

Begründung

**zu den Anforderungen an die Ausgestaltung
von strukturierten Behandlungsprogrammen
für Patienten mit
Diabetes mellitus Typ 2**

Gliederung

Zu 1.2	Diagnostik (Eingangsd Diagnose)	3
Zu 1.3.1	Therapieziele	3
Zu 1.5	Blutglukosesenkende Therapie	3
Zu 1.6	Behandlung hyper- und hypoglykämischer Stoffwechsellentgleisungen	4
Zu 1.7	Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus (vgl. auch 1.7.2.1)	4
Zu 1.7.1.1	Antihypertensive Therapie	4
Zu 1.7.1.1.1	Arterielle Hypertonie bei Diabetes mellitus Typ 2: Definition und Diagnosestellung	6
Zu 1.7.1.1.3.3	Strukturiertes Hypertonie-Behandlungs- und Schulungsprogramm	7
Zu 1.7.1.1.3.4	Medikamentöse Maßnahmen	7
Zu 1.7.1.2	Statin - Therapie	11
Zu 1.7.1.3	Thrombozytenaggregationshemmer	11
Zu 1.7.2.2	Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2	11
Zu 1.7.2.3	Diabetische Retinopathie	12
Zu 1.7.2.4	Diabetische Neuropathie	13
Zu 1.7.2.5	Das diabetische Fußsyndrom	13
Zu 1.8	Kooperation der Versorgungssektoren	14
Zu 1.8.2	4. Spiegelstrich:	17
Zu 1.8.4	Veranlassung einer Rehabilitationsleistung	17
Zu 2.	Qualitätssichernde Maßnahmen	19
Zu 3.2	Spezielle Teilnahmevoraussetzungen	20
Zu 4.2	Schulung der Versicherten	20

Zu 1.2 Diagnostik (Eingangsdignose)

Die verzögerte Bestimmung der Glukose im Vollblut oder im daraus gewonnenen Serum führt häufig zu Präanalytik-Fehlern mit falsch niedrigen Werten. Glukose-Werte sollen deshalb vorrangig im Plasma bestimmt werden. Durch die Bestimmung der Blutglukose im Vollblut oder im daraus gewonnenen Serum kann es zum Übersehen eines bestehenden Diabetes jedoch nicht zu Fehleinschreibungen kommen.

Zu 1.3.1 Therapieziele

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist in prospektiven randomisierten Studien gezeigt worden, dass verschiedene therapeutische Interventionen im Stande sind, die Morbidität und Mortalität dieser Patienten zu reduzieren und damit die unter 1.3.1. genannten Therapieziele zu erreichen. Für die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sind es insbesondere die antihypertensive Therapie und die Gabe von Statinen. Die Kombination dieser Therapieoptionen führt vor allem bei Patienten mit einem hohen Risiko für Herz-Kreislauf-krankungen zu einem verstärkten Effekt^{1, 2}. Die Primärprävention der mikrovaskulären Folgekomplikationen (vor allem Retinopathie und Nephropathie) ist mit blutglukosesenkender Therapie möglich³. Für die Sekundärprävention und die Hemmung der Progression dieser Komplikationen spielt unter anderem neben der Blutglukosesenkung die antihypertensive Therapie eine entscheidende Rolle^{4, 5}.

Zu 1.5 Blutglukosesenkende Therapie

Für die nicht vorrangig genannten oralen Antidiabetika liegen keine Endpunktstudien zu den unter 1.3.1 genannten Therapiezielen vor. Aufgrund von Surrogatparametern gibt es Hinweise dafür, dass diese Präparate spezifische Vorteile, aber auch Nachteile besitzen können. Dies gilt derzeit für Alphaglukosidase-Hemmer, Glimperid, Glitazone und Glinide. Ähnliches gilt auch für die Kombinationstherapie von blutglukosesenkenden Medikamenten.

Acarbose wurde in einer randomisierten, kontrollierten, prospektiven Studie mit der Untersuchung von Endpunkten bei Menschen mit gestörter Glukosetoleranz, die gemäß der Einschreibekriterien im DMP Diabetes mellitus Typ 2 keine Berücksichtigung finden, untersucht⁶. Eine entsprechende prospektive, randomisierte Studie bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 liegt derzeit nicht vor.

Trotz vergleichbarer Blutglukosesenkung können blutglukosesenkende Wirkstoffe verschiedene Auswirkungen auf klinische Endpunkte haben. So kann zum Beispiel derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden, ob sich unter einer Therapie mit Insulinanaloga das Retinopathierisiko von einer Therapie mit Humaninsulin unterscheidet. Der Einsatz von sehr lang bzw. sehr kurz wirksamen Insulin-Analoga ist nur dann zu erwägen, wenn diese Präparate

aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften sich den herkömmlichen Insulinen im Einzelfall als überlegen erweisen. Unabhängig davon können auch Patientenpräferenzen entscheidungsrelevant sein.

Bei der Behandlung mit einem Insulin-Analogen muss eine Begründung im Hinblick auf die individuelle Situation des Patienten beim behandelnden Arzt dokumentiert werden.

Zu 1.6 Behandlung hyper- und hypoglykämischer Stoffwechsellentgleisungen

Siehe hierzu Quellen ^{7, 8}.

Zu 1.7 Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus (vgl. auch 1.7.2.1)

Bei Patienten, bei denen die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 im höheren Lebensalter gestellt wird, ist zu prüfen, ob sie von einer langjährigen normnahen Blutglukose-Einstellung profitieren oder ob durch Nebenwirkungen der Therapie insbesondere durch Hypoglykämien die Risiken überwiegen oder es zu Einschränkungen in der Lebensqualität kommt.

Bei der Festlegung des individuellen Therapiezieles ist zu berücksichtigen, dass gemäß den Ergebnissen der UKPDS eine Blutglukose-Senkung in den normnahen Bereich (HbA1c im Mittel 7,0 %, entspricht dem ca. 1,15-fachen der oberen Norm) in den ersten 10 Jahren nach Diagnosestellung im Vergleich zu einer moderaten Blutglukoseeinstellung (HbA1c im Mittel 7,9 %, entspricht dem ca. 1,35-fachen der oberen Norm) nicht zu einer Reduktion von Diabetesfolgeerkrankungen im Sinne patientenrelevanter Endpunkte führt.

Zu 1.7.1.1 Antihypertensive Therapie

Blutdruckmessung

Die 24-h-Blutdruckmessung ist in der Routinediagnostik nicht erforderlich, da sich daraus keine belegten spezifischen therapeutischen Konsequenzen ergeben ^{9,10,11,12,13}.

Auswahl des Blutdruckmessgerätes

Standard ist die Benutzung eines Sphygmomanometers, sofern auf regelmäßige Eichung geachtet wird ^{9,14,15,16,17}. Bei der Benutzung eines halb- oder vollautomatischen Gerätes erlauben nur validierte Messgeräte zuverlässige Aussagen zur Blutdruckhöhe ^{9,15,16,17}. Gleiches gilt, wenn Patienten den Erwerb eines Messgerätes für die häusliche Selbstmessung anstreben ^{9,15,17}. Messgeräte für das Handgelenk und für den Finger weisen in Validierungsprozessen gerade bei Patienten mit erhöhter Gefäßsteifigkeit eine zu große Ungenauigkeit auf ^{15,16}. Das Verwenden oszillometrischer Geräte bei Vorliegen einer Herzrhythmusstörung (z.B. einer absoluten Arrhythmie) ergibt falsche Messwerte ^{9,14,15,16,17}.

Technische Durchführung der Blutdruckmessung

Eine methodisch standardisierte auskultatorische Blutdruckmessung ist eine notwendige Voraussetzung für die Ermittlung valider und vergleichbarer Werte^{10,11,12,13}.

- Die Messung erfolgt nach fünf Minuten Ruhe im Sitzen^{14,15,16,17}.
- Der Arm liegt entspannt in Herzhöhe auf^{14,15,16,17}.
- Die Blutdruckmanschette muss hinsichtlich der Größe für den Patienten geeignet sein. Für Patienten mit besonders kräftigen Oberarmen wird eine besondere, breitere Manschette benötigt^{9,14,15,16,17}.
- Während des Aufpumpens der Manschette wird der Puls der Arteria radialis palpiert. Das Aufpumpen erfolgt zügig bis zu einer Druckhöhe von ca. 30 mmHg oberhalb des Verschwindens des Radialispulses^{14,17}.
- Die Korotkoff-Phasen I (erstmaliges Auftreten der Korotkoff-Töne) und V (vollständiges Verschwinden der Korotkoff-Töne der Phase IV) markieren den systolischen bzw. diastolischen Blutdruck; sind die Korotkoff-Töne bis in sehr niedrige diastolische Bereiche zu hören, markiert der Beginn der Korotkoff-Phase IV den diastolischen Blutdruck^{14,15,16,17}.
- Das Ablesen des Drucks auf der Manometerskala erfolgt auf 2 mmHg genau, weshalb der Manschettendruck mit einer Geschwindigkeit von etwa 2 mmHg pro Sekunde reduziert wird. Höhere Ablassgeschwindigkeiten führen vor allem bei Patienten mit niedrigeren Pulsfrequenzen zu einer wesentlichen Unterschätzung des systolischen und Überschätzung des diastolischen Blutdrucks^{9,17}.
- Die Auskultation der Korotkoff-Töne mit der Glocke des Stethoskops erleichtert die Wahrnehmung vor allem der niederfrequenten Töne der Phase IV, was eine Voraussetzung für die korrekte Ermittlung des diastolischen Blutdrucks ist.
- Der Vorgang der Blutdruckmessung steigert kurzfristig den Blutdruck. Daher wird der Blutdruck zwei mal gemessen. Das Ergebnis der ersten Messung wird verworfen⁹. Zwischen zwei Messungen ist eine Pause von mindestens 60 Sekunden erforderlich¹⁷.
- Bei dem ersten Patientenkontakt erfolgen die Messungen an beiden Armen. Bei unterschiedlichen Messwerten ist der höhere Wert relevant, spätere Messungen werden an diesem Arm durchgeführt^{14,17}.

Zu 1.7.1.1.1 **Arterielle Hypertonie bei Diabetes mellitus Typ 2:** **Definition und Diagnosestellung**

Bei Typ 2 Diabetikern, die zusätzlich an einer Hypertonie leiden, besteht eine deutliche Tendenz zur Progression von bestehenden hyperglykämiebedingten Folgeerkrankungen. Gleichzeitig steigt das Risiko zur Entwicklung einer Makroangiopathie mit entsprechenden Folgen stark an.

Der Blutdruck sollte in einen **Bereich** systolisch < 140 und diastolisch < 90 mmHg gesenkt werden.

Diese Empfehlung steht nicht im Widerspruch zu den Empfehlungen einiger Leitlinien, die niedrigere **Zielwerte** für besondere Risikogruppen benennen.

Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen zahlreicher randomisierter, kontrollierter Studien in denen mikroangiopathisch- und arteriosklerotisch-bedingte Endpunkte untersucht wurden.

Weitergehende Blutdrucksenkungen, wie auch in einigen Leitlinien empfohlen, wurden durch epidemiologische Studien oder epidemiologische Auswertungen begründet. Eine systematische Literaturrecherche¹⁸ fand 5 randomisierte, kontrollierte Studien, in denen niedrigere Blutdruckzielwerte als die oben genannten untersucht wurden und in keiner dieser Studien zeigten sich mit niedrigeren Blutdruckwerten günstigere Effekte auf den Verlauf der glomerulären Filtrationsrate oder die Häufigkeit von Nierenersatztherapien. Daher können z. Z. Blutdruckzielwerte, die systolisch deutlich unter 140 und diastolisch unter 90mmHg liegen, nicht generell empfohlen werden.

Tabelle 1: Normotone vs. hypertone Blutdruckwerte

Definition	Blutdruck systolisch (mmHg)		Blutdruck diastolisch (mmHg)
Normoton	< 140	und	< 90
Hyperton	≥ 140	und/oder	≥ 90
Systolisch hyperton	≥ 140	und	< 90

Für die Blutdrucksenkung durch alleinige nicht-medikamentöse Therapie existiert kein Nachweis einer Reduktion der Mortalität und/oder Morbidität^{9,16}.

Zu 1.7.1.1.3.3 Strukturiertes Hypertonie-Behandlungs- und Schulungsprogramm

Die Blutdruckselbstmessung hat einen höheren prädiktiven Wert auf die Entwicklung von Folgeerkrankungen als die Messung durch das medizinische Personal¹⁹. In einer prospektiven, kontrollierten Studie wurde gezeigt, dass die Teilnahme an einem strukturierten und evaluierten Behandlungs- und Schulungsprogramm einschließlich der Blutdruckselbstmessung zu einer besseren Blutdruckeinstellung führt und die Mortalität und Morbidität senkt²⁰.

Zu 1.7.1.1.3.4 Medikamentöse Maßnahmen

Die Hauptziele der antihypertensiven Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sind die Senkung der kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität, sowie die Reduktion der Progression der Niereninsuffizienz²¹. Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sind diesbezüglich Wirkstoffe der Wirkstoffgruppen Thiazidiuretika, Chlortalidon, kardioselektive Betablocker und ACE-Hemmer untersucht. Für Kalziumantagonisten der Dihydropyridin-Gruppe (Nifedipin-Typ) als Therapie der ersten Wahl gibt es Hinweise für schlechtere Ergebnisse hinsichtlich der Reduktion der kardialen Morbidität im Vergleich zu den vorrangig genannten Medikamenten^{4,21,22,23,24,25}.

Patienten, die mit Medikamenten aus anderen als den genannten Wirkstoffgruppen behandelt werden, dürfen aus diesem Grunde nicht aus dem DMP ausgeschlossen werden.

Evidenz der einzelnen Wirkstoffgruppen

Thiaziddiuretika und Chlortalidon

Für diese Präparate ist in niedriger Dosierung sowohl hinsichtlich kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Morbidität und Mortalität als auch hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit ein langfristiger Nutzen nachgewiesen^{23,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36}. Bei fortgeschrittener Einschränkung der Nierenfunktion verlieren Thiaziddiuretika und Chlortalidon ihre Wirkung und sind daher durch Schleifendiuretika zu ersetzen (vgl. Tabelle 2: Therapieschemata und Wirkstoffe in der Kombinationstherapie).

β1-Rezeptor-selektive Betablocker

Für diese Substanzgruppe ist eine signifikante Reduktion der makro- und mikrovaskulären Morbidität und Mortalität gezeigt worden^{26,27,37}. Eine klinisch relevante Steigerung der Hypoglykämierate oder Verschlechterung der Stoffwechsellage tritt unter einer β1-Rezeptor-selektiven Betablocker-Therapie nicht auf²². Nicht selektive Betablocker sollten aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 grundsätzlich nicht eingesetzt werden^{4,23,24,25}.

Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer)

ACE-Hemmer bewirken im Vergleich zur konventionellen antihypertensiven Therapie eine ähnliche kardiale Protektion, jedoch eine geringere Reduktion zerebrovaskulärer Ereignisse^{4,23,24,25}. Ein substanzspezifischer, von der Blutdrucksenkung unabhängiger Effekt auf den Verlauf der glomerulären Filtrationsleistung ist im Vergleich zur konventionellen antihypertensiven Therapie nicht belegt^{4,23,24,25}.

Calcium-Antagonisten

Mehrere Verum-Verum-Vergleiche zwischen Calcium-Antagonisten der Dihydropyridin-Gruppe (Nifedipin-Typ) und anderen Antihypertensiva in der Monotherapie zeigten übereinstimmend eine erhöhte kardiovaskuläre Ereignisrate unter Therapie mit Calcium-Antagonisten^{4, 23,24,25,31,32,33,34,35}.

Wegen fehlender randomisierter, kontrollierter, prospektiver Studien lässt sich der Stellenwert von Calciumantagonisten der Phenylalkylamin-Gruppe (Verapamil-Typ) nicht eindeutig beurteilen. Bei Patienten mit KHK und Hypertonie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit zur Betablocker-Therapie eine Kombinations-Therapie aus Verapamil und einem ACE-Hemmer möglich³⁸.

Angiotensin II-Rezeptor-1-Antagonisten (AT-II-Antagonisten)

AT-II-Antagonisten waren im Verum-Verum-Vergleich sowie im Verum-Plazebo-Vergleich bezüglich Reduktion der makrovaskulären und mikrovaskulären Morbidität und Mortalität von Nutzen^{39,40,41,42}. Die Aussagekraft der Studien ist jedoch durch erhebliche methodische Mängel beschränkt. Unter anderem war, je nach Studie, bei den mit AT-II-Antagonisten behandelten Patienten:

- das Ausmaß der Blutdrucksenkung höher oder im Vergleich zum Verum unklar,
- das makrovaskuläre Risiko geringer,
- die potentiell risikosteigernde blutglukosesenkende Beimedikation geringer,
- die potentiell risikoreduzierende antihypertensive Beimedikation höher.

Des Weiteren kann, zumindest bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die Kombinationstherapie mit einem Betablocker zu erhöhter Sterblichkeit^{43, 44} führen.

Alpha-Blocker

Im Vergleich zur diuretischen Therapie wurde für Alpha-Blocker eine erhöhte Herzinsuffizienz-Rate nachgewiesen³⁶.

Zentral wirksame Antihypertensiva

Diese Präparate sind als Therapie der „ersten Wahl“ bezüglich ihrer Effekte bei Hochdruckpatienten nicht untersucht. Sie werden nur in Kombination mit anderen Antihypertensiva eingesetzt¹⁴.

Auswahl des Antihypertensivums

Aus der oben beschriebenen Evidenzlage ergeben sich folgende Therapiebeispiele bei Patienten mit Diabetes und arterieller Hypertonie:

Tabelle 2: Therapieschemata und Wirkstoffe in der Kombinationstherapie (außerhalb einer Schwangerschaft)

Therapiebeispiele	Therapie der ersten Wahl	Alternativen
Monotherapie	Thiaziddiuretikum/Chlortalidon + Triamteren/Amilorid* oder Betablocker	ACE-Hemmer ^(1,3, 5)
Kombinationstherapie, zweifach	Thiaziddiuretikum/Chlortalidon + Triamteren/Amilorid* und Betablocker	Thiaziddiuretikum ⁽⁴⁾ und ACE-Hemmer ⁽¹⁾ oder Betablocker und ACE Hemmer ⁽³⁾
Kombinationstherapie, dreifach	Thiaziddiuretikum/Chlortalidon und Betablocker und ACE-Hemmer	Thiaziddiuretikum ⁽⁴⁾ und Calcium-Antagonist und ACE-Hemmer ⁽¹⁾ oder Thiaziddiuretikum ⁽⁴⁾ und Calcium-Antagonist ⁽⁵⁾ und Betablocker ⁽²⁾
Kombinationstherapie, vierfach	Thiaziddiuretikum/Chlortalidon und Betablocker und ACE-Hemmer und Calcium-Antagonist ⁽⁵⁾	Thiaziddiuretikum ⁽⁴⁾ und Calcium-Antagonist und ACE-Hemmer und Alphablocker ⁽¹⁾ oder Thiaziddiuretikum ⁽⁴⁾ und Calcium-Antagonist ⁽⁵⁾ und Betablocker und Alphablocker ⁽²⁾

Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern ist der Einsatz von AT-II-Antagonisten bei entsprechender Indikation eine Alternative.

* Triamteren/Amilorid nur bei normalem Serumkreatinin.

⁽¹⁾ Bei Unverträglichkeiten/Kontraindikationen gegen Betablocker.

⁽²⁾ Bei Unverträglichkeiten/Kontraindikationen gegen ACE-Hemmer.

⁽³⁾ Bei Unverträglichkeiten/Kontraindikationen gegen Thiaziddiuretika/Chlortalidon.

⁽⁴⁾ Bei Unverträglichkeiten/Kontraindikationen gegen Thiaziddiuretikum/Chlortalidon: ggf. Schleifendiuretika (bei Niereninsuffizienz).

⁽⁵⁾ Mit Ausnahme von Verapamil, da dieser Wirkstoff in Kombination mit Beta-Blockern kontraindiziert ist.

Zu 1.7.1.2 Statin-Therapie

Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist der Nutzen einer Statintherapie bei nachgewiesener koronarer Herzkrankheit bzw. bei hohem Risiko für eine koronare Herzkrankheit belegt. Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne eine nachgewiesene koronare Herzkrankheit oder ohne zusätzliche Risikofaktoren ist dieser Nutzen nicht belegt. Eine Statin-Therapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikokonstellation erfolgen.

In großen Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder mit prädefinierten Untergruppen, die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 einschlossen, wurden die Wirkstoffe Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin und Fluvastatin geprüft^{45, 46, 47, 48, 49, 50, 51}. Dabei wurde ein Nutzen hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität für Simvastatin sowohl für Patienten mit KHK als auch für die Gruppe der Diabetes-Patienten mit hohem Risiko für eine KHK nachgewiesen. Für Pravastatin existieren Daten, die diesen Nutzen für Patienten mit KHK nachweisen, für Atorvastatin für Patienten mit einem hohen Risiko für KHK. Für Simvastatin konnte zudem für die Gruppe der Diabetes-Patienten ein Nutzen hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit belegt werden.

Zu 1.7.1.3 Thrombozytenaggregationshemmer

Die Empfehlung zur Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern im Rahmen der Sekundärprävention beruht auf der folgenden im Quellenverzeichnis angegebenen Veröffentlichung⁵². Die Studienlage zur Primärprävention kardiovaskulärer/cerebrovaskulärer Erkrankungen mit Thrombozytenaggregationshemmern weist auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 keinen Nutzen auf.

Es gibt keinen ausreichenden Beleg für die Überlegenheit anderer Thrombozytenaggregationshemmer gegenüber Acetylsalicylsäure⁵².

Zu 1.7.2.2 Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2

Eine erhöhte Albuminausscheidungsrate im Urin zeigt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (im Unterschied zu Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1) nur bei ca. einem Drittel der Patienten eine diabetische Nephropathie an. Bei Patienten mit gleichzeitiger Retinopathie ist eine diabetische Nephropathie wahrscheinlich.

Die Einschränkung der glomerulären Filtration kann bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne eine pathologische Erhöhung der Eiweißausscheidung auftreten⁵³. Zur Risikoabschätzung und Therapieplanung ist die jährliche Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate auf der Basis der Serum-Kreatinin-Bestimmung erforderlich (Errechnung der glomerulären Filtra-

tionsrate (GFR) nach z.B. Cockcroft-Gault⁵⁴ oder Modification of diet in renal disease study (MDRD)⁵⁵.

Die Formel nach Cockcroft-Gault lautet:

GFR = Kreatinin Clearance = (140-Alter) x Körpergewicht (kg) x k/Serum-Kreatinin $\mu\text{mol/L}$.
[für Männer: k = 1.23, für Frauen: k = 1.05].

Die genauere Abschätzung der GFR leistet die MDRD-Formel:

GFR [ml/min] = $170 \times \text{Serum-Kreatinin [mg/dl]}^{-0,999} \times [\text{Alter in Jahren}]^{-0,167} \times \text{Harnstoff-N [mg/dl]}^{-0,170} \times \text{Serum-Albumin [g/dl]}^{0,318} \times k$. [k = 1 für Männer, k = 0.762 für Frauen, für Menschen genetisch afrikanischen Ursprungs muss zusätzlich mit dem Faktor 1.18 multipliziert werden.]

Eine eingeschränkte Nierenfunktion bedeutet eine GFR von weniger als 60 ml/min. Von einer deutlichen Progression der Nephropathie kann ausgegangen werden, wenn der jährliche Verlust der GFR mehr als 5 ml/min beträgt. Die Überweisung zum nephrologisch qualifizierten Arzt/Einrichtung muss bei einer GFR weniger als 40 ml/min oder bei einer deutlichen Progression (s.o.) erfolgen.

Zu 1.7.2.3 Diabetische Retinopathie

Eine proliferative diabetische Retinopathie ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (im Unterschied zu Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1) nur selten die Ursache einer Erblindung. In der Mehrzahl der Fälle spielt die Makuladegeneration bei diesen Patienten die entscheidende Rolle bei der Einschränkung der Sehfähigkeit.

In einer prospektive Studie ergibt sich eine Evidenz für die Verlängerung des bisherigen einjährigen Screeningintervalls⁵⁶. Um mit einer 95%igen Sicherheit keine das Sehen bedrohende Retinopathie zu erleiden werden in dieser Kohortenstudie die folgenden Screeningintervalle empfohlen: drei Jahre für Patienten mit unauffälligem Augenhintergrund und fehlenden Risikofaktoren (Diabetesdauer >10 Jahre, Insulintherapie), jährliche Screeninguntersuchungen bei vorhandenen Risikofaktoren und jährliche oder noch häufigere Kontrollen bei Retinopathie. Aufgrund der hohen Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 und der dadurch bedingten relevanten Anzahl der möglicherweise zu spät festgestellten beginnenden Retinopathien und wegen der problematischen Operationalisierbarkeit unterschiedlicher Screeningintervalle für unterschiedliche Risikogruppen wird das einjährige Screeningintervall beibehalten. Diese Empfehlung steht auch im Einklang mit denen der aktuellen Leitlinien^{57, 58, 59, 60, 61, 62}.

Zu 1.7.2.4 Diabetische Neuropathie

Einige Neuropathie-bedingte Symptome bei Diabetes werden durch Amitriptylin bzw. Carbamazepin günstig beeinflusst⁶³.

Zur Verbesserung einer symptomatischen diabetischen Neuropathie sollte die Behandlung einer unzureichenden Blutglukoseeinstellung im Vordergrund stehen. Sollte durch die Symptomatik darüber hinausgehend eine medikamentöse Behandlung der neuropathischen Schmerzen notwendig werden, stehen neben der klassischen analgetischen Therapie zur Verfügung: Amitriptylin und Carbamazepin. Hinsichtlich der Anwendung anderer als der genannten Wirkstoffe (z.B. α -Liponsäure i.v., Gabapentin, Pregabalin) für die Behandlung der symptomatischen diabetischen Neuropathie werden die durchgeführten Studien hinsichtlich ihrer Evidenz uneinheitlich bewertet^{64, 65, 66, 67, 68, 69}.

Die Wirkstoffe können hier daher nur mit dem ausdrücklichen Hinweis auf diese Divergenz aufgeführt werden.

Ein Hinweis für das Vorliegen einer autonomen diabetischen Neuropathie kann neben den in Ziffer 1.7.2.4 beispielhaft genannten Störungen auch eine erektile Dysfunktion sein. Vor diesem Hintergrund ist auch bei Vorliegen einer erektilen Dysfunktion eine spezialisierte weiterführende Diagnostik und Therapie zu erwägen. Dabei sind die leistungsrechtlichen Vorgaben des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (Leistungsausschluss von Arzneimitteln gemäß § 34 Abs. 1 SGB V, die überwiegend zur Behandlung der erektilen Dysfunktion dienen) zu beachten.

Zu 1.7.2.5 Das diabetische Fußsyndrom

Die Einteilung des diabetischen Fußsyndroms erfolgt nach der Kombination der Wagner-Stadien⁷⁰ und der Armstrong-Klassifikation⁷¹ (siehe Tabelle 3).

Da Rezidive von Läsionen im Rahmen des diabetischen Fußsyndroms nach abgeschlossener Erstbehandlung häufig sind, ist die regelmäßige Vorstellung in einer für die Behandlung des diabetischen Fußsyndroms qualifizierten Einrichtung zur Prophylaxe, zur rechtzeitigen Behandlung und zur Vermeidung von Amputationen zu prüfen.

Siehe hierzu auch Kapitel 1.8.

Tabelle 3: Stadieneinteilung des diabetischen Fußsyndroms

	0	1	2	3	4	5
	Prä- oder post-ulcerative Läsion	Oberflächliche Wunde	Wunde bis zur Ebene von Sehne oder Kapsel	Wunde bis zur Ebene von Knochen oder Gelenk	Nekrose von Fußteilen	Nekrose des gesamten Fußes
A	Keine Infektion oder Ischämie	Keine Infektion oder Ischämie	Keine Infektion oder Ischämie	Keine Infektion oder Ischämie	Keine Infektion oder Ischämie	Keine Infektion oder Ischämie
B	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion
C	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie
D	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie

Anmerkung zur Tabelle: Die Ziffern 0 bis 5 geben die Wagnerstadien und die Buchstaben A bis D die Armstrong-Klassifikation wieder.

Zu 1.8 Kooperation der Versorgungssektoren

Die erfolgreiche Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist auch abhängig von den Strukturqualitäten der an der Versorgung beteiligten Leistungserbringer. Die nachfolgend genannten personellen, räumlichen und apparativen Kriterien geben einen Anhalt, welche strukturellen Anforderungen die entsprechenden Leistungserbringer im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogramms erfüllen sollen. Dabei sind regionale Versorgungsgegebenheiten und bereits aufgebaute Strukturen im Disease-Management-Programm Diabetes mellitus Typ 2 zu berücksichtigen.

Insbesondere die Angaben von Mindestzahlen zur Betreuung von Patienten sind Empfehlungen zur Strukturqualität, die auf einem Expertenkonsens basieren, da in der Regel keine entsprechenden Studien verfügbar sind. Die genannten Zahlen dienen deshalb als Orientierungshilfe für die vertragliche Umsetzung. Die Empfehlungen zu Mindestzahlen von zu behandelnden Patienten, bei denen von einer ausreichenden Erfahrung des behandelnden Arztes auszugehen ist, sind unabhängig vom Versorgungssektor, in dem die jeweilige Behandlung erfolgt.

A. Diabetologisch besonders qualifizierte(r) Arzt / Einrichtung (2. ambulante Versorgungsebene)

A.1 Qualifikation des Arztes / ärztliches Personal:

Mindestens 1 Arzt/Ärztin mit einer Fort- und/oder Weiterbildung in der Diabetologie vergleichbar dem Diabetologen der DDG und umfangreichen Erfahrungen in der Betreuung von Menschen mit einem Diabetes mellitus Typ 2.

A.2 Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals:

Mindestens 1 Vollzeitstelle bzw. entsprechende Teilzeitstellen einer Fachkraft mit einer der Diabetesassistent(in) DDG oder Diabetesberater(in) DDG vergleichbaren Ausbildung.

A.3 Räumliche Voraussetzungen:

Ein Raum, der vornehmlich für die Gruppenschulung zur Verfügung steht und der über Unterrichtsmedien und Projektionsmöglichkeiten verfügt.

Ein geeigneter Raum für Einzelschulungen muss vorhanden sein.

A.4 Blutglukosemessung:

Es muss jederzeit vor Ort eine naß-chemischen Blutglukosebestimmung bei dem Arzt/in der Einrichtung möglich sein (gemäß Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen⁷²).

A.5 Zusammenarbeit:

Zusammenarbeit mit den entsprechend Fachdisziplinen und –berufen insbesondere gemäß Überweisungs- bzw. Einweisungskriterien der Rechtsverordnung.

A.6 Empfehlung: Behandlung von ca. 250 Patienten (ambulant und stationär) pro Quartal.

A.7 Schulung:

Durchführung der Schulungs- und Behandlungsprogramme gemäß Ziffer 4.2.

B. Diabetologisch besonders qualifizierte(r) Arzt / Einrichtung für die Behandlung von Typ 2-Diabetikern mit diabetischem Fußsyndrom

B.1 Qualifikation des ärztlichen und weiteren Personals:

- Mindestens 1 Arzt mit ausreichender Erfahrung in der Behandlung des Diabetischen Fußsyndroms. Sollte dies nicht ein diabetologisch qualifizierter Arzt/Einrichtung gemäß A.1 oder F.1 sein, ist ein entsprechend qualifizierter Arzt/Einrichtung einzubeziehen.
- Medizinisches Fachpersonal mit Kompetenz in lokaler Wundversorgung.

B.2 Räumliche Voraussetzungen:

Geeignete Räumlichkeiten (z.B. mit Behandlungsstuhl oder -liege) sollten zur Verfügung stehen.

Die Einrichtung sollte über eine Ausstattung verfügen, die insbesondere eine angiologische und neurologische Basisdiagnostik ermöglicht (z.B. Doppler-Ultraschall, Photodokumentation).

Die Einrichtung sollte Voraussetzungen für entsprechende therapeutische Maßnahmen vorsehen (z.B. steriles Instrumentarium).

B.3 Zusammenarbeit:

Zusammenarbeit mit den entsprechend qualifizierten Fachdisziplinen und -berufen (z.B. Gefäßchirurgie, Chirurgie, Orthopädie, Mikrobiologie, Angiologie, Interventionelle Radiologie, Orthopädischer Schuhmacher, Orthopädietechniker, Podologe, stationäre Einrichtung mit Spezialisierung Diabetisches Fußsyndrom).

C. Diabetologisch besonders qualifiziertes Krankenhaus für die stationäre Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

C.1 Ärztliches qualifiziertes Personal:

Mindestens 1 Arzt/Ärztin mit Fort- und/oder Weiterbildung in Diabetologie vergleichbar dem Diabetologen DDG und umfangreiche Erfahrungen in der Betreuung von Menschen mit einem Diabetes mellitus Typ 2.

C.2 Qualifikation des nicht-ärztlichen Fachpersonals:

Mindestens 1 Vollzeitstelle bzw. entsprechende Teilzeitstellen einer Fachkraft mit einer der Diabetesberater/in DDG oder der Diabetesassistent/in DDG vergleichbarer Ausbildung.

C.3 Räumliche Voraussetzungen:

Ein Raum, der vornehmlich für die Gruppenschulung zur Verfügung steht und der über Unterrichtsmedien und Projektionsmöglichkeiten verfügt.

Ein geeigneter Raum für Einzelschulungen muss vorhanden sein.

C.4 Blutglukosemessung:

Es muss jederzeit eine Labor-Methode zur naß-chemischen Blutglukosebestimmung in der Einrichtung vorhanden sein (gemäß Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen).

C.5 Zusammenarbeit:

Zusammenarbeit mit den entsprechend qualifizierten Fachdisziplinen und –berufen.

C.6 Empfehlung: Behandlung von jährlich ca. 100 Patienten (ambulant und stationär) mit einem Diabetes mellitus Typ 2.

C.7 Schulung:

Möglichkeit zur Durchführung des Schulungs- und Behandlungsprogramms gemäß Ziffer 4.2 und von problemorientierter qualifizierter und strukturierter Beratung.

Zu 1.8.2 4. Spiegelstrich:

Für die Hypertoniebehandlung qualifizierter Arzt/Einrichtung: hierzu gehören z.B. Internisten, Nephrologen, Kardiologen oder Diabetologen.

Zu 1.8.4 Veranlassung einer Rehabilitationsleistung

Im Rahmen des strukturierten Behandlungsprogramms ist insbesondere bei Vorliegen von Komplikationen und/oder Begleiterkrankungen zu prüfen, ob der Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 von einer Rehabilitationsleistung profitieren kann. Eine Leistung zur Rehabilitation sollte insbesondere erwogen werden, um die Erwerbsfähigkeit, die Selbstbestimmung und gleichberechtigte Teilhabe des Patienten am Leben in der Gesellschaft zu fördern, Benachteiligungen durch den Diabetes mellitus Typ 2 und/oder seine Begleit- und Folgeerkrankungen zu vermeiden oder ihnen entgegenzuwirken.

Dieser Prüfauftrag im Rahmen des strukturierten Behandlungsprogramms schafft keine eigenständigen rechtlichen Vorgaben für Rehabilitationsleistungen. In diesem Zusammenhang ist – über die leistungsrechtlichen Vorgaben des Fünften und Neunten Sozialgesetzbuches hinaus – u.a. auf die Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (Richtlinien zur Verordnung von im Einzelfall gebotenen Leistungen zur medizinischen Rehabilitation und die Beratung über Leistungen zur medizinischen Rehabilitation, Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben und ergänzende Leistungen zur Rehabilitation gemäß § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 8 SGB V), die Begutachtungs-Richtlinien Vorsorge und Rehabilitation des Medizinischen

Dienstes der Spitzenverbände und das Beratungsangebot der gemeinsamen Servicestellen nach dem Neunten Buch Sozialgesetzbuch (§§ 22 bis 25 SGB IX) hinzuweisen.

Durch die beispielhafte Nennung von einigen Indikationen werden andere mögliche Anlässe zur ambulanten oder stationären Durchführung einer Rehabilitationsleistung nicht ausgeschlossen. So kann beispielsweise dann die Veranlassung einer ambulanten oder stationären Rehabilitationsleistung grundsätzlich sinnvoll sei, wenn der Rehabilitationsbedarf bei einem Patienten unter Berücksichtigung von Rehabilitationsfähigkeit und Rehabilitationsprognose gleichzeitig mehrere zeitlich begrenzte multidisziplinäre und multimodale Interventionen umfasst. Zu multidisziplinären und multimodalen Interventionen können u.a. strukturierte Schulungen, Ernährungsberatung und Bewegungstherapie gehören.

Zu 2. Qualitätssichernde Maßnahmen

Medizinische Qualitätsindikatoren, die zur Qualitätssicherung und zum Qualitätsmanagement sowie zur Evaluation des Programms verwendet werden können, beziehen sich insbesondere auf folgende Bereiche:

Qualitätsziel	Qualitätsindikator
<ul style="list-style-type: none"> Zunahme des Anteils von Patienten, die Ihren individuell vereinbarten HbA1c-Zielwert erreicht haben 	<ul style="list-style-type: none"> Anteil von Patienten mit einem HbA1c-Wert, der gehalten werden soll (unter der Annahme, dass der individuell vereinbarte HbA1c-Zielwert erreicht wurde) bezogen auf alle eingeschriebenen Patienten.
<ul style="list-style-type: none"> Vermeidung schwerer Stoffwechsell-entgleisungen 	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit schweren Hypoglykämien bezogen auf alle eingeschriebenen Patienten Anteil der Patienten mit stationärem Krankenhausaufenthalt wegen schwerer hyperglykämischer Entgleisung bezogen auf alle eingeschriebenen Patienten
<ul style="list-style-type: none"> Hoher Anteil normotensiver Patienten bei Patienten mit bekannter Hypertonie 	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit Blutdruckwerten <140 und <90 mmHg und bekannter Hypertonie an allen eingeschriebenen Patienten mit bekannter Hypertonie
<ul style="list-style-type: none"> Effektive und sichere Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit vorrangiger blutglukosesenkender Therapie (=Gilbenclamid, Metformin, Human- oder Schweineinsulin) bezogen auf alle Patienten mit antihyperglykämischer Monotherapie
<ul style="list-style-type: none"> Erhöhung des Anteils geschulter Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit Hypertonie, die an einer empfohlenen Hypertonieschulung teilgenommen haben Anteil der Patienten, die an einer empfohlenen Diabetesschulung teilgenommen haben
<ul style="list-style-type: none"> Einhalten der Kooperationsregeln 	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit auffälligem Fußstatus, die in eine für die Behandlung des diabetischen Fußsyndroms qualifizierten Einrichtung überwiesen wurden.

Weitere Qualitätsindikatoren können zwischen den Vertragspartnern vereinbart werden.

Zu 3.2 Spezielle Teilnahmevoraussetzungen

Die Einschreibungskriterien gelten nicht für Schwangerschafts-Diabetes (Gestationsdiabetes).

Zu 4.2 Schulung der Versicherten

Das Schulungs- und Behandlungsprogramm soll seinen Nutzen im Hinblick auf die Umsetzung der unter 1.3.1 genannten Therapieziele in einer prospektiven, kontrollierten und in einem peer-reviewten Journal publizierten Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 belegt haben.

(Vgl. auch 1.3.3) Mit zielgruppenspezifischen Schulungsprogrammen ist gemeint, dass sich die Schulungsprogramme ausschließlich auf Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beziehen, unterteilt nach Alter, Therapieform und ggf. spezieller Problematik, und bei diesen Patientengruppen evaluiert wurden.

Quellenverzeichnis

- 1 Gaede P et al.: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria : the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353 : 617-622
- 2 Gaede P et al.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Eng J med* 2003; 348: 383-393
- 3 Ohkubo Y 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. *Diab Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117
- 4 Entscheidungsgrundlagen "Arterielle Hypertonie" und „Arterielle Hypertonie bei Diabetes mellitus“ http://www.aok-bv.de/gesundheit/curaplan/basis/ebmed/index_00458.html#ein (Zugriff 16.7.03)
- 5 Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N.: Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 2): B21-29.
- 6 Chiasson et al.: Acarbose Treatment and the Risk of Cardiovascular Disease and Hypertension in Patients With Impaired Glucose Tolerance. The STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003; 290 (4): 486-494
- 7 Testa MA, Simonson DC.: Health Economic Benefits and Quality of Life During Improved Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial. *JAMA* 1998; 280:1490-1496
- 8 U.K. Prospective Diabetes Study Group. Quality of Life in Type 2 Diabetic Patients is affected by Complications but not by intensive Policies to improve Blood Glucose or Blood Pressure Control (UKPDS 37). *Diabetes Care* 1999; 22:1125-1136.
- 9 British Hypertension Society. Guidelines for management of hypertension: Report of the 3rd working party of the British Hypertension Society. *J Hum Hypertens* 1999;13:569-592.
- 10 Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e. V., Deutsche Hypertonie-Gesellschaft: Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung. 17. Aufl., Heidelberg, 2002.
- 11 Standl E, Fuchs Ch, Parandeh-Shab F, Janka HU, Landgraf R, Lengeling HF, Philipp Th, Petzold R, Sawicki P, Scherbaum WA, Tschöpe D. Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus. In: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R (Hrsg.) 1. Auflage. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2000 (ISBN 3-93310-X)
- 12 Leitlinien-Clearing-Bericht "Hypertonie". Leitlinien-Clearing-Verfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Kooperation mit Deutscher Krankenhausgesellschaft und Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherung. Schriftenreihe der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung, Band 5, München.: W. Zuckschwerdt Verlag, 1. Auflage, Oktober 2000.
- 13 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Evidenzbasierte Therapie-Leitlinien. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag 2002, S. 49-63 (Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie).
- 14 Institute for Clinical Systems Integration: Hypertension Diagnosis and Treatment, Bloomington (MN): 1999. Aktualisierte Version (2000), 41 S.

- 15 National High Blood Pressure Education Program. Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. 1997, 70 S., NIH-Publication No. 98-4080.
- 16 Chalmers J et al. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 Guidelines for Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999, 17:151-85.
- 17 Feldman R, Campbell N, Larochelle P, for the Task Force for the Development of the 1999 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension. 1999 Canadian recommendations for the management of hypertension. *CMAJ* 1999;161(12 Suppl):S1 ff.
- 18 Kaiser T, Florack C, Stephan U, Sawicki PT: Should blood pressure targets be lower in diabetic patients with microalbuminuria or nephropathy? A systemic review of randomised controlled trials. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2003; 3: 278-281
- 19 Bobrie et al.: Cardiovascular prognosis of „masked hypertension“ detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291 (11): 1342-1349
- 20 Heise T, Jennen E, Hochlenert D et al.: Optimierung der Blutdruckbehandlung bei Diabetes mellitus. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2001;30:448-59.
- 21 Sawicki PT: Cardiovascular complications in proteinuric diabetic patients. In: *Diabetic Nephropathy*. Ed. Ch. Hasslacher. Wiley& Sons Ltd. New York 2002.
- 22 Sawicki PT, Siebenhofer A: Betablocker treatment in diabetes mellitus. *J Int Med* 2001;250: 11-7.
- 23 PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
- 24 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;356:1955-1964.
- 25 Staessen JA, Wang JG, Thijs L: Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-1315.
- 26 Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al.: Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-745.
- 27 Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. : Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996;276:1886-1892.
- 28 Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, et al.: Final outcome results of the multicenter isradipine diuretic atherosclerosis study (MIDAS). A randomised controlled trial. *JAMA* 1996;276:785-791.
- 29 The ALLHAT Officers. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 1981-1997.
- 30 Chobanian AV et al.: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- 31 Pahor M, Psaty BM, Furberg CD: Treatment of hypertensive patients with diabetes. *Lancet* 1998; 351: 689-690.

- 32 Alderman M, Madhavan S, Cohen H: Calcium antagonists and cardiovascular events in patients with hypertension and diabetes. *Lancet* 1998; 351: 216-217.
- 33 Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. : The effects of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-652.
- 34 Tatti P, Pahor M, Byington RP et al.: Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomised trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
- 35 Byington RP, Craven TE, Furberg CD, et al.: Isradipine, raised glycosylated haemoglobin, and risk of cardiovascular events. *Lancet* 1997;350:1075-1076.
- 36 ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs Chlortalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000;283:1967-1975.
- 37 UKPDS Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing the risk of macrovascular and microvascular complications: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-720.
- 38 Pepine CJ, Handberg EM et al.: A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium-Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients with Coronary Artery Disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *JAMA* December 3, 2003;290:2805-2816
- 39 Brenner M, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
- 40 Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al.: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878.
- 41 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
- 42 Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-1010.
- 43 Cohn JN, Tognoni G: A randomized trial to the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl Med* 2002;345:1667-1675.
- 44 Halbekath J, Sawicki PT: Klinische Bedeutung der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus. *Diabetes & Stoffwechsel* 2002; 11: 97-102.
- 45 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF protection study of cholesterol-lowering with Simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
- 46 Sever PS et al. : Prevention of coronary and stroke events with Atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
- 47 Gami AS et al. : Systematic review of lipid lowering for primary prevention of coronary heart disease in diabetes. *BMJ* 2003; 326: 528-529.

- 48 Sacks FM et al.: Coronary heart disease in patients with low LDL-Cholesterol. Benefit of Pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-Cholesterol and triglycerides as risk factors. *Circulation* 2002; 105: 1424-1428.
- 49 Keech A et al.: Secondary prevention of cardiovascular events with long-term Pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2003;26:2713-2721
- 50 Serruys PWJC et al.: Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;287:3215-3222
- 51 Colhoun et al.: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696
- 52 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-83
- 53 Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu C: Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with Type 2 Diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289: 3273-3277.
- 54 Sampson MJ and Drury PL: Accurate estimation of glomerular filtration rate in diabetic nephropathy from age, body weight, and serum creatinine. *Diabetes Care* 1992;15:609-612
- 55 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : A new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 461-470.
- 56 Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP: Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet* 2003; 361(9353):195-200.
- 57 NHS Quality Improvement Scotland 2004, Clinical Standards March 2004. Diabetic retinopathy screening. www.nhshealthquality.org
- 58 Facey K, Cummins E, Macpherson K, Morris A, Reay L and Slattery J. 2002. Organisation of services for diabetic retinopathy screening. Health Technology Assessment Report 1. Glasgow: Health Technology Board for Scotland
- 59 Management of Type 2 diabetes. Retinopathy – screening and early management. February 2002. www.nice.org.uk
- 60 Sharp, PF, Olson J, Strachan F, Hipwell J, Ludbrook A, O'Donnell M, et al.: The value of digital imaging in diabetic retinopathy. *Health Technol assess* 2003; (7) 30
- 61 Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, Klein R: Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004 Jan;27(Suppl 1):S84-87.
- 62 Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, Home P, Feder G, Baker R, Forrester J, Alexander W, Eltringham-Cox A, Greenwood R, Grimshaw G, Hine C, Khunti K, Wilson A, Woodward G, (2002) Clinical guidelines and evidence review for Type 2 diabetes: Diabetic retinopathy: early management and screening. Sheffield: SchARR, University of Sheffield.
- 63 Wiffen et al.: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* Review 2000; 2: CD001133

- 64 Ziegler D et al.: Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38 (12): 1425-1433
- 65 Ziegler D et al.: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicentre randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care* 1999; 22 (8): 1296-1301
- 66 Ziegler, Reljanovic M, Mehnert H, Gries FA: Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107 (7) : 421-430
- 67 Backonja M, Glanzman RL : Gabapentin Dosing for Neuropathic Pain: Evidence from Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials. *Clin Ther* 2003; 25: 81-104
- 68 Mendell JR, Sahenk Z: Painful Sensory Neuropathy. *N Engl J Med* 2003; 348: 1243-1255
- 69 Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U: Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-638
- 70 Wagner FW Jr.: The dysvascular foot. A system of diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981; 2: 64-122
- 71 Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB: Validation of Diabetic Wound Classification System. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998; 5:855-859.
- 72 Bundesärztekammer: Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 98: A2747-2759