

Auseinandersetzung mit einer geplanten Fachgesellschafts-Leitlinie zur Behandlung des Diabetes mellitus – Lehrreiches zu häufigen, aber falschen Argumentationen zur Diabetiker-Behandlung

Analysis of a Planned Guideline on Diabetes Treatment Written by the German Diabetes Association (DDG) – Instructive Arguments against Often Heard but Wrong Arguments in Diabetes Care

Autor **G. Egidi**
 Institut Gemeinschaftspraxis, Bremen

Schlüsselwörter

- Diabetes mellitus
- Leitlinien
- Evidenz basierte Medizin

Key words

- diabetes
- guideline
- evidence based medicine

Zusammenfassung



Hintergrund: Die Deutsche Diabetes Gesellschaft hat 2 Revisionsentwürfe ihrer Leitlinie zur Blutzucker senkenden Therapie vorgelegt. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin hat diese kritisiert, ist aber mit der Kritik nicht berücksichtigt worden.

Methode: Inhaltliche Analyse der Aussagen der Leitlinie und Vergleich mit vorliegender Studienevidenz.

Ergebnisse: Zu allen wesentlichen Aspekten wie Therapieziel, Substanzwahl bei der Therapie, Therapiekontrolle steht der Leitlinienentwurf im Widerspruch zur Evidenz. Aber es werden im Leitlinienentwurf auch widersprüchliche Aussagen gemacht, und teilweise sogar im gleichen Abschnitt stehen Darstellung und Schlussfolgerung (Empfehlung) im Widerspruch. Der leitende Charakter einer Leitlinie wird bei den Empfehlungen zur Substanzwahl im Wesentlichen aufgegeben, Substanzen werden ungerechtfertigt als gleichberechtigt nebeneinander gestellt.

Schlussfolgerung: Die Autoren der Leitlinie der DDG sollten sich in den Prozess der entsprechenden Teil-Leitlinie der Nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes einbringen. Hier könnte man die evidenz-orientierten Argumente und Personen stärken.

Abstract



Background: The German Diabetes Association has prepared a revision of their Guideline on blood glucose lowering treatment. The German General Practitioners Academic Association (DEGAM) had criticised this version but was not heard.

Methods: Analysis of the Guideline and comparison to study evidence.

Results: In all areas of treatment – goals, substances used for and controls – the Guideline is in contrast to evidence. But within the Guideline there are a lot of contradictory statements and discrepancies between argument and recommendation.

Conclusion: Authors of the analysed Guideline should join the National Guideline Group on Diabetes Care where those arguments and persons following evidence based medicine could be supported.

Peer reviewed article

eingereicht: 10.07.2008
 akzeptiert: 04.08.2008

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1086021
 Online-Publikation: 2008
 Z Allg Med 2008; 84: 451–456
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 1433-6251

Korrespondenzadresse

G. Egidi
 Huchtlinger Heertstr. 41
 28259 Bremen
 familie-egidi@nord-com.net

Bereits im Januar 2008 sandte die DEGAM der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) eine ausführliche Kritik ihrer damals ins Netz gestellten Aktualisierung der DDG-Leitlinie zur Blutzucker senkenden Therapie vom 24.9.2007 zu. Weder gab es zu dieser Kritik einen Kommentar als Antwort, noch wurden Teile der Kritik in den jetzt erneut vorgelegten aktualisierten Entwurf aufgenommen. Eine Kritik an der DDG-Leitlinie ist besonders deshalb so wichtig, als diese Fachgesellschaft sich der Arbeitsgemeinschaft wissen-

schaftlich medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) gegenüber rühmt, von allen bislang publizierten S-3-Leitlinien die meisten publiziert zu haben und damit eine Meinungsführerschaft auf dem Gebiet evidenzbasierter Leitlinien reklamiert.

Es irritiert zudem, dass von der DDG überhaupt eine eigene diabetologische Leitlinie in revidierter Fassung erstellt wurde, da doch alle Fachgesellschaft seitens des Ärztlichen Zentrums für Qualität (ÄZQ) und der AWMF gehalten sind, in-

terdisziplinäre, für alle Versorgungsbereiche gültige Leitlinien zu erarbeiten. Und an einer solchen Nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes wird ja momentan auch gearbeitet. Daher verzichtete mit Beginn dieser Arbeit die DEGAM bewusst auf die Erarbeitung einer eigenen Leitlinie.

Der jetzt vorgelegte Leitlinienentwurf der DDG vom 14.4.08 zeichnet sich durch folgende und schon am 24.9.07 von der DEGAM in einer Stellungnahme zum Vorentwurf kritisierte Mängel aus:

► **Schlechte Literaturrecherche:** Es wird nicht transparent dargestellt, wie die Recherche für die Leitlinie erfolgte – mit der Folge, dass bereits beim schnellen Lesen auffällt, wie viel Literatur nicht zitiert wurde (Review Richter/Bandeira-Echtler zu Rosiglitazon, Metaanalysen zur Blutzucker-Selbstkontrolle bei nicht mit Insulin behandelten Diabetikern, IQWiG-Gutachten zu Insulin-Analoga, Studien zu proliferativen Effekten lang wirkender Insulinanaloga an der Retina etc.).

► **Nicht ausreichende Berücksichtigung vorhandener Studienevidenz:** Siehe hierzu Detailkritik weiter unten. Geradezu fahrlässig erscheint die Empfehlung für das HbA1c-Ziel <6,5%. Die wegen Übersterblichkeit in der Interventionsgruppe vorzeitig abgebrochene ACCORD-Studie wurde am 7.2.2008 vorab veröffentlicht. Dabei soll in der DDG-Leitlinie Literatur bis Ende Februar 2008 berücksichtigt worden sein; der jetzige Entwurf stammt vom 14.4.08. In ACCORD wurden bei 10,5% der Patienten der Interventionsgruppe ohne Berücksichtigung von Insulin 4 oder 5 Blutzucker senkende Substanzen eingesetzt. Unter einer HbA1c-Senkung auf 6,5% in der Interventionsgruppe kam es zu einer Mortalitätssteigerung (257 vs 203 in 3,5 Jahren verstorbene Patienten). In Kenntnis dieser Zahlen eine noch weiter gehende, durch keinerlei Literatur belegte HbA1c-Senkung zu fordern, ist mehr als bedenklich.

► **Fehlende Anleitung für den handelnden Arzt:** Aus durchschaubaren Gründen wird auch dort, wo es in der Evidenz-Hierarchie leicht möglich wäre, häufig nicht *geleitet*, sondern zur Auswahl aufgezählt. Blutzucker senkende Substanzen werden unabhängig davon, ob ihr Einsatz nach Studienlage *eher* (z. B. Glibenclamid) oder *nicht* (z. B. Alphaglukosidasehemmer, Inkretinmetika) oder mit *widersprüchlicher Evidenz* (z. B. Glitazone) belegt ist, in alphabetischer Reihe aufgeführt.

► **Widersprüchlichkeit zwischen Empfehlung und selbst präsentierter Studienevidenz:** Siehe hierzu Detailkritik im Anhang. Aus Sicht der DEGAM bedarf diese Leitlinie einer ganz fundamentalen Revision. Besser aber wäre es, die DDG ließe sich dazu bewegen, wie es die DEGAM tat, auf eine eigene Leitlinie zum Diabetes zu verzichten und nur im Rahmen der Aktualisierung der „Nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes“ ihre Fachkenntnis und Argumente einzubringen.

Zentrale Kritikpunkte

▼ Zur Illustration der Problematik dieses Leitlinienentwurfes sollen einige wesentlich erscheinende Beispiele etwas ausführlicher dargestellt werden. Im Folgenden werden Aussagen des Leitlinienentwurfes kursiv, der jeweilige Kommentar hingegen im Normaldruck dargestellt. Seitenangaben beziehen sich auf die Version des DDG Entwurfes vom 14.4.08.

Therapie-Ziele

S.2: *Die Effektivität einer multifaktoriellen Intervention zur Reduktion makro- und mikrovaskulärer Komplikationen [Gaede et al,*

2003, EK Ib] sowie der Mortalität (Senkung des absoluten Risikos über 13,3 Jahre um 20%) [Gaede et al, 2008, EK Ib], konnte durch die Ergebnisse der Steno-2-Studie eindrucksvoll belegt werden.

► Hier wurde die STENO-II-Studie von 2003 nicht korrekt wieder gegeben: untersucht wurden seinerzeit nicht makro-, sondern nur mikrovaskuläre Endpunkte. Zudem wurde in der sehr kleinen (160 Teilnehmer zu Beginn, am Ende der Studie unter 50 Patienten) Studie in einem sehr aufwändigen, in der allgemeinen Versorgung nicht zu realisierenden Setting der Wert einer maximalen Intervention mit intensiven Lebensstil-Veränderungen (täglich 1/2 Stunde Bewegungs-Therapie, intensive Nichtraucher-Beratung usw.) sowie zahlreichen Medikamenten untersucht. Die Kontrollgruppe erhielt weder das eine noch das andere. Mit diesem Ansatz kann der Wert einer Einzelmaßnahme nicht belegt werden. Eine Leitlinie solle aber Angaben dazu machen, welche Intervention sowohl hilfreich ist beim Senken wichtiger Patienten-relevanter Endpunkte als auch effizient bezüglich der Kosten-Nutzen-Verhältnisses hinsichtlich einer Verallgemeinerung auf die allgemeine Versorgung aller Diabetiker.

S.2: *Der günstige Effekt einer optimierten antihyperglykämischen Therapie auf die Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen konnte u. a. in der UKPDS-Studie überzeugend gezeigt werden (relative Risikoreduktion ~40%) [UKPDS 33, 1998, EK Ib].*

► Es hat sich schon lange als Standard in der Darstellung von Studienevidenz entwickelt, dass nicht nur die relative, sondern auch die absolute Risiko-Reduktion (ARR) Erwähnung findet. Konkret lag diese in der zitierten UKPDS 33 bei 3,2% entsprechend einer NNT von 31 pro 10 Jahre – im Übrigen überwog ein wesentlich häufigeres Auftreten schwerer Hypoglykämien.

Der angegebene Wert ist zudem nicht korrekt wiedergegeben – die Häufigkeit mikrovaskulärer Endpunkte wurde von 11,4 auf 8,6/1 000 Patienten-Jahre gesenkt – eine relative Risiko-Senkung um 24,6% entsprechend einer ARR um 2,8/1 000 Patientenjahre. Wesentlich bedingt wird diese Reduktion durch die ersten Jahre nach Studienbeginn und den erst im Verlauf der Studie zum gemeinsamen Endpunkt neu hinzugezählte Endpunkt „Durchführung einer Retina-Fotokoagulation“ – beides ist biostatistisch illegitim.

S.2: *Darüber hinaus zeigte eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse zum Effekt einer antihyperglykämischen Therapie auf makrovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Typ 2 Diabetes eine relative Risikoreduktion um 19% [Stettler et al., 2006, EK Ia].*

► Diese Metaanalyse hat Typ-1- und Typ-2-Diabetiker gemeinsam ausgewertet. In die Auswertung wurden zudem die Ergebnisse von UKPDS 33 und 34 gemeinsam aufgenommen. Während in der UKPDS 33 unter Sulfonyl-Harnstoffen und Insulin das Signifikanzniveau bezüglich der Senkung kardiovaskulärer Endpunkte verfehlt wurde, erwies sich Metformin in der UKPDS 34 bei identischer HbA1c-Senkung als wirksam. Ganz offensichtlich war nicht die HbA1c-Senkung, sondern ein anderer, bislang nicht sicher identifizierter Faktor für die Schutzwirkung des Metformin verantwortlich.

S.1: *Vor dem Hintergrund der UKPDS-Daten und im Einklang mit der European Diabetes Policy Group (Desktop Guide to Type 2 Diabetes mellitus) wird in dieser Leitlinie ein HbA1c-Zielbereich von <6,5% empfohlen.*

► In keiner uns bekannten Studie wurde der Wert einer Senkung des HbA1c unter 6,5% belegt – auch wenn dieses Postulat in vielen Leitlinien auftaucht. In der UKPDS 33 wurde das HbA1c von 7,9 auf 7% gesenkt. Eine weiter gehende Senkung wurde überhaupt nicht untersucht. Die UKPDS 35 [1] wiederum zeigte

zwar eine *Assoziation* zwischen HbA1c und kardiovaskulärem Risiko auf. Als reine Kohortenstudie ist sie aber nicht tauglich, den Wert einer *Intervention* zu beweisen – dieser wurde ja gerade in der UKPDS 33 widerlegt. Wie oben geschildert, wurde ja in der UKPDS 34 gezeigt, dass möglicherweise spezifische Metformin-Eigenschaften dessen Benefit eher verursachen als die HbA1c-Senkung.

Der im Juni 2008 veröffentlichte, nach 3,5 Jahren vorzeitige abgebrochene Arm der ACCORD-Studie zeigte, dass bereits eine HbA1c-Senkung auf – und nicht einmal unter (!) – 6,5% mit einer deutlich gesteigerten Mortalität einhergehen kann. Die zeitgleich veröffentlichte ADVANCE-Studie [2] zeigte eine solche Mortalitäts-steigernde Wirkung zwar nicht – möglicherweise bedingt durch eine vorsichtiger HbA1c-Senkung unter Einsatz einer geringeren Anzahl antihyperglykämischer Substanzen, v. a. weniger Rosiglitazon und weniger Insulin. Es konnte aber auch in dieser Studie kein sicherer Vorteil einer HbA1c-Senkung auf 6,4% belegt werden. Die geringere Nephropathie-Rate in der Gruppe mit niedrigerem HbA1c ist möglicherweise auf eine stärkere Blutdruck-Senkung in der Interventionsgruppe zurückzuführen und wurde zudem von einer Häufung von schweren Hypoglykämien und von Krankenhaus-Einweisungen überwogen.

S. 39: *Auf der Basis der UKPDS-Daten und im Einklang mit den Empfehlungen der Europäischen Diabetes Gesellschaft 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.*

► Dies ist eine notwendige Klarstellung – wenngleich auch, wie oben bereits argumentiert, das HbA1c-Ziel nicht begründet und wahrscheinlich sogar gefährlich ist.

Im Juli 2008 sieht es in Bezug auf den DDG Entwurf so aus, als würde sich die DDG auf einem geordneten Rückzug befinden. In einer aktuellen, in einen weiteren Leitlinienentwurf einzuarbeitenden Stellungnahme [3] revidiert sich die DDG mit einem HbA1c-Ziel bei 7%.

Auch gegen ein solches Ziel, in seiner Generalisierung, gelten kritische Einwände, die sich aus Studienevidenz und Vielfalt der Indikation in verschiedenen Altersgruppen ergeben.

Substanzklassen

S. 2: *In der pharmakologischen antihyperglykämischen Therapie gibt es für folgende Substanzen kardiovaskuläre Endpunktdaten: Metformin, Glibenclamid, Insulin und Pioglitazon, Rosiglitazon.*

► Diese Aufzählung ist zwar formal richtig. Sie unterschlägt jedoch, dass Endpunktstudien nur für die 3 erstgenannten Substanzen einen Nutzen zeigen – für die Glitazone liegen entweder nur widersprüchliche (Pioglitazon) oder negative Daten (Rosiglitazon) vor.

S. 5: *Die umfangreichsten Erfahrungen liegen für die Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoffen vor.*

► Die zitierten Studien von Hermann und Campbell sind keine Endpunktstudien. Dem gegenüber liegt das Ergebnis eines RCT (UKPDS 34) vor, in dem, wie im Text beschrieben, der mögliche deletäre Effekt dieser Kombination dargestellt wird. Dies stellt weiterhin die beste verfügbare Evidenz dar. Die Konsequenz sollte eindeutig sein: so lange keine anders lautenden hochwertigen Studienergebnisse vorliegen, sollte die Kombination eher vermieden werden.

S. 22: *Auch für die Therapie mit der Kombination Metformin plus Sulfonylharnstoff-Analogen kann ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nicht ausgeschlossen werden.*

► Dem ist nichts hinzuzufügen.

S. 6: *In einer skandinavischen Studie [Olsson et al, 2000, EK III] wurden ebenfalls negative Endpunktdaten zur Kombinationstherapie beobachtet. Einschränkend muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die Patientengruppe mit Kombinationstherapie eine längere Diabetesdauer und eine schlechtere Diabetesstellung aufwies [Olsson et al, 2000, EK III].*

In einer 5-jährigen kanadischen Observationsstudie an 12272 neu mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten [Johnson et al., 2002, EK III], fand sich im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie (n=3,033) unter einer Metformin-Mono-therapie (n=1,150) ein signifikant geringere Mortalitätsrisiko (OR 0,60), wobei dies auch in der Kombinationstherapie von Metformin mit Sulfonylharnstoffen (n=4,684) nachweisbar war (OR=,66). (LL-Entwurf S. 5)

► Es handelt sich um eine Kohortenstudie aus der Saskatchewan Health Database – bei solchen nicht-randomisierten und nicht multivariat adjustierten Studien ist das Verfälschungs-Risiko groß. Der Evidenzgrad ist schlechter als der eines RCT wie der UKPDS 34. Zudem sind auch in den zitierten Kohortenstudien die Ergebnisse nicht einheitlich positiv.

S. 6: *Auch in einer 8-jährigen schottischen Observationsstudie an 5730 neu mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten [Evans et al., 2006, EK III], fand sich eine signifikant höhere Gesamtmortalität (HR 1,43) und kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,70) unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie (n=3,331) im Vergleich zu einer Metformin-Monotherapie (n=2,286), während in dieser Studie die kardiovaskuläre Mortalität unter der Kombinationstherapie mit beiden Substanzen (n=2,237) mit einem RR von 1,94 (Metformin initial, später Sulfonylharnstoffe) bzw. RR 3,31 (Sulfonylharnstoffe initial, später Metformin) signifikant erhöht war. (LL-Entwurf S. 5)*

► s. o.

S. 13: *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 (Myokardinfarkt, cerebraler Insult, Tod) wurde eine signifikante relative Risikoreduktion von 16% beobachtet. Die „Number-needed-to-treat“ zur Verhinderung eines makrovaskulären Ereignisses beträgt 144/Jahr [Dormandy et al., 2005, EK Ib]. In der Pioglitazon-Gruppe wurden im Vergleich zur Placebogruppe 1,6% mehr Patienten wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert. Ödeme ohne Hinweis auf Herzinsuffizienz traten in der Pioglitazon-Gruppe bei 21,6%, in der Placebo-Gruppe bei 13% auf.*

► Die Studie wurde stark kritisiert, weil der sekundäre Endpunkt nicht vor Beginn der Studie definiert war. Dies lässt einer manipulativen Auswertung mit Gefährdung der biostatistischen Seriosität freien Raum.

Im begleitenden Editorial des *Lancet* wurde zudem eindrucksvoll dargestellt, in welchem Maße unerwünschte Wirkungen wie Herzinsuffizienz auftraten (+115) und aus diesem Grunde Krankenhauseinweisungen häufiger vorgenommen werden mussten (+41), als sich der primäre Endpunkt verminderte (-58). Festzuhalten bleibt: Pioglitazon schadet eher, als das es nützt. Die Berechnung einer NNT aus Daten einer Risiko-Sen-

kung bei einem nicht prädefinierten Endpunkt ist nicht zulässig.

S. 14: Eine weitere Metaanalyse von Studien mit Rosiglitazon ergab ein erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko allerdings ohne erhöhtes Risiko eines Todes aufgrund kardiovaskulärer Ursachen (Singh et al. 2007, EK Ia). Letztgenannter Befund wurde in einer weiteren Metaanalyse bestätigt (Lago et al. 2007, EK Ia).

► Auf einen umfangreichen Review [4], der zeigt, dass Rosiglitazon auch hinsichtlich ischämischer Endpunkte schädlich ist, wurde nicht einmal hingewiesen.

S. 18: 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

S. 18/19: [Glibenclamid ist der einzige in Deutschland verfügbare Sulfonylharnstoff, dessen Langzeitanwendung nachgewiesenermaßen zu einer signifikanten Abnahme mikrovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes führte]

S. 19: 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 [UKPDS 33, 1998, EK Ib].

► Aus all dem kann nur gefolgert werden, dass andere Sulfonylharnstoffe als Glibenclamid in der Regel nicht indiziert sind. Zur Kombination mit Metformin s.o.

S. 20: 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.

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. (LL-Entwurf S. 20).

Die bisher publizierten Untersuchungen belegen nicht eindeutig, dass das Hypoglykämierisiko bei Langzeitbehandlung mit Repaglinid oder Nateglinid wesentlich niedriger ist als bei Behandlung mit Sulfonylharnstoffen Es ist unbekannt, ob Sulfonylharnstoff-Analoga das Risiko für kardiovaskuläre Zwischenfälle erhöhen. (LL-Entwurf S. 21)

► Aus den von den Autoren selbst dargestellten Zitaten ergibt sich, dass es für den Einsatz von Gliniden keine ausreichenden wissenschaftlichen Belege gibt.

S. 22: 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 [UKPDS 34, 1998, EK Ib]. Die Kombination mit Glibenclamid oder Chlorpropamid führte jedoch zu einem Anstieg Diabetes-bezogener Todesfälle [im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie; UKPDS 34, 1998, EK Ib; Nathan, 1998, EK IV]. 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 Kom-

bination [Gulliford and Latinovic, 2004, EK III; Danchin et al., 2005, EK III].

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 Kombinations-therapie eines Sulfonylharnstoffs mit Metformin bez. der kardiovaskulären Endpunkte weiter unklar.

► Die Autoren liefern selbst die Argumente und die entsprechenden Evidenzgrade. Gegen die Kombination spricht eine Studie mit Evidenzlevel Ib, dafür einige Studien mit Level III bzw. IV.

S. 27: Endpunktstudien mit DPP-4 Inhibitoren liegen derzeit nicht vor... 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.

► Es sollte sich eigentlich – gerade nach den desaströsen Erfahrungen mit dem mit hohen Erwartungen bedachten Rosiglitazon – verbieten, eine solche Substanz vor Veröffentlichung von Studien mit klinischen Endpunkten zu empfehlen.

S. 28: 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.

► Auch dies sollte nach den Erfahrungen mit Rosiglitazon genügen, um eine solche Substanz nicht vor Veröffentlichung von Studien mit klinischen Endpunkten nahe zu legen.

S. 32: Es existieren keine evidenzbasierten Endpunktstudien, die belegen, dass eine bestimmte Insulintherapieform einer anderen gegenüber überlegen ist.

► Diese Aussage reicht im Grunde, um die teureren und beispielsweise bezüglich einer proliferationsfördernden Wirkung an der Netzhaut möglicherweise schädlichen (Glargin) Substanzen gar nicht weiter zu erwähnen.

S. 35: 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-Essabstand 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 war als unter Normal-Insulin. Endpunkt-Studien hierzu liegen bisher nicht vor.

► Diese wiederholt auftauchenden Argumente wurden schon häufig entkräftet, zuletzt im sehr umfangreichen IQWiG-Gutachten, das hier nicht einmal des Zitierens würdig erachtet wurde. Auch mit Normalinsulin braucht kein Spritz-Ess-Abstand eingehalten werden. Für Insulinanaloga ist bislang kein relevanter Vorteil nachgewiesen worden.

S. 35: Endpunkt-Studien zu langwirksamen Insulinanaloga liegen bisher nicht vor.

► Dieser letzte Satz ist entscheidend für eine Negativ-Empfehlung gegen die genannten Substanzen. Die Tatsache, dass auch hier mit den möglichen Schadeffekten von Glargin eine poten-

zielle UAW einfach ausgeblendet wird, stellt die Unabhängigkeit der Leitlinie in Frage.

S.36/37: 1.2.2.7 Kombinationstherapie Insulin und orale Antidiabetika

Daten zur Endpunktwirksamkeit liegen nicht vor.

► Diese Aussage sollte einer Empfehlung eindeutig entgegen stehen.

S.37: Hypoglykämien: Sie sind deutlich häufiger bei Insulintherapie gegenüber einer Behandlung mit oralen Antidiabetika. So betrug die Inzidenz schwerer Hypoglykämien in der UKPDS Studie 2,3 Episoden pro 100 Patient*innenjahre [UKPDS 33, 1998, EK Ib].

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 [UKPDS 33, 1998, EK Ib].

► Beide Aussagen sind richtig. Es erscheint unter dem Gesichtspunkt einer Güterabwägung aber wichtig, sie in einen rechnerischen Bezug zum Nutzen der Behandlung zu setzen (relativ 25% weniger mikrovaskuläre Endpunkte in 10 Jahre [absolut 2,4%]). 2,3 schweren Hypoglykämien (Hilfe Dritter erforderlich!) stehen also nur 0,24% verhinderte mikrovaskuläre Endpunkte gegenüber – eine fragwürdige Bilanz für die HbA1c-Senkung von 7,9 auf 7,0 Prozentpunkte. Ein stärker ausgeprägter Nutzen bei höheren Ausgangswerten des HbA1c ist, wenn auch nicht belegt, zu vermuten.

Kontrollen

S.2: Die mittel- bis langfristige Therapie-Überwachung der antihyperglykämischen Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus erfolgt durch die Messung des HbA1c, die in der Regel einmal pro Quartal erfolgen sollte.

► Es ist nicht einsichtig, geschweige durch Studien belegt, warum die DDG-Leitlinie hier eine andere Empfehlung gibt als das DMP Diabetes mellitus Typ 2, in dem je nach Stoffwechsel-Lage HbA1c-Messungen alle 1-2 Quartale vorgesehen sind.

S.32: Über die optimale Frequenz von Blutzuckerselbstmessungen bei nicht mit Insulin behandelten Patienten gibt es keine Daten.

Einige Arbeiten deuten darauf hin, dass auch diese Patienten prinzipiell von einer Blutzuckerselbstkontrolle profitieren [Jansen, 2006, EK Ib; Welschen et al., 2005, EK Ib; Sarol, 2005, EK Ib; Martin et al., 2006, EK IIB].

► Auch hier erscheinen die gewählten Zitate selektiv. Eine Reihe von Reviews [5–8] hat gezeigt, dass eine Blutzucker-Selbstkontrolle bei nicht mit Insulin behandelten Diabetikern keinen Vorteil hat. Diese Substanzen liegen, was ihren Umsatzrang angeht, in den Verordnungs-Statistiken ganz oben. Die o.a. Aussage trägt einem verantwortlichen Umgang mit den Ressourcen des Gesundheitssystems wenig Rechnung. Jetzt ist neue Evidenz gegen die Blutzuckerselbstkontrolle bei nicht mit Insulin behandelten Diabetikern hinzugekommen (Verslechterung der Lebensqualität, keine Verbesserung der Stoffwechsel-Situation, erhöhte Kosten) [9–12].

Behandlungsbeginn und Therapiesteigerung



S.38: Auf der Stufe 1 der dort abgebildeten flow chart wird zeitgleich mit den nichtpharmakologischen Basismaßnahmen die Gabe von Metformin empfohlen (bei Fehlen von Kontraindikationen/Unverträglichkeit). (Anschreiben zur Versendung des Leitlinien-Entwurfes)

► hierfür gibt es keine wissenschaftliche Evidenz. Die Autoren selbst stellen Studien wie die DDP- [13] und die finnische Diabetes-Präventions-Studie [14] vor, welche die Überlegenheit von Lebensstil-Veränderungen vor einer Behandlung mit Metformin aufzeigen. Ein aktueller Review unterstützt diese Aussagen [15]. Für einen Vorrang einer Behandlung mit Metformin gibt es keine Belege.

S.39: Falls nach 3–6 Monaten der HbA1c-Wert >6,5% und <7,5% beträgt, wird eine OAD-Kombinationstherapie, bzw. eine OAD/Exenatide Kombinationstherapie empfohlen (s.u.2).

► Zur potenziellen Gefährlichkeit einer solchen Therapie äußern sich die Autoren selbst im Text unten. Insofern bleibt unklar, wie sie zu dieser Empfehlung kommen. Es gibt unserer Kenntnis nach nicht eine einzige Endpunkt-Studie, die den Vorteil einer solchen Kombinationsbehandlung belegt.

S.39: OAD-Kombinationstherapie

Bezüglich der Kombinationstherapie Metformin/Glibenclamid kann nach der aktuellen Datenlage nicht ausgeschlossen werden, dass diese Kombination das kardiovaskuläre Risiko erhöht.

Ob eine derartige 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.

► Im Grund stellen die Autoren alle Gegenargument gegen eine OAD-Kombinations-Behandlung selbst zusammen. Sie ziehen nur nicht die fällige Konsequenz, die Kombination nicht zu empfehlen.

Zusammenfassung



Der Einblick in den 2 Revisionsentwurf der DDG-Leitlinie dürfte deutlich gemacht haben, dass die unzureichende Kenntnisnahme der vorliegenden Literatur und der mangelnde Umgang mit Studienevidenz in dieser Leitlinie diese als weitgehend unzureichend erscheinen lassen.

Allerdings schimmert durch die Grundstruktur der Leitlinie mehreres hindurch:

Erstens werden an mehreren Stellen divergierende – oft unterschiedlich mit Evidenz belegte – Aussagen zum gleichen Thema gemacht.

Zweitens werden Zusammenfassungen von Studien gegeben, die eigentlich zu den ausgesprochenen Empfehlungen entgegengesetzten Schlüssen führen müsste.

Schließlich ist auch die Nebeneinanderstellung aller Substanzklassen, zu denen unterschiedliche methodisch zuverlässige Studien zu Nutzen bzw. Schaden vorliegen, ein Argument dafür, dass die oder ein Teil der Autoren sehr wohl wissen, was zu empfehlen richtig gewesen wäre. Und empfehlen muss eine Leitlinie, sonst ist sie keine. Wenn also zu vielen der anzuwendenden Substanzen die Aufgabe einer Leitlinie nicht erfüllt worden ist, dann kann dies als Argument dafür gewertet werden: Man getraute sich nicht, der Aufgabe nachzukommen.

Wenn aber dem so ist, dann kann man nur empfehlen: Arbeiten Sie mit am Therapiekapitel der Nationalen Versorgungsleitlinie. Hier wird es Ihnen durch Kollegen anderer Fachgesellschaften leichter gemacht, auch das zu sagen, was gemeint sein muss.

Interessenskonflikte: keine angegeben.

Literatur

- 1 Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UK-PDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412
- 2 The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572
- 3 http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/ACCORD_ADVANCE_DDG_Stellungnahme_2008_07_09.pdf
- 4 Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Library* 2007, Issue 3
- 5 Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 132
- 6 Davidson MB. The dilemma of self-monitoring of blood glucose. *Diabetologia* 2007; 50: 497–499
- 7 Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2007; 50: 510
- 8 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. *Diab Care* 2005; 28: 1510–1517
- 9 Peel E, Douglas M, Lawton J. Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: longitudinal qualitative study of patients' perspectives. *BMJ* 2007; 335: 493
- 10 Simon J, Gray A, Clarke P, et al. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008; 336: 1177–1180
- 11 O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, et al. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ES-MON study): randomized controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 1174–1177
- 12 Gillies CL, Lambert PC, Abrams KR, et al. Different strategies for screening and prevention of type 2 diabetes in adults: cost effectiveness analysis. *BMJ* 2008; 336: 1180–1185
- 13 Diabetes Prevention Program Research Group. reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–402
- 14 Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350
- 15 Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 299–308

Zur Person

**Günther Egidi,**

52 Jahre, verheiratet, 3 teils erwachsene Kinder. Seit 1999 hausärztliche Gemeinschaftspraxis

in einem Arbeiterquartier am Stadtrand von Bremen. Mitarbeit an der Leitlinie

Kardiovaskuläre Prävention Schwerpunkt Diabetes. Mitarbeit an der Nationalen Versorgungs-Leitlinie Diabetes. Vorsitzender der Akademie für Hausärztliche Fortbildung Bremen. Leidenschaftlicher Fahrradfahrer und (gesundheits-) politisch engagiert.