
 - 57 Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Eng J Med* 2008; 358: 2630–2633 Evidenzklasse IV
 - 58 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 Evidenzklasse Ib
 - 59 Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp H-J et al. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl®): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996; 28: 419–425 Evidenzklasse Ib
 - 60 Dunn CJ, Faulds D. Nateglinide. *Drugs* 2000; 60: 607–615 Evidenzklasse IV
 - 61 Dunning BE. New non-sulfonylurea insulin secretagogues. *Exp Opin Invest Drugs* 1997; 6: 1041–1048 Evidenzklasse IV
 - 62 Ebeling P, Teppo AM, Koistinen HA et al. Concentration of the complement activation product, acylation-stimulating protein, is related to C-reactive protein in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2001; 50: 283–287 Evidenzklasse Ib
 - 63 Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J et al. The Pioglitazone 027 Study Group. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2000; 22: 1395–1409 Evidenzklasse Ib
 - 64 Emanuele N, Azad N, Abaira C et al. Effect of intensive glycemic control on fibrinogen, lipids, and lipoproteins: Veterans affairs cooperative study in type II diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2485–2490 Evidenzklasse Ib
 - 65 Esposito K, Ciotola M, Carleo D et al. Effect of rosiglitazone on endothelial function and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 1071–1076 Evidenzklasse Ib
 - 66 Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *British Medical Journal* 2007; 335: 497–507 Evidenzklasse Ia
 - 67 European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 716–730 Evidenzklasse IV
 - 68 Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Brit Med J* 2005; 330: 1304–1305 Evidenzklasse IV
 - 69 Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A et al. 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 Evidenzklasse III
 - 70 FachInfo Actos®: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Actos®. Oktober 2000: 1–3 Evidenzklasse IV
 - 71 Fineman MS, Shen LZ, Taylor K et al. Effectiveness of progressive dose-escalation of exenatide (exendin-4) in reducing dose-limiting side effects in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 411–417 Evidenzklasse Ib
 - 72 Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ et al. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2370–2377 Evidenzklasse Ib
 - 73 Fischer S, Hanefeld M, Spengler M et al. European study on dose-response relationship of acarbose as a first-line drug in non-insulin-dependent diabetes mellitus: efficacy and safety of low and high doses. *Acta Diabetol* 1998; 35: 34–40 Evidenzklasse Ib
 - 74 Fischer S, Patzak A, Rietzsch H et al. Influence of treatment with acarbose or glibenclamide on insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 38–44 Evidenzklasse Ib
 - 75 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 Evidenzklasse III
 - 76 Fonseca V, Grunberger G, Gupta S et al. Addition of nateglinide to rosiglitazone monotherapy suppresses mealtime hyperglycemia and improves overall glycemic control. *Diab Care* 2003; 26: 1685–1690 Evidenzklasse Ib
 - 77 Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1695–1702 Evidenzklasse Ib
 - 78 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 Evidenzklasse Ib
 - 79 Freed MI, Ratner R, Marcovina SM et al. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 947–952 Evidenzklasse Ib
 - 80 Fritsche A, Schmölling RM, Häring HU et al. Intensive insulin therapy combined with metformin in obese type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 2000; 37: 13–18 Evidenzklasse II a
 - 81 Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU 4001 Study Group. Glimepiride 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 Evidenzklasse Ib
 - 82 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 Evidenzklasse Ib
 - 83 Gaede P, Andersen HL, Parving HH et al. Effect of a Multifactorial intervention on Mortality in Type Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–591 Evidenzklasse Ib
 - 84 Gallwitz B. Sitagliptin: Profile of a novel DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)* 2007; 43: 13–25 Evidenzklasse IV
 - 85 Garber A, Duncan T, Goodman A et al. Efficacy of metformin in type-II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997; 102: 491–497 Evidenzklasse II a
 - 86 Garber A, Klein E, Bruce S et al. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diab Obes Metab* 2006; 8: 156–163 Evidenzklasse Ib

- 87 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 Evidenzklasse Ib
- 88 Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL et al. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 119–124 Evidenzklasse III
- 89 Gin H, Freyburger C, Boisseau M et al. Effect of metformin on platelet hyperaggregation in the insulin-dependent diabetic. *Diabetes Metab* 1988; 14: 596–600 Evidenzklasse IIa
- 90 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 Evidenzklasse Ib
- 91 Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1547–1554 Evidenzklasse Ib
- 92 Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1761–1773 Evidenzklasse IV
- 93 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; 18: SD003418 Evidenzklasse Ia
- 94 Gulliford M, Latinovic R. Mortality in type 2 diabetic subjects prescribed metformin and sulfonylurea drugs in combination: cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 239–245 Evidenzklasse III
- 95 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 Evidenzklasse Ib
- 96 Haffner S, Temprosa M, Crandall J et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005; 54: 1566–1572 Evidenzklasse Ib
- 97 Hamann A, Garcia-Puig J, Paul G et al. Comparison of fixed-dose rosiglitazone/metformin combination therapy with sulphonylurea plus metformin in overweight individuals with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 6–13 Evidenzklasse Ib
- 98 Hamelbeck H, Klein W, Zoltbrocki M et al. Glibenclamide-insulin combination in management of secondary failure of sulfonyl-urea medication. *Dtsch Med Wochenschr* 1982; 107: 1581–1583 Evidenzklasse IV
- 99 Hanefeld M, Brunetti P, Scherthaner GH et al. One-year glycaemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 2004; 27: 141–147 Evidenzklasse Ib
- 100 Hanefeld M, Pfützner A, Forst T et al. Glycemic control and treatment failure with pioglitazone versus glibenclamide in type 2 diabetes mellitus: a 42-month, open-label, observational, primary care study. *Curr Med Res Op* 2006; 22: 1211–1215 Evidenzklasse IIa
- 101 Hanefeld M, Göke B. Combining pioglitazone with sulphonylurea or metformin in the management of type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000a; 108 (Suppl. 2): 256–266 Evidenzklasse IV
- 102 Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S et al. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000b; 23: 202–207 Evidenzklasse Ib
- 103 Hasche H, Mertes G, Bruns C et al. Effects of acarbose treatment in type-2 diabetic patients under dietary training. A multicentre, double blind, placebo-controlled 2-year study. *Diab Nutr Metab* 1999; 12: 277–285 Evidenzklasse Ib
- 104 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 Evidenzklasse Ib
- 105 Hermann BL, Schatz H, Pfeiffer A. Kontinuierliche Blutglucosemessung. Der Akuteffekt von Acarbose auf die Blutglucoseschwankungen. *Med Klin* 1998; 93: 651–655 Evidenzklasse IIb
- 106 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 Evidenzklasse Ia
- 107 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-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1269–1274 Evidenzklasse Ib
- 108 Hermansen K, Kipnes M, Luo E et al. Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 733–745 Evidenzklasse Ib
- 109 Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide or placebo in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 561–566 Evidenzklasse Ib
- 110 Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomised double-blind trial of Acarbose in type-2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years (UKPD Study 44). *Diabetes Care* 1999; 22: 960–964 Evidenzklasse Ib
- 111 Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007; 357: 1716–1730 Evidenzklasse Ib
- 112 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; 359:10.1056/NEJMoa0806470 Evidenzklasse Ib
- 113 Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 467–473 Evidenzklasse III
- 114 Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357:10.1056/NEJMoa073394 Evidenzklasse Ib
- 115 Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M et al. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycaemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1660–1665 Evidenzklasse Ib
- 116 Horvath K, Jeitler K, Berghold A et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database of systematic Review* 2007; Issue 2. Art. No. CD005613, DOI: 10.1002/14651858, CD005613. pub3
- 117 Huizar JF, Gonzalez LA, Alderman J et al. Sulfonylureas attenuate electrocardiographic ST-segment elevation during acute myocardial infarction in diabetics. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1017–1021
- 118 Jain SK, Nagi DK, Slavin BM et al. Insulin therapy in type 2 diabetic subjects suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycaemic control. *Diabet Med* 1993; 10: 27–32 Evidenzklasse Ib
- 119 Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 671–681 Evidenzklasse Ia
- 120 Jönsson A, Rydberg T, Ekberg G et al. Slow elimination of glyburide in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1994; 17: 142–145 Evidenzklasse IV
- 121 Jönsson A, Hallengren B, Rydberg T et al. Effects of glibenclamide and its active metabolites in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 403–409 Evidenzklasse IV
- 122 Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH et al. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2244–2248 Evidenzklasse III
- 123 Johnson JA, Simpson SH, Toth EL et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 497–502 Evidenzklasse IV
- 124 Johnston P, Sheu WH, Hollenbeck CB et al. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990; 13: 1–8 Evidenzklasse IIa
- 125 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 Evidenzklasse Ib
- 126 Jovanovic L, Dailey G, Huang WC et al. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week fixed dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 49–57 Evidenzklasse Ib
- 127 Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 1996; 156: 259–264 Evidenzklasse Ia
- 128 Jung HS, Youn BS, Cho YM et al. The effects of rosiglitazone and metformin on the plasma concentrations of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2005; 54: 314–320 Evidenzklasse Ib

- 129 Kado S, Murakami T, Aoki A et al. Effect of acarbose on postprandial lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Diab Res and Clin Pract* 1998; 41: 49 – 55 Evidenzklasse II b
- 130 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427 – 2443 Evidenzklasse I b
- 131 Kalfhaus J, Berger M. Insulin treatment with preprandial injections of regular insulin in middle-aged type 2 diabetic patients. A two years observational study. *Diabetes Metab* 2000; 26: 197 – 201 Evidenzklasse III
- 132 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 Evidenzklasse I b
- 133 Kerenyi Z, Samer H, James R et al. Combination therapy with rosiglitazone and glibenclamide compared with upward titration of glibenclamide alone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Res Clin Pract* 2004; 63: 213 – 223 Evidenzklasse I b
- 134 Kim SG, Ryu OH, Kim HY et al. Effect of rosiglitazone on plasma adiponectin levels and arterial stiffness in subjects with prediabetes or non-diabetic metabolic syndrome. *Europ J Endocrin* 2006; 154: 433 – 440 Evidenzklasse I b
- 135 King AB, Armstrong DU. Lipid response to pioglitazone in diabetic patients: clinical observations from a retrospective chart review. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 145 – 151 Evidenzklasse III
- 136 Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001; 111: 10 – 17 Evidenzklasse I b
- 137 Klamann A, Sarfert P, Launhardt V et al. Myocardial infarction in diabetic vs non-diabetic subjects. Survival and infarct size following therapy with sulfonylureas (glibenclamide). *Eur Heart J* 2000; 21: 220 – 229 Evidenzklasse III
- 138 Klepzig H, Kober G, Matter C et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J* 1999; 20: 439 – 446 Evidenzklasse I b
- 139 Koivisto VA, Tuominen JA, Ebeling P. Lispro mix25 insulin as premeal therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 459 – 462 Evidenzklasse II a
- 140 Kolterman OG, Kim DD, Shen L et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am Health Syst Pharm* 2005; 62: 173 – 181 Evidenzklasse III
- 141 Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3082 – 3089 Evidenzklasse I b
- 142 Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes giben thiazolidinediones: a metaanalysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 370: 1129 – 1136 Evidenzklasse I a
- 143 Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C et al. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 111: 2525 – 2531 Evidenzklasse I b
- 144 Landgraf R. Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs and Aging* 2000; 17: 411 – 452 Evidenzklasse IV
- 145 Landgraf R, Bilo HJ, Müller PG. A comparison of repaglinide and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetic patients previously treated with sulphonylureas. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 165 – 171 Evidenzklasse I b
- 146 Laube H, Linn T, Heyen P. The effect of acarbose on insulin sensitivity and proinsulin in overweight subjects with impaired glucose tolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 231 – 233 Evidenzklasse II a
- 147 Lawrence JM, Reid J, Taylor GJ et al. Favorable effects of pioglitazone and metformin compared with gliclazide on lipoprotein subfractions in overweight patients with early type 2 diabetes. *Diab Care* 2004; 27: 41 – 46 Evidenzklasse I b
- 148 Lebowitz H, Kreider M, Freed MI. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials. *Diabet Care* 2002; 25: 815 – 821 Evidenzklasse III
- 149 Lebowitz HE. Alpha-glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diab Res* 1998; 6: 132 – 145 Evidenzklasse I a
- 150 Lebowitz HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Reviews* 1999; 7: 139 – 153 Evidenzklasse IV
- 151 Lee TM, Chou TM. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 531 – 537 Evidenzklasse I b
- 152 Lindsay JR, Duffy NA, McKillop AM et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 654 – 657
- 153 Linnebjerg H, Kothare PA, Skrivaneck Z et al. Exenatide: effect of injection time on postprandial glucose in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 240 – 245 Evidenzklasse I b
- 154 Lotz N, Bachmann W, Ladik T et al. Combination therapy with insulin/sulfonylurea in the long-term therapy of type II diabetes following "secondary failure". *Klin Wochenschr* 1988; 66: 1079 – 1084 Evidenzklasse II a
- 155 Mäkimmattila S, Nikkila K, Yki-Järvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 406 – 412 Evidenzklasse I b
- 156 Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314: 1512 – 1515 Evidenzklasse I b
- 157 Malone JK, Woodworth JR, Arora V et al. Improved postprandial glycemic control with Humalog Mix 75/25 after a standard test meal in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2000; 22: 222 – 230 Evidenzklasse I b
- 158 Marbury T, Huang W-C, Strange P et al. Repaglinide versus glyburide: a one year comparison trial. *Diab Res Clin Pract* 1999; 43: 155 – 166 Evidenzklasse I b
- 159 Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1344 – 1350 Evidenzklasse II a
- 160 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 Evidenzklasse II b
- 161 Marx N, Froehlich J, Siam L et al. Antidiabetic PPARgamma-Activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 283 – 288 Evidenzklasse II a
- 162 Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005; 111: 583 – 590 Evidenzklasse II
- 163 Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M et al. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 585 – 618 Evidenzklasse IV
- 164 Matthaei S, Stumvoll M, Häring HU. Neue Aspekte in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Thiazolidindione (Insulinsensitizer). *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 98: A912 – A918 Evidenzklasse IV
- 165 Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M et al. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diab Metab Res Rev* 2005; 21: 167 – 174 Evidenzklasse I b
- 166 May C. Wirksamkeit und Verträglichkeit von einschleichend dosierter Acarbose bei Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Typ-2 Diabetes) unter Sulfonylharnstoffen. *Diab Stoffw* 1995; 4: 3 – 8 Evidenzklasse II a
- 167 Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 296: 2572 – 2581 Evidenzklasse I b
- 168 Meneilly GS, Rabasa-Lhoret R, Ryan EA et al. Effect of acarbose on insulin sensitivity in elderly patients with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1162 – 1167 Evidenzklasse I b
- 169 Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26) – role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* 1999; 30: 9 – 24 Evidenzklasse IV
- 170 Mertes G. Safety and efficacy of acarbose in the treatment of type 2 diabetes: data from a 5-year surveillance study. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 52: 193 – 204 Evidenzklasse I b
- 171 Meyer M, Chudziak F, Schwanstecher C et al. Structural requirements of sulphonylureas and analogues for interaction with sulphonylurea receptor subtypes. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 27 – 34 Evidenzklasse IV
- 172 Monami M, Luzzi C, Lamanna C et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 477 – 482 Evidenzklasse III

- 173 Moses R, Slobodniuk R, Boyages S et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 119–124 Evidenzklasse I b
- 174 Moses RG, Gomis R, Brown Frandsen K et al. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycaemic control in therapy-naive type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 11–15 Evidenzklasse I b
- 175 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 Evidenzklasse I a
- 176 Nagasaka S, Aiso Y, Yoshizawa K et al. Comparison of pioglitazone and metformin efficacy using homeostasis model assessment. *Diabet Med* 2004; 21: 136–141 Evidenzklasse I b
- 177 Nagi D, Yudkin J. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects: a study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993; 16: 621–629 Evidenzklasse II a
- 178 Natali A, Baldeweg S, Toschi E et al. Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes. *Diab Care* 2004; 27: 1349–1357 Evidenzklasse I b
- 179 Natali A, Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetologia* 2006; 49: 434–441 Evidenzklasse I b
- 180 Nathan DM. Some answers, more controversy, from UKPDS. *Lancet* 1998; 352: 832–833 Evidenzklasse IV
- 181 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of Hyperglycemia 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. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963–1972 Evidenzklasse IV
- 182 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* 2007a; 50: 259–267 Evidenzklasse I b
- 183 Nauck MA, Meininger G, Sheng D et al. Sitagliptin Study 024 Group. 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* 2007b; 9: 194–205 Evidenzklasse I b
- 184 Nelson P, Poon T, Guan X et al. The incretin mimetic exenatide as a monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: 317–326 Evidenzklasse I b
- 185 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 Evidenzklasse I a
- 186 Nonaka K, Kakikawa T, Sato A et al. Twelve-week efficacy and tolerability of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, in Japanese patients with T2DM. *Diabetes* 2006; 55: A129 Evidenzklasse I b
- 187 Nonaka K, Kakikawa T, Sato A et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 291–298 Evidenzklasse I b
- 188 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 Evidenzklasse I b
- 189 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 Evidenzklasse III
- 190 Övünç K. Effects of glibenclamide, a KATP channel blocker, on warm-up phenomenon in type II diabetic patients with chronic stable angina pectoris. *Clin Cardiol* 2000; 23: 535–539 Evidenzklasse III
- 191 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 Evidenzklasse III
- 192 Orbay E, Sargin M, Sargin H et al. Addition of rosiglitazone to glimepiride and metformin combination therapy in type 2 diabetes. *Endocr J* 2004; 51: 521–527 Evidenzklasse II a
- 193 Osei K, O'Dorisio TM, Falko JM. Concomitant insulin and sulfonylurea therapy in patients type II diabetes. Effects on glucoregulation and lipid metabolism. *Amer J Med* 1984; 77: 1002–1009 Evidenzklasse II a
- 194 Pan C, Yang W, Barona JP et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med* 2008; 25: 435–441 Evidenzklasse I b
- 195 Panten U, Schwanstecher M, Schwanstecher C. Sulfonylurea receptors and mechanism of sulfonylurea action. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 1–9 Evidenzklasse IV
- 196 Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R et al. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Inter Med* 2001; 134: 61–71 Evidenzklasse IV
- 197 Patel A, The ADVANCE Collaborative Group, McMahon S et al. Effect of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2007; 370: 829–840 Evidenzklasse I b
- 198 Pavo I, Jermendy G, Varkonyi TT et al. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycaemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1637–1645 Evidenzklasse I b
- 199 Perriello G, Misericordia P, Volpi E et al. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes* 1994; 43: 920–928 Evidenzklasse II a
- 200 Pfützner A, Schöndorf T, Seidel D et al. Impact of rosiglitazone on beta-cell function, insulin resistance, and adiponectin concentrations: results from a double-blind oral combination study with glimepiride. *Metab Clin Exp* 2006; 55: 20–25 Evidenzklasse I b
- 201 Pfützner A, Forst T. Pioglitazone: an antidiabetic drug with the potency to reduce cardiovascular mortality. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 463–476 Evidenzklasse IV
- 202 Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B et al. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes* 2005; 54: 2206–2211 Evidenzklasse I b
- 203 Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 132–138 Evidenzklasse I b
- 204 Ponsen HH, Elte JW, Lehert P et al. Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2000; 22: 709–713 Evidenzklasse I b
- 205 Pontrolis AE, Dino G, Capra F et al. Combined therapy with glibenclamide and ultralente insulin in lean patients with NIDDM with secondary failure of sulfonylureas. Follow up at two years. *Diabetes Metab* 1990; 16: 323–327 Evidenzklasse III
- 206 Poon T, Nelson P, Shen L et al. Exenatide improves glycaemic control and reduces body weight in subjects with type 2 diabetes: a dose-ranging study. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 467–477 Evidenzklasse I b
- 207 Prager R, Scherthner G. Insulin receptor binding to monocytes, insulin secretion, and glucose tolerance following metformin treatment. *Diabetes* 1983; 32: 1083–1086 Evidenzklasse I b
- 208 Prager R, Scherthner G, Graf H. Effect of metformin on peripheral insulin sensitivity in non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1986; 12: 346–350 Evidenzklasse II a
- 209 Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E et al. 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 Evidenzklasse I b
- 210 Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007; 356: 2522–2524 Evidenzklasse IV
- 211 Quattraro A, Consoli G, Ceriello A et al. Combined insulin and sulfonylurea therapy in non-insulin-dependent diabetics with secondary failure to oral drugs: a one year follow-up. *Diabetes Metab* 1986; 12: 315–318 Evidenzklasse II b
- 212 Ramachandran A, Snehalatha C, Salini J et al. Use of glimepiride and insulin sensitizers in the treatment of type 2 diabetes – a study in Indians. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 459–463 Evidenzklasse I b
- 213 Raskin P, Rendell M, Ridde MC et al. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1226–1232 Evidenzklasse I b
- 214 Raskin P, McGill J, Saad MF et al. Combination therapy for type 2 diabetes: repaglinide plus rosiglitazone. *Diabet Med* 2004; 21: 329–335 Evidenzklasse I b

- 215 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 Evidenzklasse Ib
- 216 Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL et al. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in overweight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 419–428 Evidenzklasse IIb
- 217 Rave K, Klein O, Frick AD et al. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1812–1817 Evidenzklasse Ib
- 218 Raz I, Hanefeld M, Xu L et al. *Sitagliptin Study 023 Group*. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 2564–2571 Evidenzklasse Ib
- 219 Raz I, Chen Y, Wu M et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 537–550 Evidenzklasse Ib
- 220 Riddle M, Hart J, Bingham P et al. Combined therapy for obese type 2 diabetes: supertime mixed insulin with daytime sulfonylurea. *Am J Med Sci* 1992; 303: 151–156 Evidenzklasse IIb
- 221 Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. Insulin Glargine 4002 Study Investigators: 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 Evidenzklasse Ib
- 222 Ristic S, Byiers S, Foley J et al. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 692–698 Evidenzklasse Ib
- 223 Ristic S, Bates BC. Vildagliptin: a novel DPP-4 inhibitor with pancreatic islet enhancement activity for treatment of patients with type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42: 519–531 Evidenzklasse Ia
- 224 Roach P, Trautmann M, Anderson J. Lower incidence of nocturnal hypoglycemia with a novel protamine based formulation of insulin lispro. *Diabetes* 1998; 47: A92
- 225 Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L et al. Improved postprandial glycaemic control with insulin Aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000; 37: 41–46 Evidenzklasse Ib
- 226 Rosenstock J, Brown A, Fischer J et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2050–2055 Evidenzklasse Ib
- 227 Rosenstock J, Schwartz SL, Clarc Jr CM 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 Evidenzklasse IIa
- 228 Rosenstock J, Einhorn D, Hershon K et al. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 251–257 Evidenzklasse Ib
- 229 Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD et al. *Repaglinide Versus Nateglinide Comparison Study Group*. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1265–1270 Evidenzklasse Ib
- 230 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 Evidenzklasse Ia
- 231 Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik AI et al. Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (> 60 years): the Rosiglitazone Early vs. Sulphonylurea Titration (RESULT) study. *Diab Obes Metab* 2005; 7: 1–9 Evidenzklasse Ib
- 232 Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P et al. Triple therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 554–559 Evidenzklasse Ib
- 233 Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ et al. *Sitagliptin Study 019 Group*. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006; 28: 1556–1568 Evidenzklasse Ib
- 234 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 a; 30: 217–223 Evidenzklasse Ib
- 235 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 b; 9: 175–185 Evidenzklasse Ib
- 236 Rosenstock J, Davies M, Home PD et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408–416 Evidenzklasse Ib
- 237 Rosenstock R, Fonseca V, McGill J et al. Similar Progression of Diabetic Retinopathy with Glargine or NPH Insulin in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2008; (Suppl. 1) 57: A86 Evidenzklasse Ib
- 238 Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20: CD002966. Review Evidenzklasse Ia
- 239 Salpeter S, Greyber E, Pasternak G et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25: CD002967 Evidenzklasse Ia
- 240 Sarol JN, Nicodemus NA, Tan KM et al. Self-monitoring of blood glucose as part of a multicomponent therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: ameta-analysis (1966–2004). *Curr Med Res Pin* 2005; 21: 173–184 Evidenzklasse Ia
- 241 Schatz H, Massi-Benedetti M. Pioglitazone: From Discovery to Clinical Practice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108 (Suppl. 2): 221–274 Evidenzklasse IV
- 242 Scherthner G, Matthews DR, Charvonnell B et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6068–6076 Evidenzklasse Ib
- 243 Scherthner G. Is dyslipidaemia important if we control glycaemia? *Atherosclerosis* 2005; Supplementum 6: 3–10 Evidenzklasse IV
- 244 Scherthner G, Scherthner GH. Metformin – from Devil to Angel. In: *Mogensen CEM, ed. Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus*. New York: Springer; 2007: (in press) Evidenzklasse IV
- 245 Schneider J. An overview of the safety and tolerance of glimepiride. *Horm Metab Res* 1996; 28: 413–418 Evidenzklasse IV
- 246 Schwartz S, Raskin P, Fonseca V et al. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. Troglitazone and exogenous insulin study group. *N Engl J Med* 1998; 338: 861–866 Evidenzklasse Ib
- 247 Schweizer A, Couturier A, Foley JE et al. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 955–961 Evidenzklasse Ib
- 248 Scott R, Wu M, Sanchez M et al. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 171–180 Evidenzklasse Ib
- 249 Seigler DF, Olsson GM, Skyler JS. Morning versus bedtime isophane insulin in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabet Med* 1992; 9: 826–833 Evidenzklasse IIa
- 250 Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl. 2): B21–B29 Evidenzklasse Ib
- 251 Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT et al. Dose-response relation between sulphonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ* 2006; 174: 169–174 Evidenzklasse III
- 252 Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a metaanalysis. *JAMA* 2007; 298: 1189–1195 Evidenzklasse Ia
- 253 Smith SA et al. Rosiglitazone, but not glyburide, reduces circulating proinsulin and the proinsulin: insulin ration in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6048–6053 Evidenzklasse Ib
- 254 Stenman S, Groop PH, Saloranta C et al. Effects of the combination of insulin and glibenclamide in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycaemic agents. *Diabetologia* 1988; 31: 206–213 Evidenzklasse IIa
- 255 Stettler C, Allemann S, Jüni P et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152: 27–38 Evidenzklasse Ia
- 256 Stocker DJ, Taylor AJ, Langley RW et al. A randomized trial of the effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Am Heart J* 2007; 153: 445.e1–445.e6 Evidenzklasse Ib
- 257 St. John-Sutton M, Rendell M, Dandona P et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2058–2064 Evidenzklasse Ib

- 258 *Tan M, Johns D, Gonzalez Galvez G et al.* Effects of pioglitazone and glimepiride on glycemic control and insulin sensitivity in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus: a multicenter, randomized, double-blind, parallel group trial. *Clin Ther* 2004; 26: 680–693 Evidenzklasse Ib
- 259 *Tan MH, Johns D, Strand J et al.* Sustained effects of pioglitazone vs. glibenclamide on insulin sensitivity, glycaemic control, and lipid profiles in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 859–866 Evidenzklasse Ib
- 260 *Tan MH, Baksi A, Krahulec B et al.* Comparison of pioglitazone and glimepiride in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 2005; 28: 544–550 Evidenzklasse Ib
- 261 *Tanaka Y, Uchino H, Shimizu T et al.* Effect of metformin on advanced glycation endproduct formation and peripheral nerve function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 1999; 376: 17–22
- 262 *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group.* Effect of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* 2008; 358: 2545–2559 Evidenzklasse Ib
- 263 *The ADVANCE Collaborative Group.* Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* 2008; 358: 2560–2572 Evidenzklasse Ib
- 264 *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986 Evidenzklasse Ib
- 265 *Tiikainen M, Häkkinen AM, Korshennikova E et al.* Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2169–2176 Evidenzklasse Ib
- 266 *Tschritter O, Fritsche A, Gallwitz B et al.* Langwirkende Insulinanaloga in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. *Diabetes und Stoffwechsel* 2005; 6: 375–382 Evidenzklasse Ib
- 267 *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type-2 diabetes. (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853 Evidenzklasse Ib
- 268 *UKPDS Group.* Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865 Evidenzklasse Ib
- 269 *Umpierrez G, Issa M, Vlahovic A.* Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 751–759 Evidenzklasse Ib
- 270 *Vague PH, Juhan-Vague I, Alessi MC et al.* Metformin decreases the high plasminogen activator inhibition capacity, plasma insulin, and triglyceride levels in non-diabetic obese subjects. *Thromb Haemost* 1987; 57: 326–328 Evidenzklasse II a
- 271 *Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP et al.* Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results of a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28: 154–163 Evidenzklasse I a
- 272 *Van Wijk JPH, de Koning EJP, Castro Carbez M et al.* Rosiglitazone improves postprandial triglyceride and free fatty acid metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 844–849 Evidenzklasse Ib
- 273 *Viswanathan P, Chaudhuri A, Bhatia R et al.* Exenatide therapy in obese patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin. *Endocr Pract* 2007; 13: 444–450 Evidenzklasse II b
- 274 *Wagstaff AJ, Goa KL.* Rosiglitazone – a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62: 1805–1837 Evidenzklasse IV
- 275 *Wan Mohamad WB, Tun Fizi A, Ismail RB et al.* Efficacy and safety of single versus multiple daily doses of glibenclamide in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 49: 93–99 Evidenzklasse III
- 276 *Wascher TC, Schmoelzer I, Wiegatz A et al.* Reduction of postchallenge hyperglycaemia prevents acute endothelial dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 551–557 Evidenzklasse II
- 277 *Watanabe I, Tani S, Anazawa T et al.* Effect of pioglitazone on arteriosclerosis in comparison with that of glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68: 104–110 Evidenzklasse Ib
- 278 *Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G et al.* Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a Systematic review. *Diabetes Care* 2005; 28: 1510–1517 Evidenzklasse Ia
- 279 *Widen E, Erikson J, Groop L.* Metformin normalizes nonoxidative glucose metabolism in insulin-resistant normoglycemic first degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 354–358 Evidenzklasse II a
- 280 *Willms B, Ruge D.* Comparison of acarbose and metformin in patients with type-2 diabetes mellitus insufficiently controlled with diet and sulfonylureas: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 755–761 Evidenzklasse Ib
- 281 *Woelever TM, Chiasson JL, Josse RG et al.* No relationship between carbohydrate intake and effect of acarbose on HbA1c or gastrointestinal symptoms in type 2 diabetic subjects consuming 30–60% of energy from carbohydrate. *Diabetes Care* 1999; 10: 1612–1618 Evidenzklasse II
- 282 *Wolfenbittel BH, Sels JP, Huijberts MS.* Rosiglitazone. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 467–478 Evidenzklasse IV
- 283 *Wright A, Burden ACF, Paisey RB et al.* Sulfonylurea inadequacy. Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002; 25: 330–336 Evidenzklasse Ib
- 284 *Yang WS, Jeng CY, Wu TJ et al.* Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diab Care* 2002; 25: 376–380 Evidenzklasse Ib
- 285 *Yanagawa T, Araki A, Sasamoto K et al.* Effect of antidiabetic medications on microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2004; 53: 353–357 Evidenzklasse Ib
- 286 *Yki-Järvinen 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 Evidenzklasse Ib
- 287 *Yki-Järvinen H, Rysy L, Nikkila K et al.* Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 130: 389–396 Evidenzklasse Ib
- 288 *Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M HOE 901 3002 Study Group.* 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. *Diabetes Care* 2000; 23: 1130–1136 Evidenzklasse Ib
- 289 *Yki-Järvinen H.* Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 758–767 Evidenzklasse IV
- 290 *Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M et al.* Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LAN-MET study. *Diabetologia* 2006; 49: 442–451 Evidenzklasse Ib
- 291 *Yki-Järvinen H.* Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106–1118 Evidenzklasse IV
- 292 *Yki-Järvinen H, Juurinen L, Alvarsson M et al.* Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. *Diabetes Care* 2007; 30: 1364–1369 Evidenzklasse IV
- 293 *Yosefy C, Magen E, Kiselevich A et al.* Rosiglitazone improves, while glibenclamide worsens blood pressure control in treated hypertensive diabetic and dyslipidemic subjects via modulation of insulin resistance and sympathetic activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 215–222 Evidenzklasse Ib
- 294 *Zhu XX, Pan CY, Li GW et al.* Addition of rosiglitazone to existing sulfonylurea treatment in Chinese patients with type 2 diabetes and exposure to hepatitis B or C. *Diab Tech Ther* 2003; 5: 33–42 Evidenzklasse Ib
- 295 *Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia S et al.* The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 477–485 Evidenzklasse Ib

4. Appendix 1 Stellungnahme der DDG zu den Ergebnissen der ACCORD- und ADVANCE-Studien



4.1 Einleitung

Der Effekt einer normnahen Glukosestoffwechseleinstellung auf die Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen (z.B. Nephropathie, Retinopathie) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist gut belegt [250, 267].

Die Studienlage zum Effekt einer normnahen Glukosestoffwechseleinstellung auf makrovaskuläre Komplikationen (z.B. Myokardinfarkt, zerebraler Insult) ist im Vergleich dazu weniger fundiert und stützt sich im Wesentlichen auf die Ergebnisse der UKPDS, die nach 10 Jahren einen deutlichen Trend zur Reduktion von Myokardinfarkten aufwies, der jedoch das Signifikanzniveau knapp verfehlte ($p=0,052$ [267]). Gleichzeitig wurde allerdings im intensivierten Arm der Blutzuckersenkung ein nicht signifikanter Anstieg des Schlaganfalls um relativ 11% beobachtet. Die 10-Jahres-Nachbeobachtungsergebnisse der UKPDS werden im Rahmen des diesjährigen EASD-Kongresses präsentiert.

Vor diesem Hintergrund wurden auf dem diesjährigen Kongress der American Diabetes Association (6.–10.6.) die Ergebnisse zweier großer Studien präsentiert, die den Effekt einer normnahen Glukosestoffwechseleinstellung auf makrovaskuläre (ACCORD) bzw. makro- und mikrovaskuläre (ADVANCE) Komplikationen untersuchten. Beide Studien wurden zeitgleich mit der Präsentation im New England Journal of Medicine publiziert [262, 263].

4.2 Design und Ergebnisse der ACCORD-Studie

Die Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)-Studie untersuchte den Effekt einer intensivierten Einstellung des Blutzuckers, des Blutdrucks sowie der Lipide auf makrovaskuläre Komplikationen im Vergleich zu einer Standardtherapie. Die Ergebnisse der Blutdruck- und Lipidtherapie werden voraussichtlich 2010 publiziert. Aufgrund einer erhöhten Mortalität in der antihyperglykämisch intensiviert behandelten Gruppe wurde dieser Therapiearm der Studie im Februar 2008 nach 3,5 Jahren vorzeitig abgebrochen und die Ergebnisse im Juni 2008 publiziert [262].

Insgesamt 10251 Patienten wurden in 77 Zentren in den USA und Kanada rekrutiert.

Der HbA1c-Zielwert betrug in der intensiviert behandelten Gruppe $<6,0\%$, in der Standardtherapiegruppe sollte ein HbA1c-Wert im Bereich von 7,0–7,9% angestrebt werden.

Um diese Zielwerte zu erreichen, waren sämtliche zugelassenen antihyperglykämisch wirksamen Substanzen (OADs, Exenatide, Insulin) einsetzbar, auch Kombinationstherapien waren vom Studienprotokoll her weder von der Zahl noch von der Art der eingesetzten Substanzen eingeschränkt.

Definition des primären Endpunktes:

- ▶ nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- ▶ nicht-tödlicher zerebraler Insult
- ▶ Tod kardiovaskulärer Ursache

4.2.1 Ergebnisse der ACCORD-Studie (► Tab. 1)

4.2.2 Zusammenfassung

Der primäre Endpunkt wurde um relativ 10% nicht signifikant gesenkt ($p=0,16$). Hauptursache für diesen Trend war eine signifikante relative Risikoreduktion für nicht-tödliche Myokardinfarkte um 24% ($p=0,004$).

Die Ursache(n) für die signifikant erhöhte Mortalität (relativer Anstieg um 22%, $p=0,04$) ist (sind) zzt. nicht bekannt und müs-

sen in weiteren Analysen untersucht werden. Ob in diesem Zusammenhang

- ▶ unerkannte Hypoglykämien (Steigerung des Sympathotonus >> Arrhythmien >> Tod) vor dem Hintergrund der bei 16,2% der Patienten aufgetretenen Hypoglykämien mit Fremdhilfe (Faktor 3,1 vs. Standardtherapie),
- ▶ die deutliche Gewichtszunahme bei einer großen Subgruppe der Patienten (27,8% nahmen >10 kg im Verlauf der Studie zu; $>70\%$ in der intensiviert behandelten Gruppe hatten eine Insulin+Thiazolidindion Kombinationstherapie),
- ▶ die Interferenzen der verwendeten Polypharmakotherapie (bei Studienende hatten $\sim 70\%$ der nicht mit Insulin und $\sim 60\%$ der mit Insulin behandelten Patienten eine 3-, 4-, oder 5-fach-OAD-Kombinationstherapie,
- ▶ oder die Geschwindigkeit der HbA1c-Zielwerterreichung eine Rolle gespielt haben könnten, ist zzt. nicht geklärt.

4.3 Design und Ergebnisse der ADVANCE-Studie

Die Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation (ADVANCE)-Studie untersuchte den Effekt einer intensivierten Einstellung des Blutzuckers und des Blutdrucks auf makrovaskuläre und mikrovaskuläre Komplikationen im Vergleich zu einer Standardtherapie. Die Ergebnisse der intensivierten Blutdrucktherapie wurden in 2007 publiziert [197].

Insgesamt 11 140 Patienten wurden in 215 Zentren in 20 Ländern (insbesondere Australien, Asien, Europa, Kanada) rekrutiert.

Der HbA1c-Zielwert betrug in der intensiviert behandelten Gruppe $<6,5\%$, in der Standardtherapie Gruppe sollte ein HbA1c-Wert von 7,5% erreicht werden.

Um diese Zielwerte zu erreichen, war für die intensiviert behandelte Gruppe folgendes Prozedere vorgesehen:

- ▶ Intensivierung nicht-pharmakologischer Therapie-Optionen
- ▶ Therapieeskalation durch behandelnden Arzt auf dem Boden der HbA1c- und Nüchtern-BZ-Werte unter Berücksichtigung folgender Empfehlungen:
- ▶ Eskalation der Gliclazid-MR Dosis
- ▶ Hinzunahme anderer OADs
- ▶ Hinzunahme eines lang-wirkenden Insulins
- ▶ Intensivierte Insulintherapie (multiple insulin injection therapy)

Definition des primären Endpunktes:

- ▶ nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- ▶ nicht-tödlicher zerebraler Insult
- ▶ Tod kardiovaskulärer Ursache
- ▶ Nephropathie
- ▶ Retinopathie

4.3.1 Ergebnisse der ADVANCE-Studie (► Tab. 2)

4.3.2 Zusammenfassung

Der primäre Endpunkt wurde um relativ 10% signifikant gesenkt ($p=0,01$). Hauptursache für diesen Effekt war eine signifikante Reduktion der Nephropathie um relativ 21% ($p=0,006$).

Die Gesamtmortalität wurde um relativ 7% nicht signifikant gesenkt ($p=0,28$). Die makrovaskulären Ereignisse wurden um relativ 6% nicht signifikant gesenkt ($p=0,32$).

Die Zahl der schweren Hypoglykämien lag in der intensiviert behandelten Gruppe mit 0,7%/Jahr höher als in der Standardtherapie-Gruppe (0,4%/Jahr).

In der intensiviert behandelten Gruppe kam es zu keiner Gewichtszunahme, in der Standardtherapie-Gruppe betrug die Gewichtsreduktion im Mittel 1,0 kg.

Tab. 1 Ergebnisse der ACCORD-Studie.

Parameter	intensiviert (n = 5 128) (bei Studienende)	Standard (n = 5 123) (bei Studienende)	relative Risiko- reduktion (%)	p-Wert
HbA1c (%)	6,4	7,5		<0,001
verwendete antihyperglykämische Therapie				
Kombinationstherapien bei Pat. ohne Insulin (Zahl der Substanzgruppen*)				
1 oder 2 (n Pat. [%])	2 798 (54,6)	3 224 (62,9)		
3 (n Pat. [%])	3 030 (59,1)	1 681 (32,8)		
4 oder 5 (n Pat. [%])	539 (10,5)	109 (2,1)		
Kombinationstherapien bei Pat. mit Insulin (Zahl der Substanzgruppen*)				
0 (n Pat. [%])	916 (17,9)	892 (17,4)		
1 oder 2 (n Pat. [%])	3 311 (64,6)	2 375 (46,4)		
3 (n Pat. [%])	2 668 (52,0)	834 (16,3)		
4 oder 5 (n Pat. [%])	526 (10,3)	64 (1,2)		
Nebenwirkungen (Auswahl)				
schwere Hypoglykämien mit Fremdhilfe (n Pat. [%])	830 (16,2)	261 (5,1)		<0,001
schwere Hypoglykämien mit Fremdhilfe durch med. Personal (n Pat. [%])	538 (10,5)	179 (3,5)		<0,001
Gewichtszunahme (kg)	3,5	0,4		<0,001
Gewichtszunahme > 10 kg (n Pat. [%])	1 399 (27,8)	713 (14,1)		<0,001
primärer und sekundäre Endpunkte				
primärer Endpunkt (n Pat. [%])	352 (6,9)	371 (7,2)	10	0,16
Gesamtmortalität (n Pat. [%])	257 (5,0)	203 (4,0)	-22	0,04
Tod kardiovaskulär (n Pat. [%])	135 (2,6)	94 (1,8)	-35	0,02
nicht-tödlicher Myokardinfarkt (n Pat. [%])	186 (1,1)	235 (4,6)	24	0,004
nicht-tödlicher zerebraler Insult (n Pat. [%])	67 (1,3)	61 (1,2)	-6	0,74
Herzinsuffizienz (tödlich / nicht-tödlich) (n Pat. [%])	152 (3,0)	124 (2,4)	-18	0,17

* folgende Substanzgruppen wurden definiert: Metformin, Sekretagoga (Sulfonylharnstoffe, Glinide), Thiazolidindione (präferenziell Rosiglitazon), Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, Inkretine (Exenatide, Sitagliptin)

Tab. 2 Ergebnisse der ADVANCE-Studie.

Parameter	intensiviert (n = 4 828) (bei Studienende)	Standard (n = 4 741) (bei Studienende)	relative Risiko- reduktion (%)	p-Wert
HbA1c (%)	6,5	7,3		<0,001
verwendete antihyperglykämische Therapie				
Gliclazid (n Pat. [%])	4 209 (90,5)	80 (1,6)		
andere SH (n Pat. [%])	89 (1,9)	2 606 (57,1)		
Metformin (n Pat. [%])	3 455 (73,8)	3 057 (67,0)		
Thiazolidindione (n Pat. [%])	788 (16,8)	495 (10,9)		
Acarbose (n Pat. [%])	891 (19,1)	576 (12,6)		
Glinide (n Pat. [%])	58 (1,2)	127 (2,8)		
Insulin (n Pat. [%])	1 953 (40,5)	1 142 (24,1)		
Nebenwirkungen (Auswahl)				
schwere Hypoglykämien (% / Jahr)	0,7	0,4		<0,05
Gewichtszunahme (kg)	0,0	-1,0		<0,05
primärer und sekundäre Endpunkte				
primärer Endpunkt (n Pat. [%])	1 009 (18,1)	1 116 (20,0)	10	0,01
Gesamtmortalität (n Pat. [%])	498 (8,9)	533 (9,6)	7	0,28
Tod kardiovaskulär (n Pat. [%])	253 (4,5)	289 (5,2)	12	>0,05
nicht-tödlicher Myokardinfarkt (n Pat. [%])	153 (2,7)	156 (2,8)	2	>0,05
nicht-tödlicher zerebraler Insult (n Pat. [%])	214 (3,8)	209 (3,8)	-2	>0,05
Herzinsuffizienz (n Pat. [%])	220 (3,9)	231 (4,1)	5	>0,05
Nephropathie (Neuaufreten oder Progression) (n Pat. [%])	230 (4,1)	292 (5,2)	21	0,006
Retinopathie (Neuaufreten oder Progression) (n Pat. [%])	332 (6,0)	349 (6,3)	5	>0,05

4.4 Vergleichende Betrachtung von ACCORD und ADVANCE

Tab. 3 zeigt eine Gegenüberstellung wesentlicher Parameter beider Studien.

4.4.1 Ad Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika zeigen, dass die rekrutierten Patientenkohorten beider Studien Ähnlichkeiten hinsichtlich Alter, Diabetesdauer und Anteil mit makrovaskulären Vorerkrankungen aufweisen. Die erreichten HbA1c-Zielwerte waren vergleichbar.

4.4.2 Ad Intensivierung der antihyperglykämischen Therapie

Die Art und Weise der durchgeführten Intensivierung der antihyperglykämischen Therapie weist deutliche Unterschiede auf: Während in der ACCORD-Studie ein polypharmakotherapeutischer Ansatz praktiziert wurde (bei Studienende hatten ~70% der nicht mit Insulin und ~60% der mit Insulin behandelten Patienten eine 3-, 4-, oder 5-fach-OAD-Kombinationstherapie), wurde in der ADVANCE-Studie ein Algorithmus verwendet, bei dem die Therapie mit lang-wirkendem Insulin ergänzt wurde, falls der HbA1c-Zielwert von <6,5% unter OAD's nicht mehr erreicht wurde. Falls eine weitere Therapieeskalation zur HbA1c-Zielwerterreichung notwendig wurde, wurde eine intensiviertere

Insulintherapie unter Verwendung von basalem und prandialem Insulin empfohlen.

4.4.3 Ad Ergebnisse zum Effekt auf Mortalität

Der in der ACCORD-Studie aufgefallene Effekt einer erhöhten Mortalität in der intensiviert behandelten Gruppe bestätigte sich in der ADVANCE-Studie bei vergleichbarer HbA1c-Zielwerterreichung nicht.

4.4.4 Ad Nebenwirkungen der intensivierten Therapie

4.4.4.1 Hypoglykämien Die intensiviert behandelte Gruppe in der ACCORD-Studie hatte eine im Vergleich zur Standardtherapie um den Faktor 3,1 erhöhte Rate an schweren Hypoglykämien, insgesamt erlitten 16,2% der Patienten in dieser Gruppe eine schwere Hypoglykämie.

In der ADVANCE-Studie war die Rate schwerer Hypoglykämien mit 0,7%/Jahr geringfügig höher als in der Standardtherapiegruppe (0,4%/Jahr), jedoch geringer als in der Standardtherapiegruppe der ACCORD-Studie (1,0%/Jahr) – bei einem Unterschied im mittleren HbA1c-Wert von 1,0% (6,5% (ADVANCE (int.) vs. 7,5% (ACCORD (std.))).

4.4.4.2 Gewichtszunahme Die mittlere Gewichtszunahme der Patienten in der ACCORD-Studie betrug 3,5 kg, 27,8% der Patienten wiesen eine Gewichtszunahme von > 10 kg auf.

Tab. 3 Vergleich der ACCORD- und ADVANCE-Studie.

Studien-Charakteristika	ACCORD	ADVANCE
Patienten Charakteristika bei Studienbeginn		
Zahl der Studienteilnehmer	10 251	11 140
Alter (Jahre)	62	66
Diabetesdauer (Jahre)	10	8
HbA1c (Mittelwert) (%)	8,3	7,3
Anteil mit makrovaskulären Vorerkrankungen (%)	35	32
Angaben zur Intervention		
Definition primärer Endpunkt	nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Insult, Tod kardiovaskulärer Ursache	nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Insult, Tod kardiovaskulärer Ursache, Nephropathie, Retinopathie
angestrebter HbA1c-Zielwert (%)	<6,0	≤6,5
mittlere Studiendauer (Jahre)	3,4	5,0
Pharmakotherapie bei Studienende (intensiviert vs. Standard) (%)		
Insulin	77 vs. 55	41 vs. 24
Metformin	95 vs. 87	74 vs. 67
Sekretagoga (Sulfonylharnstoff / Glinide)	87 vs. 74	94 vs. 62
Thiazolidinedione	92 vs. 58	17 vs. 11
Inkretin (Exenatide, Sitagliptin)	18 vs. 5	nicht berichtet
Statin	88 vs. 88	46 vs. 48
jedwede antihypertensive Medikation	91 vs. 92	89 vs. 88
ACE-Inhibitoren	70 vs. 72	nicht berichtet
Aspirin	76 vs. 76	57 vs. 55
Ergebnisse (intensiviert vs. Standard)		
HbA1c (Mittelwert bei Studienende [%])	6,4 vs. 7,5 +	6,5 vs. 7,3 +
Mortalität		
gesamt (%)	5,0 vs. 4,0 +	8,9 vs. 9,6
kardiovaskulär (%)	2,6 vs. 1,8 +	4,5 vs. 5,2
nicht-tödlicher Myokardinfarkt (%)	3,6 vs. 4,6 +	2,7 vs. 2,8
nicht-tödlicher zerebraler Insult (%)	1,3 vs. 1,2	3,8 vs. 3,8
schwere Hypoglykämie mit Fremdhilfe (ACCORD), bzw. schwere Hypoglykämie (ADVANCE) (% / Jahr)	3,1 vs. 1,0 +	0,7 vs. 0,4
Gewichtszunahme (kg)	3,5 vs. 0,4	0,0 vs. -1,0 +
Nikotinabusus (%)	10 vs. 10	8 vs. 8

+ Der Vergleich der Intervention mit der Standardtherapie war signifikant. Modifiziert nach [57].

Die Patienten in der intensiviert behandelten Gruppe in der ADVANCE-Studie wiesen keine Gewichtszunahme auf ($\pm 0,0$ kg).

4.5 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der ADVANCE-Studie zeigen, dass eine intensivierete antihyperglykämische Therapie, die unter Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien, Gewichtszunahme) einen HbA1c-Zielwert von $<6,5\%$ anstrebt, mit einer signifikanten Reduktion des Neuauftretens bzw. Progression der Nephropathie um relativ 21% assoziiert ist (NNT 91 für 5 Jahre). Makrovaskuläre Endpunkte wurden nach 5 Jahren Studiendauer nicht signifikant reduziert.

Die Ergebnisse der ACCORD-Studie zeigen, dass die Absenkung des HbA1c unter $6,5\%$ – unter den Bedingungen dieser Studie – die Myokardinfarkt-Mortalität erhöhen kann. Die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien deuten darauf hin, dass die Art und Weise der Intensivierung der antihyperglykämischen Therapie von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg ist.

Für die praktische Therapie folgt aus den Studien, dass eine Absenkung des HbA1c auf $6,5\%$ gegenüber einem Zielwert von $7,0\%$ für den Patienten vorteilhaft sein kann, aber nur dann angestrebt werden soll, wenn

- ▶ Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden,
- ▶ der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht,
- ▶ wenig untersuchte Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika (d. h. in der Regel mehr als zwei), und insbesondere die Beibehaltung solcher Mehrfachkombinationen bei zusätzlicher Gabe von Insulin, vermieden werden.

Das in der ACCORD-Studie praktizierte polypharmakotherapeutische Vorgehen (mit den o. g. Nebenwirkungen) wird im Verbrei-

tungsgebiet der DDG-Leitlinie nicht empfohlen. Empfohlen wird ein Vorgehen mit präferenziellem Einsatz einer nicht-hypoglykämisierenden Substanz (Metformin) als Mittel der ersten Wahl [268] sowie der Einsatz von Insulin, falls unter einer max. 2-fach-OAD-Kombinationstherapie der HbA1c-Zielwert nicht mehr erreicht wird.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der ACCORD- und ADVANCE-Studie wird der aktuelle Diskussionsentwurf der DDG-Leitlinie zur „Medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes“ um die Aussage ergänzt werden, dass der Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien, wesentliche Gewichtszunahme) eine hohe Priorität zukommt, auch mit der Konsequenz, dass der HbA1c-Zielwert bei $7,0$ belassen werden sollte, wenn ein Zielwert von $<6,5\%$ nur mit den o. g. Nebenwirkungen erreicht werden kann.

Die Leitlinien-Kommission wird auf in Kürze zu erwartende Publikationen zu diesem Thema (z. B. weitere Analysen der ACCORD-Studie, VADT, Ergebnisse der 10-Jahres-Nachbeobachtung der UKPDS (Präsentation am 10.9.08 auf dem EASD, BARI-2D etc.) zeitnah reagieren und die Empfehlungen zur Therapie des Typ-2-Diabetes an den aktuellen Stand der publizierten Evidenz bei Bedarf anpassen, im Einklang mit den Leitlinien der EASD und IDF.

DDG-Präsident

DDG-Vorstand

DDG-Ausschuss Pharmakotherapie

DDG-Leitlinien Kommission

(Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Typ-2-Diabetes)