

Aus dem Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Leiterin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. PH. Andrea Icks, MBA

**Ein Vergleich der Leitlinien der AWMF/NVL und des NICE zum
Diabetes mellitus Typ 2 und den diabetesspezifischen Folgeerkrankungen
Nephropathie, Neuropathie, Fußsyndrom und Retinopathie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Katja Leonhard
2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. PH. Andrea Icks, MBA

Zweitgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Barbara Hoffmann, MPH

Meiner Familie

Zusammenfassung

Medizinische Leitlinien sollen mithilfe von Handlungsempfehlungen basierend auf dem jeweils aktuellen Stand der Forschung und / oder Expertenkonsensen [1, 2] die medizinische Versorgung verbessern und durch Vermeidung von Fehlversorgung zu einer effektiveren Nutzung der begrenzten Ressourcen der Gesundheitssysteme führen [3]. Für dieselbe Erkrankung bestehen jedoch oftmals zahlreiche Leitlinien, die – wie entsprechende Vergleiche [4–25] gezeigt haben – stellenweise Unterschiede aufweisen können.

Die vorliegende Arbeit untersuchte die nationalen Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 und den diabetesspezifischen Folgeerkrankungen Nephropathie, Neuropathie, Fußsyndrom und Retinopathie aus Deutschland und dem Vereinigten Königreich auf Unterschiede und diskutierte ausführlich potentielle Ursachen. Die beiden Staaten wurden aufgrund ihrer verschiedenen Gesundheitssysteme ausgewählt [26]. Zudem weisen sie nationale Leitlinienprogramme mit evidenz- sowie konsensbasierten Leitlinien auf, welche nach einem jeweils einheitlichen, strukturierten Prozess durch interdisziplinäre Leitliniengremien entwickelt werden [1, 27, 28]. Diese sind die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) beziehungsweise Nationalen VersorgungsLeitlinien (NVL) aus Deutschland und die des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) aus dem Vereinigten Königreich. Es wurden die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Leitlinien sowie deren Inhalte hinsichtlich klinischer und versorgungsforschungsrelevanter Aspekte nach im Voraus definierten Parametern verglichen.

Die vergleichende Übersicht der Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Leitlinien zeigte, dass die methodischen Vorgaben der beiden Leitlinienprogramme größtenteils konform sind. Als Unterschied waren jeweils verschiedene Konsensusverfahren (formal / informell) festzustellen. Die methodischen Vorgaben wurden jedoch bei den Nationalen VersorgungsLeitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 und den diabetesspezifischen Folgeerkrankungen nicht uneingeschränkt umgesetzt. Hierbei hervorzuheben ist eine noch ausstehende Aktualisierung.

Der inhaltliche Vergleich zeigte Unterschiede in folgenden Bereichen:

- Auswahl und Anwendungsbeschränkungen der Pharmaka zur antihyperglykämischen Therapie sowie Auswahl der Pharmaka für die Therapie neuropathischer Schmerzen
- Strategie der Statintherapie der Dyslipoproteinämie
- diagnostische Kriterien sowie Haltung bezüglich einer medikamentösen Therapie bei intermediärer Hyperglykämie
- Klassifikation der diabetischen Nephropathie sowie der diabetischen Fußulzerationen
- Reihenfolge der Prokinetika bei der Therapie der diabetischen Gastroparese
- Indikation der intracavernosalen Injektion von Alprostadil bei erektiler Dysfunktion
- Zeitintervalle des Screenings des diabetischen Fußsyndroms
- Zeitintervalle des Screenings der diabetischen Retinopathie bei negativem Ergebnis
- Personal bei der Versorgung des diabetischen Fußsyndroms sowie Methode und ausführendes Personal beim Screening der diabetischen Retinopathie

Die Unterschiede in den Leitlinien können sowohl durch eine noch ausstehende Aktualisierung der Leitlinien bedingt sein, aber auch durch Themen mit kontroversen Sichtweisen, Mangel an Evidenz und verschiedene Einschlusskriterien bei der Auswahl der Evidenz sowie nationale Unterschiede in den Versorgungsstrukturen, welche auch gesundheitspolitisch begründet sind.

Regelmäßige Aktualisierungen sind die Voraussetzung zuverlässiger Leitlinien. Lücken in der Evidenz bezüglich Behandlung und strukturierter Versorgung sollten geschlossen werden.

Summary

A comparison of the AWMF/NVL and NICE guidelines covering diabetes mellitus type 2 and the diabetes-specific late complications nephropathy, neuropathy, foot syndrome and retinopathy

Clinical practice guidelines should lead to better health care [3] by giving specific recommendations based on the current best available scientific evidence and/or consensus of experts [1, 2]. Furthermore, they should allow a more effective utilisation of limited resources of the health care systems by avoiding inappropriate services [3]. Often the same disease is addressed in numerous guidelines which can contain differences in some parts – as comparative studies [4–25] have shown.

The present thesis examined the national guidelines from Germany and the United Kingdom on type 2 diabetes mellitus and the diabetes-specific late complications nephropathy, neuropathy, foot syndrome and retinopathy in terms of differences among them and discussed potential reasons in detail. These two countries were chosen because of their different health care systems [26]. In addition, they have national guideline programmes with guidelines that are both evidence- and consensus-based. In each case they are developed in accordance with a consistent and structured methodological process and by interdisciplinary committees [1, 27, 28]. These are the guidelines of the Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) respectively the Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) in Germany and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in the United Kingdom. The comparison was done by using predefined parameters. It covered the processes of development and evaluation of the guidelines as well as their contents with regard to the clinical and health services research perspective.

The comparative overview of the guidelines' development and evaluation processes showed that the methodological standards in both guideline programmes widely conform. They differed in the type of consensus process (formal / informal) used. However, not all the methodological standards were met in case of the German guidelines on type 2 diabetes mellitus and the diabetes-specific late complications. An update is still due.

The comparison of the guidelines' contents showed differences in the following areas:

- choice and limitations of use of drugs for blood glucose management as well as choice of drugs for treating neuropathic pain
- strategy for lipid-lowering therapy with statins
- diagnostic criteria and attitude towards a pharmacological therapy regarding intermediate hyperglycaemia
- classification of diabetic nephropathy and diabetic foot ulcers
- prioritisation of prokinetic agents for the therapy of diabetic gastroparesis
- indication for intracavernosal injection of alprostadil for the therapy of erectile dysfunction
- time intervals for diabetic foot syndrome screening and time intervals for diabetic retinopathy screening if results have been negative
- staff supplying care for patients with diabetic foot syndrome and procedure as well as staff performing diabetic retinopathy screening

The differences in the guidelines may be due to a remaining updating, but also because of topics with controversial perceptions, insufficient evidence and different inclusion criteria for selecting evidence as well as national differences in the provision of care, which can also be ascribed to health policy.

Regular updates are the prerequisite for trustworthy guidelines. Gaps in evidence regarding treatment and structured care should be closed.

Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
ACC	American College of Cardiology
ACE	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme</i> / Angiotensin-konvertierendes Enzym
ADA	American Diabetes Association
ADN	Autonome diabetische Neuropathie
AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
AHA	American Heart Association
AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AKR	Albumin-Kreatinin-Ratio
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	<i>Body-Mass-Index</i> / Körpermasseindex
CCGs	<i>Clinical Commissioning Groups</i>
CDU	Christlich Demokratische Union Deutschlands
CG	<i>Clinical Guideline</i>
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
cm²	Quadratzentimeter
CME	<i>Continuing Medical Education</i> / kontinuierliche berufsbegleitende Fortbildung
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CSII	Kontinuierlich subkutane Insulininfusion
CSU	Christlich-Soziale Union in Bayern e. V.
CT	Konventionelle Insulintherapie
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V.
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
DELBI	Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V.
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e. V.
DGE	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V.
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V.
DGfW	Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V.
DGG	Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin – Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e. V.
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.

DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V.
DGPRÄC	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e. V.
DGRW	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V.
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V.
DHL	Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention – Deutsche Hochdruckliga e. V.
diast.	Diastolisch
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DIVS	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie e. V.
DMP	Disease-Management-Programm/ strukturiertes Behandlungsprogramm
DNOAP	Diabetisch-neuropathische Osteoarthropathie
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V.
DPP	Diabetes Prevention Program
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
DPPOS	Diabetes Prevention Program Outcome Study
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DTG	Deutsche Transplantationsgesellschaft e. V.
EAS	European Atherosclerosis Society
EAU	European Association of Urology
EbM	<i>Evidence-based Medicine</i>
eig. Darst.	Eigene Darstellung
EKG	Elektrokardiogramm
ESA	Erythropoese-stimulierende Substanzen
ESC	European Society of Cardiology
FKDS	Fachkommission Diabetes der Sächsischen Landesärztekammer
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
g/dl	Gramm pro Deziliter
GFR (eGFR)	Glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated</i> / geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
g/kg	Gramm pro Kilogramm
GLP-1	<i>Glucagon-like Peptide 1</i>
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group
HbA_{1c}	Glykohämoglobin Typ A _{1c}

HDL	<i>High Density Lipoprotein</i> /Lipoprotein hoher Dichte
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICER	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> / inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
ICS	<i>Integrated care systems</i>
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
IDF	Internationale Diabetes-Föderation
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IIEF-5	International Index of Erectile Function 5
IFG	<i>Impaired fasting glucose</i> /abnorme Nüchtern glukose
IGT	<i>Impaired glucose tolerance</i> /gestörte Glukosetoleranz
IMPROVE-IT	IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
IRMA	Intraretinale mikrovaskuläre Anomalien
ISDR	Individualised Screening for Diabetic Retinopathy
i.v.	Intravenös
IVOM	Intravitreale operative Medikamenteneingabe
IWGDF	International Working Group on the Diabetic Foot
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
KoDiM	Kosten des Diabetes mellitus
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> /Lipoprotein niederer Dichte
LoE	<i>Level of Evidence</i> /Evidenzgrad
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/g	Milligramm pro Gramm
mg/mmol	Milligramm pro Millimol
ml/min	Milliliter pro Minute
ml/min/1,73 m²	Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter Körperoberfläche
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
mmol/mol	Millimol pro Mol
MONICA	MONItoring CARDiovascular disease
MRA	Magnetresonanztomographie
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Nenner
NG	<i>NICE guideline</i>

NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPDR	Nichtproliferative diabetische Retinopathie
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NSAID	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NSF	<i>National Service Framework</i>
NSS	Neuropathie-Symptom-Score
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum
OCT	<i>Optical coherence tomography</i> /optische Kohärenztomografie
oGTT	Orales Glukosetoleranztest
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development/ Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PDE-5	Phosphodiesterase-5
PDR	Proliferative diabetische Retinopathie
PH	<i>Public health guideline</i>
p.o.	Per os
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i> /Qualitätskorrigiertes Lebensjahr
QOF	<i>Quality and Outcomes Framework</i>
QS	<i>Quality standard</i>
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
S.	Satz
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SGLT2	<i>Sodium/ Glucose coTransporter 2</i>
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIT	Supplementäre Insulintherapie
SMBG	Plasmaglukose-Selbstmessung
SPD	Sozialdemokratische Partei Deutschlands
SSNRI	Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
syst.	Systolisch
STP	<i>Sustainability and transformation partnerships</i>
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
U. K.	United Kingdom/ Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland
UV-B Strahlung	Ultraviolette Strahlung der Wellenlängen 280-320 nm
VDBD	Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland e. V.
WHO	Weltgesundheitsorganisation

XENDOS	XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects
Z	Zähler

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Zeitstrahl mit den Daten der Veröffentlichungen der Langfassungen der Hauptleitlinien.....	31
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Typen des Diabetes mellitus nach der Weltgesundheitsorganisation (mod. nach [40])	3
Tabelle 2: Verlaufsformen der sensomotorischen diabetischen Neuropathie [76]	7
Tabelle 3: Einteilung der autonomen diabetischen Neuropathie (mod. nach [76, 79])	8
Tabelle 4: Gegenüberstellung der Gesundheitssysteme Deutschlands und des Vereinigten Königreichs (mod. nach [26])	18
Tabelle 5: Hauptleitlinien für den Vergleich	30
Tabelle 6: Zusätzlich verwendete Leitlinien im Rahmen des inhaltlichen Leitlinienvergleichs	32
Tabelle 7: Parameter für die vergleichende Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Hauptleitlinien (mod. nach [132])	33
Tabelle 8: Gliederung und gesundheitsrelevante Fragen (bei denen es sich in diesem Fall entgegen der Bezeichnung als Fragestellungen um Gliederungspunkte handelt) für die Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ (nvl-001g) entsprechend der Angaben des zugehörigen Leitlinienreports [186]	35
Tabelle 9: Gesundheitsrelevante Fragen für die Erstellung der NICE-Leitlinie „Type 2 diabetes in adults: management“ (NG28) entsprechend der Angaben in selbiger [187]	36
Tabelle 10: Gliederung und gesundheitsrelevante Fragen (bei denen es sich in diesem Fall entgegen der Bezeichnung als Fragestellungen um Gliederungspunkte handelt) für die Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ (nvl/001d) entsprechend der Angaben des zugehörigen Leitlinienreports [188]	37
Tabelle 11: Gliederung und gesundheitsrelevante Fragen für die Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ (nvl-001e) entsprechend der Angaben des zugehörigen Leitlinienreports [189]	38
Tabelle 12: Gliederung und gesundheitsrelevante Fragen für die Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Typ-2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen“ (nvl/001c), zusammengesetzt aus den Angaben der Leitlinie und des zugehörigen Leitlinienreports [90, 190]	39
Tabelle 13: Gesundheitsrelevante Fragen für die Erstellung der NICE-Leitlinie „Diabetic foot problems: prevention and management“ (NG19) entsprechend der Angaben in selbiger [191]	40
Tabelle 14: Gliederung und gesundheitsrelevante Fragen für die Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“ (nvl-001b), zusammengesetzt aus den Angaben der Leitlinie und des zugehörigen Leitlinienreports [105, 106]	41
Tabelle 15: Parameter für den inhaltlichen Vergleich der Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2	43
Tabelle 16: Parameter für den inhaltlichen Vergleich der Leitlinien zur diabetischen Nephropathie	44

Tabelle 17: Parameter für den inhaltlichen Vergleich der Leitlinien zur diabetischen Neuropathie	45
Tabelle 18: Parameter für den inhaltlichen Vergleich der Leitlinien zum diabetischen Fußsyndrom.....	46
Tabelle 19: Parameter für den inhaltlichen Vergleich der Leitlinien zur diabetischen Retinopathie	46
Tabelle 20: Zielpopulationen der Hauptleitlinien (eig. Darst., basierend auf [42, 79, 90, 105, 187, 191, 192])	48
Tabelle 21: An der Entwicklung der jeweiligen Nationalen VersorgungsLeitlinie beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (eig. Darst., basierend auf [42, 79, 90, 105, 192])	49
Tabelle 22: Berücksichtigung ökonomischer Aspekte (eig. Darst., basierend auf [42, 79, 90, 105, 187, 191, 192])	59
Tabelle 23: Qualitätsindikatoren der untersuchten Hauptleitlinien des AWMF-Registers (eig. Darst., basierend auf [42, 79, 90, 105, 192])	62
Tabelle 24: Quality statements und Messgrößen der Prozess- und Ergebnisqualität des Quality standards: „Diabetes in adults“ (QS6) zur Prävention und Versorgung des Diabetes mellitus Typ 2 und der diabetesspezifischen Folgeerkrankungen [204].....	64
Tabelle 25: Umgang mit Interessenkonflikten der Mitglieder der Entwicklergruppen der Hauptleitlinien (eig. Darst., basierend auf [105, 186, 188–190, 206, 207])	65
Tabelle 26: Definition des Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187])	67
Tabelle 27: Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., basierend auf [42, 208]).....	67
Tabelle 28: Diagnostik zur Feststellung eines Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 208])	68
Tabelle 29: Eingangsuntersuchung nach der Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42])	70
Tabelle 30: Verlaufsdiagnostik bei bestehendem Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [3, 177])	71
Tabelle 31: Indikationen zur Durchführung von Plasmaglukose-Selbstmessungen durch den Patienten (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187])	72
Tabelle 32: Patientenschulung bei Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [187, 209]).....	73
Tabelle 33: Ernährungstherapie und -beratung bei Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187])	74
Tabelle 34: Steigerung der körperlichen Betätigung bei Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 210])	75
Tabelle 35: Gewichtsabnahme bei bestehendem Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187]).....	75
Tabelle 36: Tabakentwöhnung (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 211–214])	76

Tabelle 37: Orientierungsgrößen der Zielwerte der antihyperglykämischen Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187]) ...	78
Tabelle 38: Antihyperglykämische Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187])	79
Tabelle 39: Insulintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187])	80
Tabelle 40: Verlaufskontrollen der antihyperglykämischen Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187])	81
Tabelle 41: Antihypertensive Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 192, 224])	82
Tabelle 42: Therapie der Dyslipoproteinämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 225])	84
Tabelle 43: Indikationen zur Überweisung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zum Spezialisten (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187, 224, 225])	86
Tabelle 44: Indikationen zur stationären Einweisung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 224])	86
Tabelle 45: Indikationen zur Rehabilitation bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42])	86
Tabelle 46: Definition der intermediären Hyperglykämie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 208])	87
Tabelle 47: Diagnostische Kriterien der intermediären Hyperglykämie nach dem IEC, der WHO und der ADA (mod. nach [48], Inhalte zit. nach [41, 231, 233])	89
Tabelle 48: Diagnostische Kriterien der intermediären Hyperglykämie gemäß der Leitlinien nvl-001g und PH38 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 208])	89
Tabelle 49: Maßnahmen bei intermediärer Hyperglykämie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 208])	90
Tabelle 50: Verlaufskontrollen bei intermediärer Hyperglykämie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 208])	91
Tabelle 51: Screening der diabetischen Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235])	94
Tabelle 52: Grunduntersuchung und differentialdiagnostische Abklärung einer Nierenschädigung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235])	96
Tabelle 53: Verlaufsdagnostik bei diabetischer Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235])	97
Tabelle 54: Modifizierte Klassifikation der diabetischen Nephropathie nach der DDG-Praxis-Leitlinie aus dem Jahr 2007 (mod. nach [192, 239])	98
Tabelle 55: Modifizierte Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung nach der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) aus dem Jahr 2013 ([235], mod. nach [240])	98
Tabelle 56: Allgemeine Behandlungsstrategien bei diabetischer Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235])	99

Tabelle 57: Antihyperglykämische Therapie bei Patienten mit diabetischer Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192])	100
Tabelle 58: Antihypertensive Therapie bei Patienten mit diabetischer Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235])	101
Tabelle 59: Therapie der Dyslipoproteinämie bei Patienten mit diabetischer Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 225])	103
Tabelle 60: Prävention bzw. Therapie der Osteoporose (eig. Darst., Inhalte zit. nach [235])	104
Tabelle 61: Therapie der metabolischen Azidose (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235]) ..	104
Tabelle 62: Vorgehen bei renaler Anämie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235, 242])	105
Tabelle 63: Therapie des Vitamin-D-Mangels (eig. Darst., Inhalte zit. nach [235])	105
Tabelle 64: Vorgehen bei Restless-Legs-Syndrom (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192])	105
Tabelle 65: Vorgehen bei urämischem Pruritus (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192])	106
Tabelle 66: Therapie der sexuellen Funktionsstörungen (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192])	106
Tabelle 67: Nierenersatztherapie mittels Dialysebehandlungen bei diabetischer Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235, 243])	107
Tabelle 68: Indikationen zur Überweisung von Patienten mit diabetischer Nephropathie zum Spezialisten (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 225, 235, 243])	108
Tabelle 69: Indikationen zur stationären Einweisung von Patienten mit diabetischer Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192])	109
Tabelle 70: Indikationen zur Rehabilitation bei Patienten mit diabetischer Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192])	109
Tabelle 71: Definition der diabetischen Neuropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 191])	110
Tabelle 72: Screening der diabetischen Neuropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 79, 191])	111
Tabelle 73: Diagnostik bei diabetischer Gastroparese (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 187])	112
Tabelle 74: Diagnostik bei erektiler Dysfunktion (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 187]) ...	113
Tabelle 75: Pharmakotherapie bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 244])	116
Tabelle 76: Medikamentöse Therapie bei diabetischer Gastroparese (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 187])	118
Tabelle 77: Therapie bei erektiler Dysfunktion im Rahmen einer autonomen diabetischen Neuropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 187])	119
Tabelle 78: Indikationen zur Überweisung von Patienten mit diabetischer Neuropathie zum Spezialisten (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 187, 244])	120
Tabelle 79: Indikationen zur stationären Einweisung von Patienten mit diabetischer Neuropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79])	120
Tabelle 80: Indikationen zur Rehabilitation bei Patienten mit diabetischer Neuropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79])	120

Tabelle 81: Definition des diabetischen Fußsyndroms (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])	121
Tabelle 82: Prävention des diabetischen Fußsyndroms (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])	122
Tabelle 83: Screening des diabetischen Fußsyndroms (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])	123
Tabelle 84: Empfohlene Maßnahmen bei negativem Ergebnis des Screenings des diabetischen Fußsyndroms (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])	124
Tabelle 85: Diagnostik bei der Verdachtsdiagnose einer Infektion (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])	125
Tabelle 86: Gefäßdiagnostik bei diabetischem Fußsyndrom (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])	125
Tabelle 87: Diagnostik bei der Verdachtsdiagnose einer diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])	126
Tabelle 88: Klassifikation von Fußulzerationen nach Wagner-Armstrong [90]	126
Tabelle 89: Klassifikation von Fußulzerationen nach SINBAD [191, 246]	126
Tabelle 90: Klassifikation von Fußulzerationen nach der University of Texas [191, 247]	127
Tabelle 91: Verlaufsstadien der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie nach Levin [90]	127
Tabelle 92: Befallsmuster der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie nach Sanders [90]	127
Tabelle 93: Therapie des diabetischen Fußulcus (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])	128
Tabelle 94: Therapie der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])	129
Tabelle 95: Klassifikation der Wundinfektion bei diabetischem Fußsyndrom nach der Infectious Diseases Society of America (IDSA) [248]	129
Tabelle 96: Therapie bei milder Wundinfektion (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])	130
Tabelle 97: Therapie bei moderater bis schwerer Wundinfektion (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])	131
Tabelle 98: Indikationen zur Amputation (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90])	132
Tabelle 99: Indikationen zur Überweisung von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom an spezialisierte Einrichtungen gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001c (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90])	132
Tabelle 100: Indikationen zur Überweisung von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom an spezialisierte Einrichtungen gemäß der NICE-Leitlinie NG19 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [191])	133
Tabelle 101: Indikationen zur stationären Einweisung von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])	133
Tabelle 102: Charakteristika der verschiedenen Formen der diabetischen Retinopathie [105]	135
Tabelle 103: Kriterien für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Makulaödems [105] ..	135

Tabelle 104: Screening der diabetischen Retinopathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 105, 187]).....	136
Tabelle 105: Klassifikation des Screenings der diabetischen Retinopathie im Rahmen des NHS Diabetic Eye Screening Programme [254]	138
Tabelle 106: Weiterführende Diagnostik bei diabetischer Retinopathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [105])	139
Tabelle 107: Verlaufsdiagnostik bei diabetischer Retinopathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [105])	139
Tabelle 108: Augenärztliche Therapie bei diabetischer Retinopathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [105])	140
Tabelle 109: Indikationen zur Überweisung von Patienten mit dem Risiko der Entwicklung einer diabetischen Retinopathie bzw. bei bestehender diabetischer Retinopathie zum Ophthalmologen (eig. Darst., Inhalte zit. nach [105, 187])	140
Tabelle 110: Risikoklassifizierungssystem der IWGDF von 2019 für das Auftreten von Fußläsionen und empfohlene Screeningintervalle [346]	160
Tabelle 111: Risikoklassifizierungssystem der DDG-Praxisempfehlung „Diabetisches Fußsyndrom“ aus dem Jahr 2019 für das Auftreten von Fußläsionen und empfohlene Screeningintervalle [92].....	160
Tabelle A.1: SIGN-Klassifikationssystem zur Evidenzgraduierung [196]	212
Tabelle A.2: Klassifikationssystem des Oxford Centre for Evidence-based Medicine zur Evidenzgraduierung [197]	213
Tabelle A.3: Klassifikationssystem zur Evidenzgraduierung aus der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001c „Typ 2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen“ (mod. nach AHCPR, 1992; SIGN, 1996) [90]	214
Tabelle A.4: GRADE-Klassifikationssystem zur Evidenzgraduierung [28]	214
Tabelle A.5: Empfehlungsgrade zur Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen nach GRADE [1, 27, 42, 79, 90, 105, 192]	214
Tabelle A.6: Näherungsformeln zur Bestimmung der Nierenfunktion [236–238]	215
Tabelle A.7: IIEF-5-Fragebogen [79]	215
Tabelle A.8: Neuropathie-Symptom-Score (NSS) [79, 90].....	216

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Diabetes mellitus	1
1.2	Leitlinien	1
2	Hintergrund und Stand der Forschung.....	3
2.1	Diabetes mellitus mit Schwerpunkt Diabetes mellitus Typ 2	3
2.1.1	Definition	3
2.1.2	Epidemiologie	4
2.1.3	Intermediäre Hyperglykämie als Vorstufe des Diabetes mellitus Typ 2	5
2.2	Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus	5
2.2.1	Diabetische Nephropathie	6
2.2.2	Diabetische Neuropathie	7
2.2.2.1	Diabetische Gastroparese	8
2.2.2.2	Erektile Dysfunktion	9
2.2.3	Diabetisches Fußsyndrom	9
2.2.4	Diabetische Retinopathie	11
2.2.5	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	12
2.2.5.1	Koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt	12
2.2.5.2	Schlaganfall	13
2.3	Gesundheitsökonomische Relevanz des Diabetes mellitus	13
2.4	<i>Evidence-based Medicine</i> und medizinische Leitlinien	15
2.4.1	Leitliniensystem in Deutschland	16
2.4.2	Leitliniensystem im Vereinigten Königreich	17
2.5	Gesundheitssysteme	18
2.5.1	Gesundheitssystem in Deutschland	18
2.5.2	Gesundheitssystem im Vereinigten Königreich	19
2.6	Strategien zur Versorgung chronischer Erkrankungen	20
2.6.1	Weiterentwicklung der Versorgungsstrukturen in Deutschland	20
2.6.2	Weiterentwicklung der Versorgungsstrukturen im Vereinigten Königreich	22
2.7	Vergleich von Leitlinien – Stand der Forschung	23
2.7.1	Forschung zu Leitlinien im Allgemeinen	23
2.7.2	Forschung zu Leitlinien speziell zum Diabetes mellitus Typ 2	24
3	Ziel der Arbeit	26
4	Material und Methoden	28
4.1	Auswahl der Leitlinien	28
4.2	Vergleich der Leitlinien	32
4.2.1	Vergleichende Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Hauptleitlinien	33
4.2.2	Inhaltlicher Vergleich der Leitlinien	34

5	Ergebnisse	48
5.1	Vergleichende Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Hauptleitlinien.....	48
5.1.1	Zielpopulation	48
5.1.2	Entwicklergruppe und Patientenbeteiligung	49
5.1.3	Anwenderzielgruppe.....	51
5.1.4	Evidenzsuche und -auswahl	52
5.1.5	Beschreibung der Stärken und Schwächen der Evidenz	53
5.1.6	Methodisches Vorgehen bei der Formulierung und Konsentierung der Empfehlungen	54
5.1.7	Verknüpfung der Empfehlungen mit der Evidenz.....	55
5.1.8	Externe Begutachtung	56
5.1.9	Aktualisierung	57
5.1.10	Implementierung	57
5.1.11	Berücksichtigung ökonomischer Aspekte	59
5.1.12	Messgrößen für die Bewertung der Prozess- und Ergebnisqualität	60
5.1.13	Einfluss der finanzierenden Organisation auf die Inhalte der Leitlinien.....	64
5.1.14	Umgang mit Interessenkonflikten.....	64
5.2	Inhaltlicher Vergleich der Leitlinien	66
5.2.1	Inhaltlicher Vergleich der Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2	66
5.2.1.1	Definition	66
5.2.1.2	Diagnostische Kriterien	67
5.2.1.3	Diagnostik.....	67
5.2.1.4	Therapie	73
5.2.1.4.1	Basistherapie	73
5.2.1.4.2	Antihyperglykämische Therapie	77
5.2.1.4.3	Antihypertensive Therapie	81
5.2.1.4.4	Therapie der Dyslipoproteinämie.....	83
5.2.1.5	Versorgungsmanagement	85
5.2.1.6	Prävention des Diabetes mellitus Typ 2	87
5.2.1.6.1	Definition der intermediären Hyperglykämie	87
5.2.1.6.2	Diagnostische Kriterien der intermediären Hyperglykämie.....	87
5.2.1.6.3	Maßnahmen bei intermediärer Hyperglykämie	90
5.2.1.6.4	Verlaufskontrollen	90
5.2.2	Inhaltlicher Vergleich der Leitlinien zur diabetischen Nephropathie	91
5.2.2.1	Definition	91
5.2.2.2	Prävention	92
5.2.2.3	Screening	93
5.2.2.4	Diagnostik.....	95
5.2.2.5	Klassifikation.....	97
5.2.2.6	Therapie	99
5.2.2.6.1	Allgemeine Behandlungsstrategien	99
5.2.2.6.2	Antihyperglykämische Therapie	100
5.2.2.6.3	Antihypertensive Therapie	100
5.2.2.6.4	Therapie der Dyslipoproteinämie.....	102
5.2.2.6.5	Therapie von Folgeerkrankungen beziehungsweise -erscheinungen bei diabetischer Nephropathie	104
5.2.2.6.6	Nierenersatzverfahren	106
5.2.2.7	Versorgungsmanagement	107

5.2.3	Inhaltlicher Vergleich der Leitlinien zur diabetischen Neuropathie	109
5.2.3.1	Definition	110
5.2.3.2	Prävention	110
5.2.3.3	Screening	110
5.2.3.4	Diagnostik	111
5.2.3.5	Therapie	113
5.2.3.5.1	Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie	114
5.2.3.5.2	Therapie der diabetischen Gastroparese	117
5.2.3.5.3	Therapie der erektilen Dysfunktion im Rahmen einer autonomen diabetischen Neuropathie	118
5.2.3.6	Versorgungsmanagement	119
5.2.4	Inhaltlicher Vergleich der Leitlinien zum diabetischen Fußsyndrom	121
5.2.4.1	Definition	121
5.2.4.2	Prävention	121
5.2.4.3	Screening	122
5.2.4.4	Untersuchung auf Infektionen	125
5.2.4.5	Weiterführende Diagnostik	125
5.2.4.6	Klassifikation diabetischer Fußulzerationen	126
5.2.4.7	Klassifikation der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie	127
5.2.4.8	Therapie	127
5.2.4.8.1	Therapie des diabetischen Fußulcus	128
5.2.4.8.2	Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	128
5.2.4.8.3	Therapie der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie	128
5.2.4.8.4	Therapie von Infektionen	129
5.2.4.8.5	Amputation	132
5.2.4.9	Versorgungsmanagement	132
5.2.5	Inhaltlicher Vergleich der Leitlinien zur diabetischen Retinopathie	134
5.2.5.1	Definition und Einteilung	134
5.2.5.2	Prävention	135
5.2.5.3	Screening	136
5.2.5.4	Weiterführende Diagnostik	138
5.2.5.5	Therapie	139
5.2.5.5.1	Hausärztliche/Internistische Therapie	139
5.2.5.5.2	Augenärztliche Therapie	139
5.2.5.6	Versorgungsmanagement	140
6	Diskussion	142
6.1	Diskussion der Ergebnisse	142
6.1.1	Diskussion der vergleichenden Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Hauptleitlinien	142
6.1.1.1	Aktualisierung von Leitlinien	143
6.1.1.2	Berücksichtigung ökonomischer Aspekte in Leitlinien	144
6.1.1.3	Interessenkonflikte in Leitliniengremien	145
6.1.2	Diskussion des inhaltlichen Vergleichs der Leitlinien	145
6.1.2.1	Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2	146
6.1.2.2	Therapie der Dyslipoproteinämie bei Diabetes mellitus Typ 2 oder diabetischer Nephropathie	150
6.1.2.3	Intermediäre Hyperglykämie	152
6.1.2.4	Klassifikation der diabetischen Nephropathie	156
6.1.2.5	Medikamentöse Therapie neuropathischer Schmerzen	157
6.1.2.6	Medikamentöse Therapie bei diabetischer Gastroparese	158

6.1.2.7	Intracavernosale Injektion von Alprostadil im Rahmen der Therapie der erektilen Dysfunktion bei Diabetes mellitus Typ 2.....	158
6.1.2.8	Intervalle im Rahmen des Screenings des diabetischen Fußsyndroms.....	159
6.1.2.9	Klassifikation diabetischer Fußulzerationen	161
6.1.2.10	Screening der diabetischen Retinopathie	161
6.1.2.11	Aufgabenneuverteilung zwischen ärztlichem und nichtärztlichem Personal.....	165
6.2	Vergleich mit anderen Studien.....	168
6.3	Stärken und Limitationen der Arbeit	170
6.4	Implikationen	171
6.4.1	Darstellung der Verfügbarkeit von Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 und den diabetesspezifischen Folgeerkrankungen in den Registern der AWMF/NVL und des NICE	171
6.4.2	Vergleichende Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der untersuchten Leitlinien.....	171
6.4.3	Überprüfung der inhaltlichen Übereinstimmung der Leitlinien hinsichtlich klinischer Aspekte	172
6.4.4	Untersuchung der Leitlinien bezüglich staatspezifischer Besonderheiten in der Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetesspezifischer Folgeerkrankungen.....	172
7	Literatur- und Quellenverzeichnis	174
8	Anhang.....	212

1 Einleitung

1.1 Diabetes mellitus

Die Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus wurde durch die Internationale Diabetes-Föderation (IDF) als eine der am stärksten zunehmenden Herausforderungen der globalen Gesundheit im 21. Jahrhundert deklariert [29]. Es ist eine hohe Morbidität und Mortalität zu verzeichnen [29]. Für das Jahr 2019 schätzt die IDF, dass 463 Millionen Menschen, also etwa 9,3 % der Weltbevölkerung im Lebensalter von 20–79 Jahren an einem Diabetes mellitus erkrankt waren und etwa 4,2 Millionen Menschen an dessen Folgen verstarben [29]. Mit geschätzten 90 % entfiel der Hauptteil der Erkrankungsfälle dabei auf den Diabetes mellitus Typ 2 [29].

1.2 Leitlinien

Die Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gestaltet sich häufig komplex. Zudem erscheinen fortlaufend neue Publikationen [30–32], deren Prüfung und Entscheidung bezüglich ihrer Anwendbarkeit im klinischen Alltag von den Behandlern nur schwerlich bewältigt werden kann [33]. Medizinische Leitlinien sollen hier Abhilfe schaffen, indem sie den Anwendern Handlungsempfehlungen im Umgang mit spezifischen Krankheitssituationen bereitstellen, die auf den jeweils aktuellen Forschungsergebnissen und/oder auf Expertenkonsensen basieren [1, 2].

Die Leitlinienentwicklung erfordert einen hohen personellen [1, 27, 28], zeitlichen [28] und monetären [34] Aufwand, weshalb eine vermehrte internationale Zusammenarbeit zu beobachten ist [35, 36]. Obwohl international entwickelte Leitlinien – auch bezüglich des Diabetes mellitus Typ 2 [37–39] – verfügbar sind, werden häufig weiterhin nationale Leitlinien publiziert. Folglich können die Anwender mehrere Leitlinien zu derselben Erkrankung zur Auswahl haben und durch diesen „Leitlinien-Pluralismus“ [9] verunsichert werden [9]. Eine vergleichende Analyse von Leitlinien gleicher Thematik dient der Überprüfung, ob verschiedene Entwicklergruppen zu einheitlichen Handlungsempfehlungen gelangen und ob sich im Vergleich nationaler Leitlinien staatspezifische Besonderheiten in der Versorgung zeigen.

In der vorliegenden Arbeit werden die Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 und seinen Folgeerkrankungen diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetisches Fußsyndrom und diabetische Retinopathie aus Deutschland mit den entsprechenden Leitlinien aus dem Vereinigten Königreich verglichen. Die Staatsauswahl erfolgte aufgrund der unterschiedlichen Gesundheitssysteme [26] und der nationalen Leitlinienprogramme. Gegenstand der Leitlinien-Synopse sind folglich die Leitlinien aus dem Register der

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) aus Deutschland, das ebenfalls die Nationalen VersorgungsLeitlinien (NVL) enthält, sowie die Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Letztere gelten primär für England, können jedoch auch in den anderen Landesteilen des Vereinigten Königreichs Anwendung finden [28]. Die untersuchten Leitlinien sind übereinstimmend evidenz- und konsensbasiert und werden von interdisziplinär zusammengesetzten Leitliniengremien in einem jeweils einheitlichen Entwicklungsprozess erstellt [1, 27, 28].

2 Hintergrund und Stand der Forschung

In diesem Kapitel wird zunächst ein Überblick über die in der vorliegenden Arbeit behandelten Erkrankungen gegeben. Überdies werden medizinische Leitlinien im Allgemeinen erläutert und die Leitliniensysteme der AWMF und des NICE im Besonderen dargestellt. Ersteres schließt dabei das NVL-Programm ein. Daraufgehend werden die Charakteristika des deutschen Gesundheitssystems und des Gesundheitssystems des Vereinigten Königreichs beziehungsweise Englands beschrieben. Abschließend wird eine Übersicht über den aktuellen Stand der Forschung zu vergleichenden Analysen von Leitlinien bereitgestellt.

2.1 Diabetes mellitus mit Schwerpunkt Diabetes mellitus Typ 2

Nachfolgend wird das Krankheitsbild des Diabetes mellitus Typ 2 definiert und seine epidemiologische Bedeutung aufgezeigt. Des Weiteren wird auf die intermediäre Hyperglykämie als Vorstufe des Diabetes mellitus Typ 2 eingegangen.

2.1.1 Definition

Der Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, die durch erhöhte Blutzuckerspiegel gekennzeichnet ist [29, 40]. Gründe für die Hyperglykämie sind eine unzureichende Insulinproduktion durch die β -Zellen des Pankreas, eine Insulinresistenz oder eine Kombination aus Beidem [29, 40]. Anhand der Pathologie werden verschiedene Typen des Diabetes mellitus differenziert. Die ätiologische Einteilung des Diabetes mellitus nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird in der nachfolgenden Tabelle 1 (mod. nach [40]) beispielhaft dargestellt. Da sich die vorliegende Arbeit mit dem Diabetes mellitus Typ 2 beschäftigt, wird auf die anderen Typen im Folgenden nicht weiter eingegangen.

Typen des Diabetes mellitus nach der Weltgesundheitsorganisation
Typ-1-Diabetes mellitus
Typ-2-Diabetes mellitus
Hybridformen des Diabetes mellitus
Andere spezifische Typen des Diabetes mellitus
- monogener Diabetes mellitus - monogener Defekt der β-Zellfunktion - monogener Defekt der Insulinwirkung - Erkrankungen des exokrinen Pankreas - Endokrinopathien - medikamentös-chemisch induzierter Diabetes mellitus - infektionsbedingter Diabetes mellitus - ungewöhnliche Formen des immunvermittelten Diabetes mellitus - andere genetische Syndrome, die mit Diabetes assoziiert sein können
Nicht klassifizierter Diabetes mellitus
Erstmalig in der Schwangerschaft festgestellte Hyperglykämie
- Diabetes mellitus in der Schwangerschaft - Gestationsdiabetes

Tabelle 1: Typen des Diabetes mellitus nach der Weltgesundheitsorganisation (mod. nach [40])

Die Ursachen des Diabetes mellitus Typ 2 sind nicht endgültig geklärt [29, 40]. Sein Auftreten wird unter anderem mit einer genetischen Komponente und dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms erklärt [41, 42]. Letzteres umfasst diabetogene Risikofaktoren wie vor allem abdominale Adipositas, arterielle Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen [42].

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 können als Symptome häufigen Harndrang, übermäßigen Durst, Gewichtsverlust, fortwährendes Hungergefühl, verschwommene Sicht und Erschöpfung zeigen [29, 41]. In vielen Fällen kommt es jedoch durch eine geringe Symptomatik erst im späteren Krankheitsverlauf zur Diagnosestellung [29, 41]. Daher liegen nicht selten zu diesem Zeitpunkt bereits Folgeerkrankungen vor [29, 41, 43, 44]. Diese werden in Kapitel 2.2 dargestellt.

Der Diabetes mellitus ist assoziiert mit einer geringeren mittleren Lebenserwartung. So ermittelten Perna et al. in ihrer Auswertung der Daten der MONICA/KORA-Studie eine um vier bis sieben Jahre kürzere Lebenszeit bei Männern mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Männern ohne Diabetes mellitus [45]. Bei Frauen mit Diabetes mellitus zeigte sich eine um fünf Jahre niedrigere Lebenserwartung im Vergleich zu Frauen ohne Diabetes mellitus [45]. Als Ursache für die verminderte Lebenserwartung gelten vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen und weitere Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus [46].

2.1.2 Epidemiologie

Die IDF beziffert in der neunten Edition ihres Diabetes-Atlas die weltweite Prävalenz des Diabetes mellitus für das Jahr 2019 auf 463 Millionen Fälle [29]. Dies entsprach etwa 9,3 % der Erwachsenen zwischen 20–79 Jahren [29]. Im Jahr 2030 werden schätzungsweise 578 Millionen Personen und im Jahr 2045 wahrscheinlich 700 Millionen Personen zwischen 20–79 Jahren erkrankt sein [29].

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist mit einem Anteil von etwa 90 % die häufigste Form des Diabetes mellitus [29]. Da diese Form häufig erst spät mit Symptomen einhergeht und diese meist unspezifisch sind, wird von einer hohen Anzahl an nicht diagnostizierten Fällen des Diabetes mellitus ausgegangen [29]. Die IDF nimmt an, dass im Jahr 2019 weltweit 231,9 Millionen Personen, beziehungsweise 50,1 % aller Personen mit Diabetes mellitus, in Unkenntnis ihrer Erkrankung waren [29].

In Deutschland lebten nach Schätzungen der IDF im Jahr 2019 9,5 Millionen Menschen zwischen 20–79 Jahren mit Diabetes mellitus [29]. Die altersstandardisierte Prävalenz lag bei etwa 10,4 % der Bevölkerung zwischen 20–79 Jahren [29]. Bei etwa 4,5 Millionen Menschen unter ihnen wurde die Stoffwechselerkrankung noch nicht diagnostiziert [29]. Die IDF positionierte Deutschland auf dem achten Rang der Staaten mit der größten Anzahl an Einwohnern zwischen 20–79 Jahren mit Diabetes mellitus [29].

Im Vereinigten Königreich lag die Prävalenz des Diabetes mellitus im Jahr 2019 laut IDF bei 2,7 Millionen Menschen zwischen 20–79 Jahren [29]. Dies entsprach einer altersstandardisierten Prävalenz von etwa 3,9 % der Bevölkerung zwischen 20–79 Jahren [29]. Die Anzahl noch nicht diagnostizierter Personen wurde auf circa eine halbe Million geschätzt [29].

2.1.3 Intermediäre Hyperglykämie als Vorstufe des Diabetes mellitus Typ 2

Eine intermediäre Hyperglykämie liegt vor bei Patienten mit erhöhten Blutzuckerspiegeln, die jedoch unterhalb des Blutzuckerwertes liegen, der für die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 definiert ist [29, 41]. Als Synonym für die intermediäre Hyperglykämie wird häufig der Begriff „Prädiabetes“ verwendet [29], allerdings wird diese Bezeichnung innerhalb der wissenschaftlichen Fachwelt kontrovers diskutiert [47–49]. Als Untergruppen gelten die gestörte Glukosetoleranz (*impaired glucose tolerance*, IGT) und die abnorme Nüchtern glukose (*impaired fasting glucose*, IFG) [29, 41]. Sie können einzeln oder in Kombination vorliegen [50].

Menschen mit intermediärer Hyperglykämie weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus [51] sowie kardiovaskulärer Erkrankungen [52] auf. In Studien konnte durch präventive Maßnahmen die Progression zum Diabetes mellitus Typ 2 verhindert oder verzögert werden: so war die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 bei Menschen mit intermediärer Hyperglykämie mit Lebensstilmaßnahmen oder Medikation über einen Zeitraum von drei Jahren 30–50 % niedriger als bei Kontrollpersonen ohne entsprechende Intervention [53–55].

2.2 Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus kann zu Folgeerkrankungen an multiplen Organsystemen führen [29, 41]. Die erhöhte Mortalität im Rahmen der Stoffwechselerkrankung ist vor allem durch sie bedingt [46]. Da ein Diabetes mellitus Typ 2 häufig über einen längeren Zeitraum asymptomatisch verläuft, liegen nicht selten bereits bei der Diagnosestellung diabetische Folgeerkrankungen vor [29, 41, 43, 44].

Es erfolgt dabei eine Unterscheidung vaskulärer und nicht vaskulärer diabetischer Folgeerkrankungen [56]. Erstere werden weiter unterteilt in mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen [56] und sind die Folge der im Rahmen des Diabetes mellitus bestehenden Hyperglykämie [57].

Unter dem Begriff der Mikroangiopathie werden atherosklerotische Veränderungen der kleinen arteriellen Blutgefäße zusammengefasst [56]. Daraus können die diabetesspezifischen Erkrankungen der diabetischen Retinopathie, der diabetischen Nephropathie und der

diabetischen Neuropathie resultieren [56]. Neben jenen diabetesspezifischen Erkrankungen, haben Patienten mit Diabetes mellitus ebenfalls ein erhöhtes Risiko für nicht diabetesspezifische Erkrankungen an diesen Organsystemen. So kann beispielsweise die häufig bestehende Komorbidität der arteriellen Hypertonie zu einer hypertensiven Nephropathie führen [58, 59]. Außerdem weisen Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich mit der nicht-diabetischen Population häufiger ophthalmologische Krankheitsbilder wie eine Katarakt oder ein Glaukom auf [60].

Die Schädigung der großen arteriellen Gefäße wird als Makroangiopathie bezeichnet [56]. Darunter werden insbesondere die koronare Herzkrankheit (KHK), die zerebrovaskuläre Insuffizienz und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) zusammengefasst [56]. Im Gegensatz zu den mikrovaskulären Folgeerkrankungen entsprechen die makrovaskulären Krankheitsbilder im klinischen Verlauf häufig denen der nicht-diabetischen Population [56]. Als Folge der Atherosklerose mit Durchblutungsstörungen am Herzen kann ein Myokardinfarkt auftreten [56]. Patienten mit Diabetes mellitus haben außerdem ein erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu entwickeln [61, 62].

Zu den nicht vaskulären Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 zählen gehäufte bakterielle Infektionen [63, 64], dermatologische Erkrankungen wie beispielsweise eine Necrobiosis lipoidica [65], die Parodontalerkrankung [66] und der Hörverlust [67].

Eine weitere Folgeerkrankung des Diabetes mellitus ist das diabetische Fußsyndrom, welchem eine multifaktorielle Pathogenese zugrunde liegt [68, 69].

2.2.1 Diabetische Nephropathie

Als diabetische Nephropathie wird die progressive Nierenschädigung infolge eines Diabetes mellitus verstanden [70]. Im Krankheitsverlauf können Veränderungen der Proteinausscheidung im Urin auftreten sowie die Nierenfunktion abnehmen [70]. Dies betrifft etwa 42 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [59].

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Nierenerkrankung infolge eines Diabetes mellitus gelten vor allem folgende: Hyperglykämie, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Albuminausscheidungsrate, Tabakkonsum, Dauer der Diabeteserkrankung, höheres Lebensalter, ethnische Herkunft, positive Familienanamnese bezüglich diabetischer Nierenerkrankungen, erhöhter *Body-Mass-Index* (BMI) und Vorliegen einer diabetischen Retinopathie [71–73].

Die diabetische Nephropathie kann zu einem terminalen Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit führen [74]. In ihrer systematischen Übersichtsarbeit berichteten Narres et al. von einer Inzidenz einer terminalen Niereninsuffizienz in der diabetischen Population

von 132,0 bis 167,0 pro 100.000 Personenjahre; die Inzidenz aufgrund einer diabetischen Nephropathie wird von 38,4 bis 804,0 pro 100.000 Personenjahre angegeben [58]. Das relative Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz wurde für die diabetische Population von Icks et al. anhand der Daten eines deutschen Dialysezentrums aus den Jahren 2002–2008 mit 8,3 angegeben im Vergleich zur nicht-diabetischen Population und angepasst an das Alter und Geschlecht [75]. Die Inzidenz der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens wurde in Deutschland in den Jahren 2002–2008 für die Gesamtbevölkerung mit 34, für die diabetische Population mit 167 und für die nicht-diabetische Population mit 20 pro 100.000 Personenjahre berechnet [75].

Bereits bei Vorliegen einer Mikroalbuminurie besteht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und infolgedessen eine erhöhte Mortalität [74]. Bei einer Progression der diabetischen Nephropathie ist ein weiterer Anstieg des kardiovaskulären Risikos und der Mortalität zu verzeichnen [74].

2.2.2 Diabetische Neuropathie

Die diabetische Neuropathie kann als heterogene Erkrankung die verschiedenen Bestandteile des Nervensystems betreffen [76, 77]. Sie wird unterteilt in die sensomotorische diabetische Neuropathie und die autonome diabetische Neuropathie [76, 77].

Bezüglich der sensomotorischen diabetischen Neuropathie beträgt die mittlere Prävalenz bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes 30 % [76]. Es lassen sich verschiedene Verlaufsformen der sensomotorischen diabetischen Neuropathie voneinander abgrenzen, die in der nachstehenden Tabelle 2 [76] dargestellt werden.

Verlaufsformen der sensomotorischen diabetischen Neuropathie
Subklinische Neuropathie
Chronisch-schmerzhafte Neuropathie
Akut-schmerzhafte Neuropathie
Schmerzlose Neuropathie
Fokale Neuropathien, z. B. diabetische Amyotrophie
Als Komplikation das diabetisch-neuropathische Fußsyndrom mit Fußulcus, Neuroosteoarthropathie und Amputation

Tabelle 2: Verlaufsformen der sensomotorischen diabetischen Neuropathie [76]

Besonders häufig treten die chronisch-schmerzhafte und die schmerzlose Neuropathie auf [76]. Die schmerzlose Form zeigt in der Regel eine symmetrische, strumpffartige Abnahme des Vibrations-, Berührungs- und Schmerzempfindens [76]. Dadurch besteht die Gefahr, dass Verletzungen von den betroffenen Patienten nicht wahrgenommen werden [68, 77]. Charakteristisch für die chronisch-schmerzhafte Verlaufsform hingegen sind anfallsartige, starke Schmerzen, welche von den Patienten typischerweise als „brennend“ beschrieben werden [76, 78].

Die autonome diabetische Neuropathie kann grundsätzlich jedes autonom innervierte Organ betreffen [76]. Eine kurze Übersicht über die wichtigsten Manifestationen findet sich in Tabelle 3 (mod. nach [76, 79]).

Einteilung der autonomen diabetischen Neuropathie
Kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie - Ruhetachykardie - reduzierte Herzfrequenzvariabilität - orthostatische Hypotonie - Belastungsintoleranz (inadäquater Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck unter Belastung) - perioperative Instabilität mit vermehrten Blutdruck- und Frequenzabfällen - verminderte bzw. fehlende Wahrnehmung von Myokardischämien unter Belastung - stummer bzw. symptomarmer Myokardinfarkt - QTc-Verlängerung - plötzlicher Herztod
Autonome diabetische Neuropathie am Gastrointestinaltrakt - Dysphagie und Refluxerkrankung - diabetische Gastropathie - diabetische Cholezystopathie - diabetische Diarrhö (Enteropathie) und exokrine Pankreasinsuffizienz - diabetische Obstipation (Hypomobilität des Kolons) - diabetische Stuhlinkontinenz
Autonome diabetische Neuropathie am Urogenitaltrakt - diabetische Zystopathie (Blasenentleerungsstörung) - männliche Sexualstörungen (z. B. erektile Dysfunktion, retrograde Ejakulation) - Sexualstörungen der Frau
Autonome diabetische Neuropathie am neuroendokrinen System - hypoglykämieassoziierte autonome Dysfunktion - Reduktion bzw. Fehlen der hormonellen Gegenregulation - gestörte Hypoglykämiewahrnehmung - erhöhte Glukoseschwelle für Hypoglykämiesymptome bei Blutglukoseabfall - verminderte Katecholaminsekretion im Stehen und unter körperlicher Belastung
Autonome diabetische Neuropathie der Sudomotorik und Vasomotorik - Dyshidrose, Anhidrose - gustatorisches Schwitzen
Autonome diabetische Neuropathie am pupillomotorischen System - Miosis - gestörte Pupillenreflexe - verminderte Dunkeladaptation
Autonome diabetische Neuropathie am respiratorischen System - zentrale Fehlregulation der Atmung mit herabgesetztem Atemantrieb gegenüber Hyperkapnie bzw. Hypoxie - Schlafapnoe-Syndrom - Atemstillstand

Tabelle 3: Einteilung der autonomen diabetischen Neuropathie (mod. nach [76, 79])

Im Folgenden werden die diabetische Gastroparese und die erektile Dysfunktion vertiefend besprochen, da diese beiden Formen der autonomen diabetischen Neuropathie in der vorliegenden Arbeit genauer untersucht werden.

2.2.2.1 Diabetische Gastroparese

Die diabetische Gastroparese ist definiert als eine Verzögerung der Magenentleerung nach Ausschluss einer mechanischen Obstruktion [80]. Der Grund dafür liegt in einer gestörten neuromuskulären Aktivität im Magen [81, 82]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

zeigt sich eine kumulative Inzidenz des Krankheitsbildes von 1,0 % über einen Zeitraum von zehn Jahren [83].

Die betroffenen Patienten leiden häufig an einem frühen Sättigungsgefühl, Völlegefühl, Flatulenz, Übelkeit und Erbrechen sowie abdominellen Schmerzen [80, 81]. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für Hypo- sowie Hyperglykämien [81, 84].

2.2.2.2 Erektile Dysfunktion

Der Begriff der erektilen Dysfunktion bezeichnet das persistierende Unvermögen, eine für ein befriedigendes Sexualleben nötige Erektion des Penis zu erlangen und aufrechtzuerhalten [85]. Sie betrifft 3,5-mal häufiger Männer mit Diabetes mellitus verglichen mit Männern ohne Diabetes mellitus [86]. Außerdem tritt sie bei Vorliegen der Stoffwechselerkrankung früher auf [87]. Die Pathophysiologie der erektilen Dysfunktion bei Männern mit Diabetes mellitus ist komplex und unterscheidet sich von jener bei Patienten ohne Diabetes mellitus [88]. Die erektile Dysfunktion ist zudem bei Männern mit Diabetes mellitus meist stärker ausgeprägt und häufiger therapieresistent [89].

2.2.3 Diabetisches Fußsyndrom

Unter dem Begriff des diabetischen Fußsyndroms werden zwei Gruppen von Erkrankungen zusammengefasst: zum einen diabetische Fußulzerationen, zum anderen die diabetisch-neuropathische Osteoarthropathie (DNOAP) [68]. Ihre Gemeinsamkeit liegt darin, dass bei verzögerter oder unzureichender Therapie die Amputation der Extremität droht [90].

Als diabetische Fußulzerationen bezeichnet man Hautdefekte am Fuß von Patienten mit Diabetes mellitus, welche mindestens die Dermis betreffen [91]. Die Lebenszeitprävalenz von diabetischen Fußulzerationen bei Patienten mit Diabetes mellitus liegt bei 19–34 % [92].

Die diabetisch-neuropathische Osteoarthropathie, auch „Charcot-Fuß“ genannt, beschreibt eine akut oder subakut auftretende nichtinfektiöse und nichttumoröse Zerstörung vor allem des knöchernen Fußskeletts und der Sprunggelenke [93]. Die diabetisch-neuropathische Osteoarthropathie ist aufgrund einer verminderten Schmerzwahrnehmung durch eine sensomotorische Neuropathie weitgehend schmerzarm [93]. Als klinisch verdächtig für das Vorliegen einer diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie gelten Rötung, Schwellung, Überwärmung und eventuell Deformität des Fußes [94].

Dem diabetischen Fußsyndrom liegt eine multifaktorielle Genese zugrunde [68, 69]. Als Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms gelten die Dauer der Diabetes-Erkrankung, eine schlechte Stoffwechseleinstellung, das Vorliegen einer diabetischen Neuropathie und peripherer arterieller Durchblutungsstörungen sowie das Lebensalter des Patienten [90].

Mit etwa 50 % der Erkrankungsfälle ist der Hauptteil des diabetischen Fußsyndroms die Folge einer diabetischen Polyneuropathie [94, 95]. Durch die sensorische Neuropathie weisen die Patienten ein vermindertes Schmerzempfinden auf, wodurch die Gefahr besteht, dass ihnen Verletzungen nicht auffallen [68, 94]. Außerdem können die Patienten Verbrühungen und Verbrennungen aufgrund einer gestörten Thermorezeption erleiden [94]. Durch die motorische Neuropathie kann es zu Fußdeformitäten bis hin zum Krankheitsbild der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie kommen [94]. Die autonome Neuropathie ist schließlich der Grund für eine trockene und vulnerable Haut [94].

Etwa 15 % der Erkrankungsfälle des diabetischen Fußsyndroms resultieren aus einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und der hierdurch bestehenden Ischämie [94, 95]. Ein neuroischämisches diabetisches Fußsyndrom liegt bei 35 % der Fälle vor und ist die Folge sowohl einer diabetischen Neuropathie als auch einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [94, 95].

Unter den Amputationen der unteren Extremität werden Major- von Minoramputationen unterschieden [68]. Eine Majoramputation bezeichnet eine Amputation oberhalb und eine Minoramputation eine Amputation unterhalb der Knöchelregion [68]. Die Amputation der unteren Extremität infolge eines diabetischen Fußsyndroms ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden [96, 97].

In ihrer Auswertung von Daten dreier großer deutscher Krankenkassen aus den Jahren 2008–2012, welche rund 40 % der Bevölkerung widerspiegeln, konnten Claessen et al. eine Abnahme der Inzidenz von Amputationen der unteren Extremität in der diabetischen Population in Deutschland feststellen [98]. Bei den Majoramputationen zeigte sich eine Abnahme von 81,2 im Jahr 2008 auf 58,4 im Jahr 2012 und bei den Minoramputationen von 206,1 auf 177,0 pro 100.000 Personenjahre [98]. Im Vergleich zur nicht-diabetischen Population in Deutschland wies die diabetische Population im Jahr 2012 ein relatives Risiko für eine Amputation der unteren Extremität von 8,1 auf [98].

Narres et al. berichteten in ihrem systematischen Review von einer Inzidenz einer Amputation der unteren Extremität von 78–704 pro 100.000 Personenjahre in der diabetischen Population und einem relativen Risiko zwischen 7,4 und 41,3 im Vergleich zur nicht-diabetischen Population [99]. Die große Spannbreite der Werte führten die Autoren auf die Unterschiede im Design der Studien, den statistischen Auswertungsmethoden, den Definitionen der Major- und Minoramputation sowie den Methoden zur Identifikation von Patienten mit Diabetes mellitus zurück [99].

2.2.4 Diabetische Retinopathie

Bei der diabetischen Retinopathie kommt es infolge der im Rahmen des Diabetes mellitus bestehenden Hyperglykämie zu Veränderungen der Netzhautgefäße mit vermehrter Gefäßleckage und Ischämie durch Kapillarokklusionen sowie möglicher Erblindungsfolge [100]. Es werden zwei Formen der diabetischen Retinopathie unterschieden: zum einen die nichtproliferative diabetische Retinopathie und zum anderen die proliferative diabetische Retinopathie [100]. Bei Vorliegen einer diabetischen Retinopathie können folgende Pathologien der Retina auftreten: Mikroaneurysmen, intraretinale Blutungen, perlschnurartige Venen, intraretinale mikrovaskuläre Anomalien, Nervenfaserninfarkte („*Cotton-Wool-Herde*“) und Lipidexsudate („harte Exsudate“) [100]. Die proliferative diabetische Retinopathie ist gekennzeichnet durch das zusätzliche Vorliegen von Neovaskularisationen, welche in den Glaskörper hineinwachsen [100].

Die pathologischen Prozesse können ebenfalls die Makula betreffen und werden dann separat als diabetische Makulopathie beschrieben [101]. Die diabetische Makulopathie unterscheidet das diabetische Makulaödem und die ischämische Makulopathie und kann sowohl bei nichtproliferativer als auch bei proliferativer diabetischer Retinopathie bestehen [101].

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie gelten die Dauer des Diabetes mellitus, der Grad der Hyperglykämie, das Vorliegen und der Grad einer arteriellen Hypertonie, das Vorliegen einer Nephropathie, Phasen hormoneller Umstellung (Pubertät, Schwangerschaft) und das männliche Geschlecht [102]. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 haben außerdem ein höheres relatives Risiko, Netzhautkomplikationen zu entwickeln, als Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [102, 103]. Bei letzteren liegt eine Prävalenz der diabetischen Retinopathie von 9–16 % vor [102]. Von einer diabetischen Makulopathie sind 6 % der Patienten mit Typ-2-Diabetes betroffen [102].

Die Erkrankung kann zunächst asymptomatisch verlaufen [100, 104, 105]. Bemerkt ein Patient mit Diabetes mellitus Sehstörungen, sind die Netzhautdefekte häufig schon fortgeschritten [104]. Symptome, die den Verdacht von Netzhautkomplikationen nahelegen sind nicht korrigierbare Visusverschlechterungen, Leseschwierigkeiten oder Verlust der Lesefähigkeit, Farbsinnstörungen, verschwommenes oder verzerrtes Sehen und „Rußregen“ vor dem Auge [106].

Die diabetische Retinopathie kann aufgrund eines diabetischen Makulaödems oder aufgrund von Folgen der proliferativen Retinopathie wie beispielsweise Glaskörperblutungen oder traktive Netzhautablösungen zur Erblindung führen [100, 101]. Sie gilt als eine der häufigsten Erblindungsursachen von Menschen im arbeitsfähigen Lebensalter [29]. Claessen et al. zeigten eine Abnahme der Inzidenz der Erblindung in der diabetischen Population in Süddeutschland [107]. Während die Inzidenz im Jahr 2008 17,3 pro 100.000 Personenjahre

betrug, lag sie im Jahr 2012 bei 8,9 pro 100.000 Personenjahre. Im Vergleich zur nicht-diabetischen Population wies die diabetische Population ein relatives Risiko für eine Erblindung von 1,70 auf [107].

Darüber hinaus ist bei dem Vorliegen einer diabetischen Retinopathie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und damit die Gesamtsterblichkeit erhöht [108].

2.2.5 Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Patienten mit Diabetes mellitus gelten als Risikopatienten für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [46, 109, 110]. Zu den Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gehäuft auftreten, zählen vor allem die koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, die periphere arterielle Verschlusskrankheit und die Herzinsuffizienz [29].

Ursächlich für die den Erkrankungen zugrundeliegenden atherosklerotischen Veränderungen der Blutgefäße bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sind die chronische Hyperglykämie und Insulinresistenz [111] sowie die häufig im Rahmen eines metabolischen Syndroms bestehenden zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren [29].

2.2.5.1 Koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt

Die koronare Herzkrankheit bezeichnet die Manifestation der Atherosklerose an den Koronararterien [112]. Als mögliche Folge kann eine Minderperfusion des Myokardgewebes auftreten mit dem typischen Symptom der Angina pectoris [112]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann dieser Schmerz allerdings fehlen [113–116].

Man unterscheidet bei der koronaren Herzkrankheit eine chronische Form von einem akuten Ereignis [112]. Das akute Ereignis einer koronaren Herzkrankheit wird als akutes Koronarsyndrom bezeichnet und fasst die instabile Angina pectoris, den akuten Myokardinfarkt und den plötzlichen Herztod zusammen [112].

Eine Auswertung der Daten des Herzinfarktregisters KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) der Jahre 1985–2006 zeigte eine Abnahme der Inzidenz von Myokardinfarkten bei Frauen mit Diabetes mellitus und der nicht-diabetischen Bevölkerung, jedoch eine Zunahme der Inzidenz von Myokardinfarkten um 25 % bei Männern mit Diabetes mellitus [117].

2.2.5.2 Schlaganfall

Die WHO definiert den Schlaganfall als ein sich rasch entwickelnder fokaler oder globaler Ausfall der Gehirnfunktionen mit anschließenden Symptomen, welche 24 Stunden oder länger andauern oder zum Tod des Patienten führen und keine andere Ursache als eine vaskuläre Genese haben [118]. Ischämische Schlaganfälle treten auf bei einer Minderdurchblutung durch Gefäßverschlüsse, während hämorrhagische Schlaganfälle die Folge einer Hirnblutung sind [119].

Die Symptomatik bei einem Schlaganfall tritt plötzlich auf. Sie kann eine vor allem einseitige Kraftminderung des Gesichts, Armes oder Beines sowie Gefühlsstörungen beinhalten [120]. Außerdem treten häufig Sprach- und Sehstörungen, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen und Kopfschmerzen auf [120].

In ihrer Auswertung von Daten einer deutschen gesetzlichen Krankenkasse erhoben Icks et al. eine Inzidenz des Schlaganfalls in den Jahren 2005–2007 von 242 pro 100.000 Personenjahre in der gesamten Population, von 402 pro 100.000 Personenjahre in der diabetischen Population und von 208 pro 100.000 Personenjahre in der nicht-diabetischen Population [62]. Es zeigte sich ein bezüglich Geschlecht und Lebensalter adjustiertes relatives Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls für die diabetische Population im Vergleich zur nicht-diabetischen Population von 1,9 [62]. Eine vergleichbare Studie von Icks. et al. aus dem Jahr 2017 untersuchte die Daten eines regionalen Schlaganfallregisters, welches 115.000 Menschen über den Zeitraum von 1998–2014 verfolgte [61]. Hierbei zeigte sich, dass das relative Risiko für die diabetische Population im Vergleich zur nicht-diabetischen Population für einen Schlaganfall im Allgemeinen, nicht jedoch für einen ischämischen Schlaganfall im Beobachtungszeitraum abnahm [61].

2.3 Gesundheitsökonomische Relevanz des Diabetes mellitus

Die Behandlung des Diabetes mellitus und seiner Folgeerkrankungen belastet weltweit finanziell als direkte Kosten das Gesundheitswesen sowie als indirekte Kosten durch Produktivitätsverlust beispielsweise durch Ausfall am Arbeitsplatz beziehungsweise frühe Verrentung auch die Volkswirtschaft [121].

Nach Schätzungen der IDF verursachte die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus im Alter von 20–79 Jahren im Jahr 2019 weltweit Kosten in Höhe von 760 Milliarden US-Dollar [29]. Bis zum Jahr 2030 wird ein Anstieg der Ausgaben auf 825 Milliarden US-Dollar und bis zum Jahr 2045 auf 845 Milliarden US-Dollar erwartet [29].

Die entstehenden Kosten der Behandlung des Diabetes mellitus waren im internationalen Vergleich sehr unterschiedlich [29]. Während in der Schweiz im Jahr 2019 11.916 US-Dollar

pro Patient ausgegeben wurden, waren es in Bangladesch nur etwa 64 US-Dollar [29].

Bezüglich der höchsten jährlichen Gesundheitsausgaben im Zusammenhang mit Diabetes mellitus steht Deutschland nach Schätzungen der IDF im internationalen Vergleich an Rang 4 [29]. Im Jahr 2019 waren es etwa 43,8 Milliarden US-Dollar [29]. Die diabetesbezogenen Kosten in Deutschland wurden unter anderem mithilfe personenbezogener Abrechnungsdaten der AOK Hessen im Rahmen der KoDiM-Studie, anhand von Selbstangaben der Patienten wie bei der KORA-Studie oder durch aggregierte Krankenkassendaten des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erhoben [122]. Durch die verschiedenen Datenquellen fallen die Ergebnisse unterschiedlich aus [122]. Hochrechnungen der Daten der KoDiM-Studie zeigten für das Jahr 2009 diabetesbezogene Kosten von 21 Milliarden Euro in Deutschland [123]. Dies entsprach circa 11 % der Krankenversicherungsausgaben Deutschlands [122]. Nach den Daten des DIMDI beliefen sich die diabetesbezogenen Kosten in Deutschland 2009/2010 auf 16,1 Milliarden Euro, also auf etwa 10 % der deutschen Gesundheitsausgaben [122, 124]. Sowohl die Ergebnisse der KoDiM- und KORA-Studie als auch die Daten des DIMDI zeigen, dass Patienten mit Diabetes mellitus etwa doppelt so hohe direkte Kosten erzeugen wie Patienten ohne Diabetes mellitus [122–125]. Zwei Drittel aller Kosten entstehen dabei durch diabetische Folgeerkrankungen [122] .

Das Vereinigte Königreich steht nach den Schätzungen der IDF bezüglich der höchsten jährlichen Gesundheitsausgaben im Zusammenhang mit Diabetes mellitus auf Platz 8 [29]. Die Ausgaben beliefen sich für das Jahr 2019 auf ungefähr 14,1 Milliarden US-Dollar [29]. Die direkten Kosten für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die der National Health Service (NHS) des Vereinigten Königreichs tragen musste, beliefen sich 2010/2011 auf 9,8 Milliarden britische Pfund (1 Milliarde britische Pfund für Diabetes mellitus Typ 1 und 8,8 Milliarden britische Pfund für Diabetes mellitus Typ 2) [126]. Dies entsprach ungefähr 10 % der gesamten Gesundheitsausgaben [126]. Die indirekten Kosten, die mit dem Diabetes mellitus in Zusammenhang gebracht wurden, lagen 2010/2011 bei 13,9 Milliarden britischen Pfund (0,9 Milliarden britische Pfund für Diabetes mellitus Typ 1 und 13 Milliarden britische Pfund für Diabetes mellitus Typ 2) [126]. Eine Schätzung der Ausgaben für das Jahr 2035/2036 liegt bei 16,9 Milliarden britischen Pfund für die direkten (1,8 Milliarden britische Pfund für Diabetes mellitus Typ 1 und 15,1 Milliarden britische Pfund für Diabetes mellitus Typ 2) beziehungsweise 22,9 Milliarden britischen Pfund für die indirekten Kosten (2,4 Milliarden britische Pfund für Diabetes mellitus Typ 1 und 20,5 Milliarden britische Pfund für Diabetes mellitus Typ 2) [126].

2.4 Evidence-based Medicine und medizinische Leitlinien

Evidence-based Medicine bezeichnet einen Ansatz, mit dem die beste Entscheidung für die medizinische Versorgung eines individuellen Patienten gefunden wird [127–130]. Der Ansatz beruht auf drei Bestandteilen: die zum Zeitpunkt beste wissenschaftliche externe Evidenz, die klinische Expertise des behandelnden Arztes und die Wünsche und Präferenzen des Patienten [127, 130].

Die Umsetzung der *Evidence-based Medicine* erfolgt in einem mehrstufigen Prozess [128, 130]. Zunächst wird eine Fragestellung aus einem klinischen Fall formuliert, zu der eine systematische Recherche nach geeigneter Literatur durchgeführt wird [128, 130]. Letztere wird hinsichtlich ihrer methodischen Validität, klinischen Relevanz und Anwendbarkeit bewertet [128, 130]. Die Ergebnisse der bestverfügbaren Evidenz werden unter Einbeziehung der klinischen Erfahrung des Behandlers sowie der Wünsche und Präferenzen des Patienten angewandt [130]. Im Anschluss sollte die Leistung kritisch evaluiert werden [128, 130].

Im klinischen Alltag erscheint das zuvor beschriebene Vorgehen aufgrund der Vielzahl an täglich neu erscheinenden Publikationen bei gleichzeitig bestehendem Zeitmangel jedoch kaum möglich [3, 33]. Leitlinien sollen daher die Umsetzung der *Evidence-based Medicine* erleichtern [3, 131]. Ihre Definition ist folgende:

„Klinische Leitlinien sind Handlungsempfehlungen beinhaltende Aussagen mit dem Ziel der Optimierung der Patientenversorgung auf dem Boden einer systematischen Recherche der Evidenz und einer Bewertung der Vorteile und Gefahren alternativer Behandlungsoptionen.“ [3]

Häufig bieten Leitlinien ihren Anwendern eine Darstellung der Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche in Form so genannter Evidenztabelle [1, 28, 132]. Es erfolgt eine Graduierung der Evidenz anhand der identifizierten Stärken und Schwächen [1, 27, 28, 132]. Dazu stehen unter anderem mehrere Klassifikationssysteme zur Auswahl [1]. Bei evidenz- und konsensbasierten Leitlinien folgt nach der Evidenzbewertung die Verabschiedung von Handlungsempfehlungen durch ein Leitliniengremium [1, 27, 28, 132]. Anschließend kann ebenfalls eine Graduierung der verabschiedeten Handlungsempfehlungen unter Berücksichtigung der Evidenz, der Erfahrungen der Experten des Leitliniengremiums und den Wünschen und Ansichten der Patienten vorgenommen werden [1, 27, 28].

Dem Ziel einer patientenorientierten Versorgung entsprechend, beteiligen viele Programme betroffene Patienten und ihre Vertreter aktiv am Entwicklungsprozess von Leitlinien [1, 3, 27, 28, 133, 134]. Diese können durch das Einbringen ihrer persönlichen Erfahrungen und Erlebnisse sowie in der Regel geringer Interessenkonflikte die Relevanz und Akzeptanz von Leitlinien erhöhen [134, 135]. Häufig werden Leitlinien auch in einem die medizinische Fachsprache vermeidenden Format für Patienten und die Öffentlichkeit herausgegeben [27, 134, 136]. Durch sie erhalten die Patienten Informationen, die das Selbstmanagement

verbessern und eine partizipative Entscheidungsfindung mit den Behandlern fördern können [28, 136]. Nicht zuletzt soll durch die Patientenbeteiligung im Entwicklungsprozess die praktische Anwendung von Leitlinien begünstigt werden [134, 136, 137].

Der Nutzen der *Evidence-based Medicine* und der Entwicklung medizinischer Leitlinien ist jedoch nicht unumstritten [127, 129, 131, 138, 139]. Als Befürchtung wird von den Kritikern unter anderem die Entwicklung einer „Kochbuchmedizin“ [127, 131, 138, 139] genannt. Die Empfehlungen von Leitlinien sind jedoch nicht als „one-fits-all approach“ [3] zu verstehen und stellen keine rechtlich verbindlichen Vorschriften dar [140–142]. So können oder müssen sogar – nach kritischer Prüfung der Anwendbarkeit der Leitlinienempfehlungen bezüglich der individuellen Patientensituation – gegebenenfalls abweichende Maßnahmen gewählt werden [140].

2.4.1 Leitliniensystem in Deutschland

In Deutschland erfolgt die Entwicklung von Leitlinien vor allem durch die medizinischen Fachgesellschaften und wird durch die AWMF koordiniert und geregelt [143]. Im Gegensatz zu vielen anderen Staaten wird damit in Deutschland in der Leitlinienentwicklung ein „Bottom-up“-Ansatz und kein „Top-down“-Ansatz verfolgt [127, 143]. Denn der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen erklärte in einem Sondergutachten aus dem Jahr 1995: „Qualitätssicherung wird nur mit und nicht gegen die Ärzte umzusetzen sein“ [144].

Die AWMF wurde im Jahr 1962 durch sechzehn medizinische Fachgesellschaften als gemeinnütziger Verein gegründet [143]. Ziel der Gründung war damals, eine Facharztprüfung einzuführen und die fachärztliche Weiterbildung zu regeln [143]. Die Mitgliedschaften und Aufgabenbereiche der AWMF haben sich im Verlauf der Zeit jedoch ständig erweitert und umfassen seit dem Jahr 1995 auf Anregung des Sachverständigenrats auch die Entwicklung nationaler Leitlinien [143]. Mittlerweile (Stichtag: 31.12.2019) besitzt die AWMF 179 Mitgliedsgesellschaften und drei Gesellschaften sind mit der AWMF assoziiert [145]. Die Finanzierung der AWMF erfolgt hauptsächlich durch deren Mitgliedsbeiträge [146].

Bei der überwiegenden Zahl der deutschen Leitlinien, welche in dieser Dissertation untersucht werden, handelt es sich um „Nationale VersorgungsLeitlinien“. Diese werden in einem separaten Leitlinienprogramm entwickelt, in dem die AWMF kooperierender Partner ist und welche ebenfalls im Register der AWMF veröffentlicht werden [27]. Als Herausgeber der Nationalen VersorgungsLeitlinien fungieren die Bundesärztekammer (BÄK), die AWMF und die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) [147]. Mit der Organisation des Programms wurde das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) beauftragt [147]. Das Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien wurde im Jahr 2002 initiiert und umfasst

Leitlinien zu Erkrankungen mit hoher Prävalenz, welche von verschiedenen Fachdisziplinen betreut werden und die verschiedenen Versorgungsbereiche (ambulant, stationär, rehabilitativ) betreffen [147]. Die behandelten Erkrankungen sind: Diabetes mellitus Typ 2, Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), chronische Herzinsuffizienz, chronische koronare Herzkrankheit, Kreuzschmerz und Depression [148]. Ziel der Nationalen VersorgungsLeitlinien ist unter anderem die Koordination der Versorgung durch die Darstellung klarer Behandlungsabläufe und die Definition von Nahtstellen zwischen den Fachdisziplinen und Versorgungsbereichen [147]. Die Inhalte der Nationalen VersorgungsLeitlinien bilden die Grundlage für die Gestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen beziehungsweise Disease-Management-Programmen (DMP) und der integrierten Versorgung [27, 149], auf die in Kapitel 2.6.1 näher eingegangen wird.

2.4.2 Leitliniensystem im Vereinigten Königreich

Das Vereinigte Königreich besitzt im Gegensatz zu Deutschland ein zentraler ausgerichtetes Leitlinienprogramm. Die Verantwortung zur Erstellung von Leitlinien liegt dort beim National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [150]. Dieses wurde im Jahr 1999 zunächst als „National Institute for Clinical Excellence“ mit dem Ziel gegründet, die Varianz in den Zugangsmöglichkeiten und der Qualität medizinischer Versorgung im Vereinigten Königreich zu minimieren [150]. Seit dem Jahr 2001 veröffentlicht das NICE medizinische Leitlinien [150]. Im April 2013 wurde das NICE zu einer regierungsunabhängigen öffentlich-rechtlichen Körperschaft ernannt, womit es unabhängig vom Staat wurde, aber rechenschaftspflichtig gegenüber dem Gesundheitsministerium [150]. Ab diesem Zeitpunkt übernahm das NICE die Verantwortung zur Erstellung von nationalen Leitlinien und wurde zum „National Institute for Health and Care Excellence“ umbenannt [150]. Finanziert wird das NICE durch öffentliche Gelder [151, 152]. Die medizinischen Leitlinien des NICE gelten primär für England [28]. Ob sie auch in den anderen Landesteilen des Vereinigten Königreichs anzuwenden sind, entscheidet die jeweilige Regierung [28].

Themenvorschläge für neue Leitlinien können von verschiedenen Seiten artikuliert werden, so z. B. von medizinischen Experten, Patienten, Pflegekräften, der Öffentlichkeit oder dem Gesundheitsministerium [150]. Sie werden gesammelt und durch nationale Gremien priorisiert [150]. Welche Themenvorschläge realisiert werden, entscheiden letztlich je nach Thema die Ministerien (*Department of Health and Social Care* und *Department for Education*) oder NHS England [153].

2.5 Gesundheitssysteme

Deutschland und das Vereinigte Königreich zeichnen sich durch verschiedene Gesundheitssysteme aus [26], auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

In Deutschland hat sich nach dessen Einführung durch Otto von Bismarck im Jahr 1883 ein Sozialversicherungssystem etabliert, in dem durch die Mitgliedschaft in einer Krankenkasse und Beitragszahlung aus dem Bruttolohneinkommen Ansprüche auf Leistungen im Krankheitsfall bestehen [26]. Der Staat hat im deutschen Gesundheitssystem die Aufgabe, die rechtlichen Rahmenbedingungen zu schaffen [26]. Das System steuert sich selbstverwaltend durch die Krankenkassen und Leistungserbringer [26].

Im Vereinigten Königreich wurde im Jahr 1946 auf Grundlage eines Berichts des britischen Ökonom und Politikers William Beveridge der National Health Service als öffentlicher Gesundheitsdienst aufgebaut [26]. In diesem ist die gesamte Bevölkerung im Krankheitsfall abgesichert und seine Finanzierung erfolgt hauptsächlich durch Steuereinnahmen [26]. Verwaltet wird der National Health Service durch den Staat [26].

Die nachfolgende Tabelle 4 (modifiziert nach [26]) fasst die Unterschiede der beiden Gesundheitssysteme zusammen.

Gegenüberstellung der Gesundheitssysteme Deutschlands und des Vereinigten Königreichs		
Staat	Deutschland	Vereinigtes Königreich
Strukturprinzip	Bismarck-Modell	Beveridge-Modell
Grundprinzip	Sozialversicherungsprinzip	Versorgungsprinzip
Verwaltung	Selbstverwaltung	Staat
Finanzierung	Versicherungsbeiträge aus dem Bruttolohneinkommen	Steuern
Leistungserbringung	Öffentlich/freigemeinnützig/ privatwirtschaftlich	Öffentlich
Abgesicherter Personenkreis	Personen mit bestehendem Versicherungsschutz	Gesamte Bevölkerung

Tabelle 4: Gegenüberstellung der Gesundheitssysteme Deutschlands und des Vereinigten Königreichs (mod. nach [26])

2.5.1 Gesundheitssystem in Deutschland

In Deutschland bestehen zwei verschiedene Arten der Krankenversicherung nebeneinander: die gesetzliche Krankenversicherung und die private Krankenversicherung [26].

Seit dem Jahr 2008 besteht eine gesetzliche Krankenversicherungspflicht [26]. Die mehr als 83 Millionen Einwohner (Stichtag: 31.12.2019) [154] können eine der 109 gesetzlichen Krankenkassen (Stichtag: 1.1.2019) [155] frei wählen. Die gesetzliche Krankenkasse wird durch Beiträge aus dem Bruttolohneinkommen beziehungsweise der Rente finanziert [26]. Außerdem fallen Zuzahlungen bei stationären Behandlungen sowie Arznei-, Heil- und

Hilfsmitteln an [26]. Nicht erwerbstätige Ehepartner und Kinder sind in der gesetzlichen Krankenversicherung beitragsfrei mitversichert [26].

Die sogenannte Versicherungspflichtgrenze liegt 2019 bei 60.750 Euro pro Jahr [156]. Übersteigt das Einkommen Angestellter diese Versicherungspflichtgrenze für einen Zeitraum von mehr als einem Jahr, dürfen sie entscheiden, ob sie weiterhin in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert sein wollen oder in die private Krankenversicherung wechseln wollen [26]. In dieser substitutiven privaten Krankenversicherung sind etwa 11 % der Versicherten in Deutschland abgesichert [157]. Die Beiträge der privaten Krankenversicherung sind neben dem versicherten Leistungsumfang abhängig vom Lebensalter, Geschlecht und Gesundheitsrisiko des Versicherten bei Vertragsschluss [26]. Etwa die Hälfte der Privatversicherten sind Beamte, die im Regelfall die Versicherungsbeiträge als Beihilfe aus Staatsmitteln erhalten [26]. Anders als bei der gesetzlichen Krankenversicherung sind Familienmitglieder nicht beitragsfrei mitversichert [26].

Die ambulante medizinische Versorgung übernehmen in Deutschland vorwiegend selbstständige, niedergelassene Haus- und Fachärzte. Die Krankenhäuser werden kommunal, freigemeinnützig oder privatgewerblich geführt [26].

In Deutschland fielen im Jahr 2017 pro Kopf Kosten von 4.300 Euro für Gesundheitsausgaben an [158]. Dies entsprach einem Anteil von 11,2 % am Bruttoinlandsprodukt [158]. Die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) schätzt, dass im Jahr 2017 in Deutschland auf 1.000 Einwohner 4,3 praktizierende Mediziner und 12,0 Krankenpflegekräfte kamen [158]. Außerdem wies Deutschland mit 8,0 Krankenhausbetten pro 1.000 Einwohner die höchste Anzahl an Krankenhausbetten im europäischen Vergleich im Jahr 2017 auf [158].

2.5.2 Gesundheitssystem im Vereinigten Königreich

Die Gesundheitsversorgung der rund 66,4 Millionen Einwohner [159] des Vereinigten Königreichs erfolgt durch den National Health Service, welcher in den Landesteilen England, Wales, Schottland und Nordirland separat verwaltet wird [26]. Der öffentliche Gesundheitsdienst wird hauptsächlich durch Steuereinnahmen des Zentralstaates finanziert, zu einem kleineren Teil auch aus Sozialversicherungsbeiträgen [26]. Außerdem werden Zuzahlungen bei verschreibungspflichtigen Medikamenten und Behandlungen beim Zahnarzt erhoben [26]. Im Jahr 2017 wurden nach Schätzungen der OECD 9,6 % des Bruttoinlandsprodukts für Gesundheitsausgaben verwendet [160]. Pro Kopf entsprach dies Ausgaben von 2.900 Euro [160].

In England erfolgt die Planung, Auftragsvergabe und Finanzverwaltung der ambulanten und stationären Krankenversorgung – in der Gesamtheit als „*commissioning*“ bezeichnet – durch die lokalen *Clinical Commissioning Groups* (CCGs), NHS England und die lokalen Behörden [161]. Die CCGs stellen dabei einen Zusammenschluss der hausärztlichen Praxen vor Ort dar [161].

Die ambulante hausärztliche Versorgung sichern Allgemeinmediziner, die „*general practitioner*“ [26]. Die fachärztliche Versorgung erfolgt ausschließlich in den Krankenhäusern und erst nach Überweisung durch den Hausarzt, der dadurch die Funktion des *gatekeepers* besitzt [26]. Bei den Krankenhäusern handelt es sich zum Großteil um öffentliche Einrichtungen in der Rechtsform von Stiftungen [26].

Der National Health Service wird dafür kritisiert, dass Patienten häufig lange auf ihre Behandlungen warten müssen [26, 160] und eine Rationierung mithilfe von Wartelisten erfolgt, die regional sehr unterschiedlich ausfallen können [26]. Dieser regionale Unterschied im Zugang zu medizinischer Versorgung spiegelt die Bezeichnung dieses Phänomens als „*postcode lottery*“ wider [162–165]. Nach Schätzungen der OECD wies das Vereinigte Königreich im Jahr 2017 2,8 praktizierende Mediziner und 7,8 Krankenpflegekräfte pro 1.000 Einwohner auf [160]. Im Jahr 2016 gab es 2,5 Krankenhausbetten pro 1.000 Einwohner [160].

Eine zusätzliche private Krankenversicherung bietet im Vereinigten Königreich häufig einen schnelleren Zugang zu der medizinischen Behandlung und mehr Auswahl zwischen den Leistungserbringern [26]. Insgesamt sind circa 11 % der Bevölkerung Mitglied in einer privaten Krankenversicherung [26, 157].

2.6 Strategien zur Versorgung chronischer Erkrankungen

Die Versorgung der chronischen Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus Typ 2 ist komplex. Aufgrund der möglichen diabetischen Folgeerkrankungen und akuten Komplikationen bedarf es einer funktionierenden Zusammenarbeit sowohl der verschiedenen medizinischen Fachdisziplinen als auch des ambulanten, stationären und rehabilitativen Sektors [42]. In den meisten Gesundheitssystemen zeigte sich allerdings eine Fragmentation der Versorgungsbereiche und daraus resultierend häufig eine Fehlversorgung [166–170]. Dies war der Grund für die Einführung neuer Versorgungsstrukturen in vielen Gesundheitssystemen, zu denen auch das deutsche und englische Gesundheitssystem gehören [166–170].

2.6.1 Weiterentwicklung der Versorgungsstrukturen in Deutschland

Mit dem Ziel einer verbesserten Versorgung chronischer Krankheiten wurden in Deutschland als neue Versorgungsformen unter anderem strukturierte Behandlungsprogramme

beziehungsweise sogenannte Disease-Management-Programme (DMPs), die integrierte Versorgung und die hausarztzentrierte Versorgung eingeführt [170]. Zur Implementierung der neuen Versorgungsstrukturen wurden verschiedene finanzielle Anreize eingesetzt [170].

Bei den DMPs handelt es sich um strukturierte Behandlungsprogramme zur evidenzbasierten ambulanten Versorgung von hoch prävalenten chronischen Erkrankungen [171]. Das Konzept der DMPs stammt ursprünglich aus den Vereinigten Staaten von Amerika und wurde in Deutschland im Jahr 2002 zunächst für die Erkrankungen Diabetes mellitus Typ 2 und Brustkrebs eingeführt [172]. In den nächsten Jahren folgte die Entwicklung von DMPs zu weiteren chronischen Erkrankungen [172]. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) erlässt anhand von Leitlinien bundesweit geltende Anforderungen an die DMPs, für deren Umsetzung die gesetzlichen Krankenkassen in der Regel mit den Kassenärztlichen Vereinigungen auf regionaler Ebene Verträge abschließen [172, 173]. Erfüllt ein DMP die Anforderungen des Gemeinsamen Bundesausschusses wird es vom Bundesversicherungsamt zugelassen [172]. Für die Versorgung des Diabetes mellitus Typ 2 gibt es nach Angabe des Bundesversicherungsamtes derzeit 1.587 DMPs, in die etwa 4,3 Millionen Patienten eingeschrieben sind (Stichtag: 30. Juni 2019) [174]. Die Teilnahme an einem strukturierten Behandlungsprogramm ist dabei für Patienten sowie Ärzte freiwillig [170]. Der primär behandelnde Arzt, welcher in der Regel der Hausarzt ist, behandelt in einem DMP die Patienten evidenzbasiert und koordiniert die Versorgung durch andere Fachrichtungen gemäß genau definierter Schnittstellen [170]. Der Patient wird in einem DMP durch Schulungen, Präventionsangebote und therapeutische Zielwerte, die gemeinsam mit dem Arzt vereinbart werden, aktiv in die Behandlung einbezogen [170]. Qualitätssicherung durch intensive Dokumentation und Datenauswertung unter anderem anhand von Messgrößen, so genannten Qualitätsindikatoren, ist ein weiterer Bestandteil der strukturierten Behandlungsprogramme [171, 172].

Das Konzept der integrierten Versorgung zielt auf eine verbesserte Zusammenarbeit der verschiedenen Versorgungssektoren ab [170]. So wird es den gesetzlichen Krankenkassen gestattet, selektive Verträge direkt mit den Leistungserbringern abzuschließen [175]. Integrierte Versorgungsverträge werden auch im Rahmen der DMPs ausgehandelt [172, 175].

Im Jahr 2004 wurde die hausarztzentrierte Versorgung in Deutschland eingeführt [170]. Es handelt sich hierbei um ein Versorgungsmodell, in dem Patienten sich freiwillig dazu bereit erklären, ihren Hausarzt in allen Gesundheitsfragen primär zu konsultieren [170]. Dieser übernimmt die Funktion eines *gatekeepers*, der die Patienten – falls notwendig – an die entsprechenden Fachärzte überweist [170]. Eine Ausnahme davon stellt der Zugang zu Augenärzten und Gynäkologen dar [170]. Ziel der hausarztzentrierten Versorgung sind

verbesserte Versorgungsabläufe der hausärztlichen Betreuung und fachärztlichen Konsultation und eine Stärkung der Rolle des Hausarztes [170].

2.6.2 Weiterentwicklung der Versorgungsstrukturen im Vereinigten Königreich

Die medizinische Versorgung wird in den Landesteilen des Vereinigten Königreichs separat organisiert [26]. Da die NICE-Leitlinien zunächst für die Anwendung in England erstellt werden, wird das folgende Kapitel die Weiterentwicklung der Versorgungsstrukturen in England behandeln.

In England wird derzeit eine integrierte Versorgung eingeführt [176]. Eine Reihe von Strategien sowie Pilotprojekte dienen der Implementierung der integrierten Versorgung; sie ist allerdings noch nicht abgeschlossen [177, 178].

Zunächst wurde in den Jahren 2001/2002 ein *National Service Framework* (NSF) zum Diabetes mellitus veröffentlicht [179, 180]. Dabei handelte es sich um einen 10-Jahres-Plan, in dem die Standards der Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus aufgestellt wurden, Anforderungen an die Strukturen der Versorgung genannt wurden sowie die Notwendigkeit des Aufbaus nationaler Programme, wie beispielsweise eines Screenings der diabetischen Retinopathie, aufgezeigt wurde [179, 180].

Durch NHS England wurde im Jahr 2014 der „*Five Year Forward View*“ veröffentlicht, welcher die Entwicklung neuer Versorgungsstrukturen vorsah [168]. In den 44 *sustainability and transformation plan areas*, in die England im Jahr 2016 aufgeteilt wurde, sollte zunächst jeweils ein Plan zur Umstrukturierung der lokalen Gesundheitsversorgung hin zu mehr Integration der verschiedenen Ebenen und Sektoren des Gesundheitssystems sowie zur monetären Ressourcenoptimierung aufgestellt werden [177]. Nach der Umsetzung der Pläne wurde von sogenannten „*sustainability and transformation partnerships*“ (STPs) gesprochen [177]. Ein Teil der STPs hat sich bereits zur fortgeschrittenen Versorgungsstruktur der *integrated care systems* (ICSs) weiterentwickelt, während andere sich noch im Weiterentwicklungsprozess befinden [177]. Geplant ist die flächendeckende Umsetzung der ICSs in ganz England bis April 2021 [178].

Eine weitere Methode, die zu einer Verbesserung der Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus führen soll und im Jahr 2004 eingeführt wurde, ist das *Quality and Outcomes Framework* (QOF) [181]. Es handelt sich hierbei um ein „*pay-for-performance*“-System, bei dem sich eine zusätzliche qualitätsadaptierte Vergütung der Hausärzte nach der erreichten Punktzahl anhand von Qualitätsindikatoren richtet [182]. Diese Qualitätsindikatoren basieren auf den Empfehlungen der NICE-Leitlinien [182]. Der Diabetes mellitus ist eine der im QOF enthaltenen Erkrankungen [182]. Die Teilnahme der Hausärzte am QOF ist freiwillig [182]. Seit der Einführung des QOF veröffentlicht der sogenannte NHS Digital jährlich die

erhobenen Daten, wodurch eine direkte Vergleichbarkeit der teilnehmenden Praxen geschaffen wird [183].

2.7 Vergleich von Leitlinien – Stand der Forschung

In den Datenbanken sind zahlreiche Publikationen (beispielsweise [4–25]) zu finden, die Leitlinien unterschiedlicher Herausgeber miteinander vergleichen. Um eine übersichtliche Darstellung zu gewährleisten, werden zunächst ausgewählte Vergleiche von medizinischen Leitlinien im Allgemeinen und anschließend Vergleiche von Leitlinien speziell zum Diabetes mellitus Typ 2 vorgestellt.

2.7.1 Forschung zu Leitlinien im Allgemeinen

Leitlinien sollen ihre Anwender durch die Bereitstellung von Handlungsempfehlungen in der Umsetzung einer *Evidence-based Medicine* unterstützen [3, 131]. Es ist allerdings zu beobachten, dass häufig mehrere Leitlinien zu denselben Erkrankungen zur Verfügung stehen. Vergleichende Untersuchungen dieser Leitlinien haben ergeben, dass mitunter deutliche Unterschiede im Fokus, dem methodischen Aufbau, der Qualität und/oder den Handlungsempfehlungen bestehen. Dies kann zu Unsicherheiten und Misstrauen im Umgang mit Leitlinien führen.

Mögliche Gründe für Unterschiede in den Handlungsempfehlungen sind vielfältig: Mangel an eindeutiger Evidenz zu einer behandelten Fragestellung, unterschiedliche Auslegung und Bewertung der Evidenz durch verschiedene Leitliniengremien oder Nutzung unterschiedlicher Evidenz. Letztere Phänomene können aus der Verwendung unterschiedlicher Studieneinschlusskriterien sowie verschiedener Instrumente zur Evidenzbewertung resultieren [4, 5]. Außerdem können bei fehlender Aktualisierung von Leitlinien neueste Forschungsergebnisse nicht berücksichtigt werden [5, 21]. Es ist zudem naheliegend, dass die Zusammensetzung und der Kontext des Leitliniengremiums Einfluss auf Fokus und Inhalte von Leitlinien nehmen kann.

Auffällig ist, dass trotz der Verfügbarkeit internationaler Leitlinien häufig zusätzlich nationale Leitlinien zu einem Krankheitsbild erstellt werden. Ursächlich dafür können unter anderem nationale Besonderheiten der Gesundheitssysteme sein. Als Beispiel kann der Vergleich von Leitlinien zu Essstörungen von Hilbert et al. [22] dienen. In der deutschen Leitlinie findet sich aufgrund der Anerkennung der psychodynamischen Therapie und der Kostenübernahme durch die Krankenkassen in Deutschland eine nicht evidenzbasierte Empfehlung für diese Form der Psychotherapie [22]. Außerdem können Unterschiede bei Arzneimittelzulassungen die Erstellung entsprechend verschiedener nationaler Leitlinienempfehlungen zur Folge haben. Aus diesem Grund konnte beispielsweise eine europäische Leitlinie zur Therapie von

Tumorschmerzen nicht ohne Weiteres für den deutschen Versorgungsalltag übernommen werden [23]. Empfehlungen für Pharmaka, die in Deutschland nicht zugelassen sind, wurden in der deutschen Leitlinie entfernt und eine Empfehlung für das in Deutschland häufig verwendete Analgetikum Metamizol ergänzt [23].

Eine weitere Begründung für die Erstellung nationaler Leitlinien können zudem Besonderheiten der Zielpopulation sein. So führen Bauer et al. die gefundenen Unterschiede ihres Leitlinienvergleichs zur begleitenden Behandlung bei fortgeschrittenem Magenkarzinom darauf zurück, dass neben einer unterschiedlichen Auslegung derselben zugrundeliegenden Evidenz durch die Leitliniengremien die Therapie international nicht vergleichbar sei [24]. Die Prävalenz distaler Magenkarzinome sei in Japan besonders hoch und eine D2-Gastrektomie werde dort aufgrund der anatomischen Besonderheiten der Zielpopulation sowie der großen Verfügbarkeit von erfahrenen Chirurgen in diesem operativen Verfahren infolge der vergleichsweise hohen Operationszahlen häufiger durchgeführt [24].

Ausschlaggebend für die Entwicklung nationaler Leitlinien können auch kulturelle Faktoren sowie weltanschauliche Wertungen sein. Dies zeigt beispielsweise die Publikation von Hentschel et al. [25], die die Unterschiede in den Empfehlungen der deutschen, österreichischen und Schweizer Leitlinien zur Behandlung Frühgeborener an der Grenze der Lebensfähigkeit analysiert. Ausgehend von einer ursprünglich gemeinsamen Leitlinie wurde eine nationale Leitlinie für jeden der drei Staaten entwickelt [25].

Neben der inhaltlichen Übereinstimmung vergleichen viele Publikationen verschiedene Leitlinien bezüglich ihrer methodischen Qualität. Um die Entwicklung qualitativ hochwertiger Leitlinien zu fördern, wurden methodische Grundgerüste, wie beispielsweise das AGREE-II-Instrument entwickelt [132]. „AGREE“ steht hierbei für „*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*“ [132]. Zur weiteren Erläuterung des AGREE-II-Instrumentes siehe Kapitel 4.2.

2.7.2 Forschung zu Leitlinien speziell zum Diabetes mellitus Typ 2

Auch im Bereich des Diabetes mellitus Typ 2 wurden in den vergangenen Jahren mehrere Arbeiten veröffentlicht, welche sich mit einem Vergleich von Leitlinien beschäftigen. Im Jahr 2002 publizierten Burgers et al. einen Vergleich von fünfzehn Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 aus dreizehn Staaten [6]. Eine deutsche Leitlinie war nicht Teil der Untersuchung. Ziel der Arbeit war die Überprüfung, ob inhaltliche Unterschiede in den Handlungsempfehlungen der Leitlinien auf den Gebrauch unterschiedlicher Evidenz zurückgeführt werden können [6]. Die Kollegen konnten eine große Übereinstimmung in den Handlungsempfehlungen der Leitlinien feststellen, jedoch zeigten sich Unterschiede in der zugrundeliegenden Evidenz [6]. Nur 18 % der Studien wurden in einer weiteren Leitlinie

genannt und lediglich 1 % der Studien wurde in sechs oder mehr Leitlinien zitiert [6]. Fast alle nationalen Leitlinien hatten signifikant häufiger Studien aus dem eigenen Land zitiert, ansonsten waren mit 40 % US-amerikanische Studien unter den Zitaten führend [6]. Burgers et al. sahen den großen Einfluss von Fachverbänden wie der American Diabetes Association (ADA) als mögliche Begründung für die große Übereinstimmung der Handlungsempfehlungen trotz des Gebrauchs unterschiedlicher Evidenz durch die nationalen Leitliniengremien [6].

Stone et al. veröffentlichten im Jahr 2009 einen Vergleich von nationalen Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 aus acht europäischen Staaten, darunter auch Deutschland [7]. Es erfolgte eine Bewertung der methodischen Qualität der Leitlinien mithilfe des AGREE-II-Instrumentes und ein inhaltlicher Vergleich der Leitlinienempfehlungen bezüglich wichtiger Prozess- und Ergebnisindikatoren [7]. Während letztere weitgehend ähnlich waren, stellten die Kollegen Unterschiede in der Qualität der Leitlinien fest [7]. Stone et al. vermerkten außerdem, dass einige der Leitlinien seit Jahren nicht mehr aktualisiert worden waren [7].

Gegenstand der Untersuchung bei Burgers et al. sowie bei Stone et al. waren Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2; diabetische Folgeerkrankungen wurden nicht adressiert. Zwar finden sich Arbeiten, die Leitlinien zu einzelnen diabetischen Folgeerkrankungen vergleichen [8, 15, 16, 19] sowie eine Publikation, die die Handlungsempfehlungen der Diabetes-Leitlinien der ADA, der Veterans Health Administration und der American Association of Clinical Endocrinologists einander gegenüberstellt und dabei auch auf diabetische Folgeerkrankungen eingeht [20]; ein aktueller Vergleich von nationalen Leitlinien aus verschiedenen Staaten sowohl zum Diabetes mellitus Typ 2, als auch zu seinen möglichen diabetesspezifischen Folgeerkrankungen, fehlt allerdings.

3 Ziel der Arbeit

Die vorangegangenen Ausführungen verdeutlichen die Komplexität des Diabetes mellitus Typ 2 mit seinen Auswirkungen auf die verschiedenen Organsysteme und die dadurch notwendige Zusammenarbeit der verschiedenen medizinischen Fachdisziplinen und Gesundheitssektoren [42]. Die Kosten im Rahmen der Behandlung dieser hoch prävalenten Stoffwechselerkrankung führen zu einer finanziellen Belastung der Gesundheitssysteme [29].

Medizinische Leitlinien als Instrumente der *Evidence-based Medicine* werden entwickelt, um die Qualität der medizinischen Versorgung zu verbessern und um die begrenzten Ressourcen im Gesundheitswesen adäquat zu nutzen [3]. Trotz vermehrter internationaler Zusammenarbeit in der Leitlinienentwicklung bei derselben verfügbaren Evidenz werden weiterhin nationale Leitlinien erarbeitet. In dem Kapitel 2.7 wurde aufgezeigt, dass Arbeiten, welche verschiedene nationale beziehungsweise internationale Leitlinien zu ausgewählten Erkrankungen vergleichen, inhaltliche Unterschiede in den Leitlinien feststellen konnten. Eine aktuelle und umfassende synoptische Gegenüberstellung verschiedener nationaler Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 sowie seiner möglichen spezifischen Folgeerkrankungen fehlt jedoch.

Aus diesem Grund erfolgt in der vorliegenden Arbeit ein Vergleich der zuletzt veröffentlichten Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 und den diabetesspezifischen Folgeerkrankungen Nephropathie, Neuropathie, Fußsyndrom und Retinopathie aus Deutschland und dem Vereinigten Königreich. Die Leitlinien wurden dem Register der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), das die Nationalen VersorgungsLeitlinien (NVL) einschließt, und dem Register des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) entnommen. Diese Auswahl erfolgte, da Deutschland und das Vereinigte Königreich durch unterschiedliche Gesundheitssysteme charakterisiert sind [26]. Zudem verfügen die Register der AWMF und des NICE über evidenz- und konsensbasierte Leitlinien, die jeweils im Rahmen eines strukturierten und einheitlichen Entwicklungsprozesses mit interdisziplinär zusammengesetzten Leitliniengremien erstellt werden [1, 27, 28].

Die Ziele der vorliegenden Arbeit werden wie folgt definiert:

- Darstellung der Verfügbarkeit von Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 und zu den ausgewählten Folgeerkrankungen diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetisches Fußsyndrom und diabetische Retinopathie in den Registern der AWMF aus Deutschland und des NICE aus dem Vereinigten Königreich.
- Vergleichende Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der nationalen Leitlinien und Analyse, ob trotz international akzeptierter Anforderungen an qualitativ hochwertig entwickelte Leitlinien, wie dem AGREE-II-Instrument,

Unterschiede in den Entwicklungs- und Evaluationsprozessen der Leitlinien in den Registern der AWMF und des NICE festzustellen sind.

- Überprüfung der inhaltlichen Übereinstimmung der nationalen Leitlinien hinsichtlich der klinischen Aspekte der Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetesspezifischen Folgeerkrankungen.
- Untersuchung der nationalen Leitlinien daraufhin, ob staatspezifische Besonderheiten der Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetesspezifischen Folgeerkrankungen erkennbar sind.

4 Material und Methoden

In der vorliegenden Arbeit (Stand bis 31.12.2019) wurden die nationalen Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 und dessen möglichen Folgeerkrankungen diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetisches Fußsyndrom und diabetische Retinopathie aus Deutschland und dem Vereinigten Königreich (Stand bis 31.12.2019) anhand von im Voraus definierten Parametern strukturiert verglichen. Die beiden Staaten wurden ausgewählt, da diese über nationale Leitlinienprogramme verfügen, sich ihre Gesundheitssysteme jedoch deutlich unterscheiden.

4.1 Auswahl der Leitlinien

Für den Vergleich wurden die Register der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) aus Deutschland und des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) aus dem Vereinigten Königreich nach geeigneten Leitlinien durchsucht.

Die deutschen Leitlinien umfassen hierbei jene, die von den medizinischen Fachgesellschaften, welche Mitglieder der AWMF sind, erstellt wurden. Außerdem schließen sie die Leitlinien des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) ein. Bei der Erstellung letzterer ist die AWMF beteiligt und veröffentlicht sie in ihrem Register; die operative Durchführung und Koordination wird jedoch durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) übernommen [147]. Für die Entwicklung der Nationalen VersorgungsLeitlinien wurde ein separater Leitfaden entwickelt, in welchem jedoch auch auf den entsprechenden Leitfaden der AWMF-Leitlinien verwiesen wird [27]. Es handelt sich um zwei verschiedene Leitlinienprogramme, die jedoch miteinander verzahnt sind und folglich beide in der vorliegenden Arbeit Gegenstand der Untersuchung sind.

Neben den Leitlinien enthält das Register des NICE sogenannte „HTA-Berichte“. „HTA“ steht hierbei für „*Health Technology Assessment*“ und bezeichnet den systematischen Bewertungsprozess medizinischer Verfahren und Technologien [184]. Weil es sich bei der vorliegenden Arbeit um einen Vergleich von medizinischen Leitlinien handelt, wurden die HTA-Berichte des NICE nicht verwendet.

Die Leitlinien aus den Registern der AWMF und des NICE wurden aus folgenden Gründen gezielt für den vorliegenden Vergleich ausgewählt:

- Es handelt sich bei ihnen um nationale Leitlinien international anerkannter Organisationen.
- Die Entwicklung der Leitlinien erfolgt jeweils anhand eines einheitlich strukturierten Prozesses, der in entsprechenden Leitfäden niedergelegt ist („Das AWMF-Regelwerk

Leitlinien“, „Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Methodenreport“, „Developing NICE guidelines: the manual“) [1, 27, 28].

- Die Leitlinien sind evidenz- und konsensbasiert.

Die AWMF klassifiziert die Leitlinien in ihrem Register anhand ihres methodischen Entwicklungsprozesses [1]. Sie veröffentlicht in ihrem Register auch sogenannte Handlungsempfehlungen von Expertengruppen (S1-Leitlinien), ausschließlich konsensbasierte (S2k-Leitlinien) oder ausschließlich evidenzbasierte Leitlinien (S2e-Leitlinien) [1]. In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich S3-Leitlinien verwendet, welche sowohl evidenz- als auch konsensbasierte Leitlinien darstellen [1].

- Die Leitlinien werden von interdisziplinär zusammengesetzten Entwicklergruppen sowie unter Patientenbeteiligung erstellt.

Die Leitlinien der AWMF sind verfügbar unter: <https://www.awmf.org>. Die Nationalen VersorgungsLeitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 werden zusätzlich auf folgender Webseite veröffentlicht: <https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes>. Die Leitlinien des NICE sind erhältlich unter: <https://www.nice.org.uk>.

Anhand der folgenden Suchbegriffe wurden die in der nachstehenden Tabelle 5 dargestellten Leitlinien identifiziert und als Hauptleitlinien für den Vergleich definiert: „Diabetes mellitus Typ 2/*diabetes mellitus type 2*“, „diabetische Nephropathie/*diabetic nephropathy*“, „diabetische Neuropathie/*diabetic neuropathy*“, „diabetisches Fußsyndrom/*diabetic foot syndrome*“ und „diabetische Retinopathie/*diabetic retinopathy*“.

Hauptleitlinien für den Vergleich					
Erkrankung	Quelle	Titel der Leitlinie	Register- nummer	Veröffentlichung / Prüfung bzw. Aktualisierung der Langfassung	Langfassung gültig bis
Diabetes mellitus Typ 2	AWMF/NVL	Therapie des Typ-2-Diabetes	nv1-001g	August 2013/ November 2014	01.08.2018
	NICE	Type 2 diabetes in adults: management	NG28	Dezember 2015/ August 2019	Keine Angaben
Diabetische Nephropathie	AWMF/NVL	Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter	nv1/001d	September 2010/ September 2015	31.12.2017
	NICE	Keine Leitlinie spezifisch zur diabetischen Nephropathie vorhanden			
Diabetische Neuropathie	AWMF/NVL	Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter	nv1-001e	November 2011/ Juni 2016	31.01.2020
	NICE	Keine Leitlinie spezifisch zur diabetischen Neuropathie vorhanden			
Diabetisches Fußsyndrom	AWMF/NVL	Typ-2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen	nv1/001c	November 2006/ Februar 2010	31.10.2011
	NICE	Diabetic foot problems: prevention and management	NG19	August 2015/ Mai 2016 (Kurzfassung wurde im Oktober 2019 aktualisiert)	Keine Angaben
Diabetische Retinopathie	AWMF/NVL	Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes	nv1-001b	September 2015/ Dezember 2016	24.09.2020
	NICE	Keine Leitlinie spezifisch zur diabetischen Retinopathie vorhanden			

Tabelle 5: Hauptleitlinien für den Vergleich

Zur besseren Veranschaulichung wurden die Hauptleitlinien anhand des Datums der Veröffentlichung ihrer jeweiligen Langfassung in der nachfolgenden Abbildung 1 mithilfe eines Zeitstrahls dargestellt.

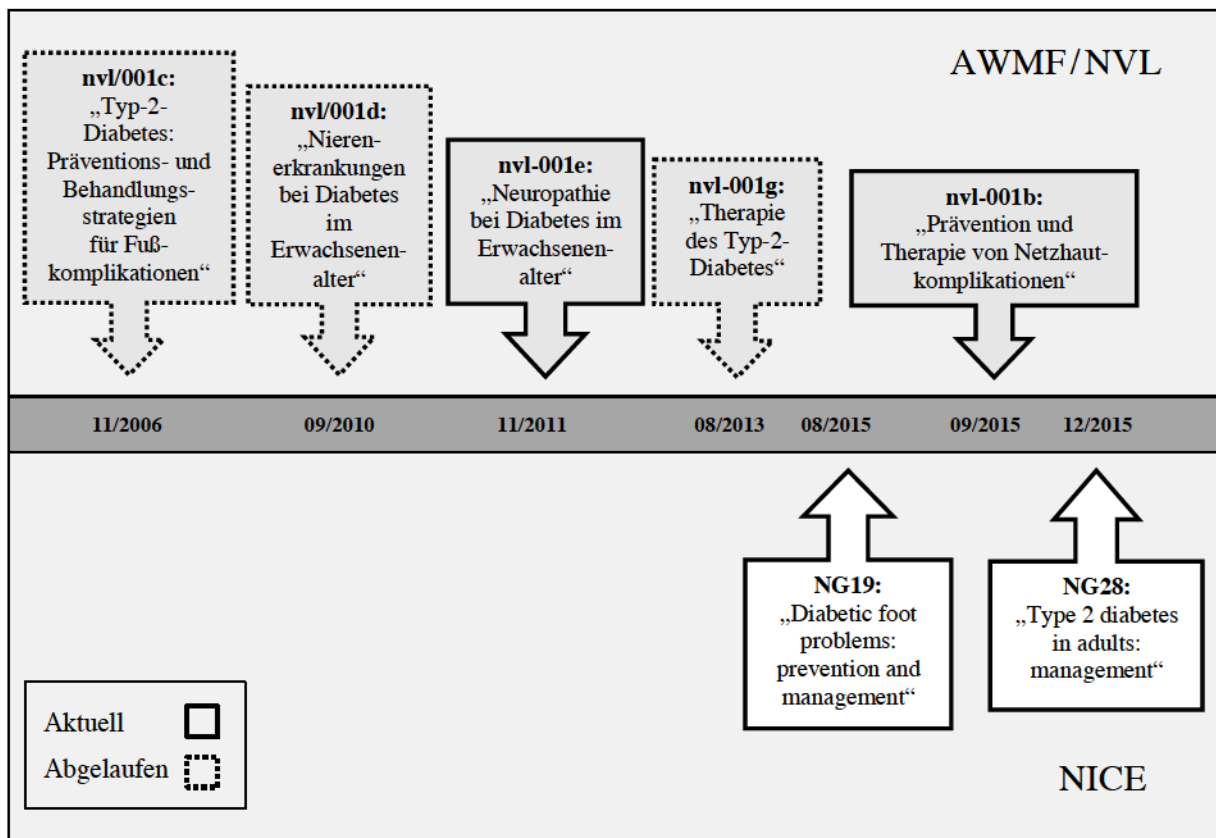


Abb. 1: Zeitstrahl mit den Daten der Veröffentlichungen der Langfassungen der Hauptleitlinien

Wie die Tabelle 5 und die Abb. 1 zeigen, standen seitens des NICE für einige der untersuchten diabetischen Folgeerkrankungen keine spezifischen Leitlinien zur Verfügung. Die Leitlinie NG28 „Type 2 diabetes in adults: management“ behandelte jedoch ausgewählte Aspekte ihrer Versorgung beziehungsweise enthielt Verweise auf weitere Leitlinien, welche die entsprechenden diabetischen Folgeerkrankungen einschlossen.

Bei der Betrachtung der angegebenen Gültigkeitsdauern fiel auf, dass einige Hauptleitlinien aus dem Register der AWMF abgelaufen waren. Da es sich um einen Vergleich der Leitlinien der Register der AWMF und des NICE handelte, wurden die in den Registern jeweils zuletzt veröffentlichten Leitlinien unabhängig von ihrer Gültigkeit ausgewählt. Denn sie stellten die für die Anwender verfügbaren interdisziplinär entwickelten nationalen Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 und seiner diabetesspezifischen Folgeerkrankung dar.

Wie in Kapitel 4.2.2 näher erläutert wird, wurden die Hauptleitlinien inhaltlich anhand von im Voraus definierten Parametern untersucht. Sofern die Hauptleitlinien zu diesen jedoch keine Stellung nahmen, wurden die Register der AWMF und des NICE nach Leitlinien mit entsprechenden Informationen durchsucht und diese für den inhaltlichen Leitlinienvergleich ebenfalls herangezogen. Zudem wurden jene Leitlinien verwendet, auf die in den Hauptleitlinien verwiesen wurde. Die nachfolgende Tabelle 6 dient der Auflistung der für den inhaltlichen Vergleich zusätzlich verwendeten Leitlinien.

Zusätzlich verwendete Leitlinien im Rahmen des inhaltlichen Leitlinienvergleichs				
Quelle	Titel der Leitlinie	Register-nummer	Veröffentlichung / Aktualisierung	Gültig bis
AWMF/NVL	Diabetes: Strukturierte Schulungsprogramme	nv1-001f	November 2012 / Juli 2016	30.11.2017
	Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums	076-006	Juli 2014 / Februar 2015	30.07.2019
NICE	Hypertension in adults: diagnosis and management	NG136	August 2019	Keine Angaben
	Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification	CG181	Juli 2014 / September 2016	
	Chronic kidney disease in adults: assessment and management	CG182	Juli 2014 / zurzeit in Aktualisierung	
	Chronic kidney disease: managing anaemia	NG8	Juni 2015 / April 2017	
	Renal replacement therapy and conservative management	NG107	Oktober 2018	
	Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings	CG173	November 2013 / Juli 2019	
	Peripheral arterial disease: diagnosis and management	CG147	August 2012 / Februar 2018	
	Physical activity: brief advice for adults in primary care	PH44	Mai 2013	
	Smoking: harm reduction	PH45	Juni 2013 / Juli 2013	
	Smoking: acute, maternity and mental health services	PH48	November 2013	
	Stop smoking interventions and services	NG92	März 2018	
	Type 2 diabetes: prevention in people at high risk	PH38	Juli 2012 / September 2017	
	Type 2 diabetes prevention: population and community-level interventions	PH35	Mai 2011	

Tabelle 6: Zusätzlich verwendete Leitlinien im Rahmen des inhaltlichen Leitlinienvergleichs

4.2 Vergleich der Leitlinien

Der Vergleich der Leitlinien verlief in zwei Schritten. Zunächst erfolgte eine vergleichende Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Hauptleitlinien. Sodann wurde ein inhaltlicher Vergleich der Leitlinien vorgenommen. Dieser berücksichtigte die klinischen Aspekte sowie die Perspektive der Versorgungsforschung.

Für die vergleichende Analyse von Leitlinien konnte keine einheitliche, standardisierte Methodik in entsprechender Literatur identifiziert werden. In der vorliegenden Arbeit erfolgte der Vergleich nach im Voraus definierten Parametern. Für die Erstellung dieser Parameter diente dabei das *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE-II)-Instrument [132].

Mithilfe des AGREE-II-Instrumentes kann die methodische Qualität von Leitlinien nach insgesamt 23 *items*, welche in sechs Domänen unterteilt sind, auf einer Skala von 1-7

bewertet werden [132]. Die sechs Domänen des AGREE-II-Instrumentes sind dabei folgende: Geltungsbereich und Zweck, Beteiligung von Interessengruppen, Genauigkeit der Leitlinienentwicklung, Klarheit der Gestaltung, Anwendbarkeit und redaktionelle Unabhängigkeit [132]. Viele Leitlinienprogramme folgen in ihren Entwicklungsprozessen dem AGREE-II-Instrument [132]. Dies trifft ebenfalls auf die Leitlinien der AWMF/NVL und des NICE zu [1, 28]. Die Leitfäden der AWMF-Leitlinien und der Nationalen VersorgungsLeitlinien nennen außerdem das Deutsche Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung, welches auch als DELBI-Instrument bezeichnet wird [1, 27]. Letzteres baut unter anderem auf der deutschen Version des AGREE-Instrumentes, dem Vorgänger des AGREE-II-Instrumentes, auf [185].

4.2.1 Vergleichende Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Hauptleitlinien

Für die vergleichende Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Hauptleitlinien wurden die in der nachstehenden Tabelle 7 (mod. nach [132]) aufgeführten Parameter herangezogen. Bei ihnen handelte es sich um ausgewählte *items* des AGREE-II-Instrumentes.

Parameter für die vergleichende Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Hauptleitlinien
1. Zielpopulation 2. Entwicklergruppe und Patientenbeteiligung 3. Anwenderzielgruppe 4. Evidenzsuche und -auswahl 5. Beschreibung der Stärken und Schwächen der Evidenz 6. Methodisches Vorgehen bei der Formulierung der Empfehlungen 7. Verknüpfungen der Empfehlungen mit der Evidenz 8. Externe Begutachtung vor der Veröffentlichung der Leitlinie 9. Existenz eines Verfahrens zur Aktualisierung 10. Strategien zur Implementierung der Leitlinie 11. Berücksichtigung ökonomischer Aspekte 12. Messgrößen für die Bewertung der Prozess- und/oder Ergebnisqualität 13. Einfluss der finanzierenden Organisation auf die Inhalte der Leitlinien 14. Umgang mit Interessenkonflikten der Mitglieder der Leitlinienentwicklergruppe

Tabelle 7: Parameter für die vergleichende Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Hauptleitlinien (mod. nach [132])

Gemäß des Vorgehens im Rahmen einer Qualitätsanalyse von Leitlinien mithilfe des AGREE-II-Instrumentes wurden die Langfassungen der Hauptleitlinien und ihre begleitenden Dokumente aus den Registern der AWMF und des NICE zu den in der Tabelle 7 aufgeführten Parametern untersucht [132]. Darüber hinaus waren die Leitfäden „Das AWMF-Regelwerk Leitlinien“, „Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Methodenreport“ und „Developing NICE guidelines: the manual“ Gegenstand der Untersuchung [132]. Es wurde jedoch keine Bewertung der Qualität des methodischen Vorgehens vorgenommen, sondern

die Prozesse der Entwicklung und Evaluation der Leitlinien der beiden Register vergleichend dargestellt. Diese vergleichende Übersicht erfolgte mit dem Ziel, hierdurch ein besseres Verständnis bezüglich bestehender Inkongruenzen im Fokus oder in den Inhalten der Leitlinien zu erlangen. Da durch einige der im AGREE-II-Instrument enthaltenen *items* diesbezüglich kein weiterer Erkenntnisgewinn zu erwarten war, erfolgte eine entsprechende Selektion der *items*.

4.2.2 Inhaltlicher Vergleich der Leitlinien

Der inhaltliche Vergleich erfolgte – kohärent zur vergleichenden Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Hauptleitlinien – nach im Voraus definierten Parametern. Zur Erstellung dieser Parameter wurde sich zunächst an den gesundheitsrelevanten Fragen der Hauptleitlinien orientiert. Die gesundheitsrelevanten Fragen stellen das zweite *item* des AGREE-II-Instrumentes dar und sollen zu Beginn eines Leitlinienprojektes durch die Entwicklergruppe aufgestellt werden [132]. Durch sie wird festgelegt, welche Aspekte der Versorgung der jeweils behandelten Erkrankung die Leitlinie umfassen soll [132]. Dieses Vorgehen wurde bei der Erstellung aller untersuchten Hauptleitlinien einheitlich beschrieben. Es fällt jedoch auf, dass – entgegen der Bezeichnung als solche – nicht bei allen untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien gesundheitsrelevante Fragen formuliert wurden. In diesen Fällen stellten die Angaben vielmehr Gliederungspunkte dar. Die nachfolgenden Tabellen 8–14 zeigen die in den untersuchten Hauptleitlinien und zugehörigen Leitliniendokumenten angegebenen gesundheitsrelevanten Fragen.

Gliederung und gesundheitsrelevante Fragen (bei denen es sich in diesem Fall entgegen der Bezeichnung als Fragestellungen um Gliederungspunkte handelt) für die Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ (nvl-001g) entsprechend der Angaben des zugehörigen Leitlinienreports

- 1. Definition/Manifestationsfördernde Faktoren des Typ-2-Diabetes**
- 2. Therapieziele**
 - Definitionen
 - Allgemeine Therapieziele
 - Spezifische Therapieziele (Orientierungsgrößen der Therapieziele: HbA1c, Plasmaglukose, Lipide, Körpergewicht und Blutdruck)
- 3. Diagnostik**
 - Diagnostik Glukosestoffwechselstörung, Anamnese, Untersuchung
 - *Impaired glucose tolerance* (IGT) und *Impaired fasting glucose* (IFG)
 - Technik der Plasmaglukosemessung zu diagnostischen Zwecken
 - Verlaufskontrolle
 - Untersuchung auf weitere Folge- und Begleiterkrankungen
- 4. Therapieindikationen und allgemeine Therapiealgorithmen**
- 5. Basistherapie**
 - Schulung
 - Plasmaglukoseselbstmessung
 - Ernährungstherapie
 - Ernährungsberatung
 - Körperliche Aktivität und Bewegung
 - Tabakentwöhnung
- 6. Pharmakotherapie**
 - Grundsätze der Wirkstoffauswahl
 - Therapiealgorithmus von DEGAM und AkdÄ
 - Therapiealgorithmus von DDG und DGIM
 - Orale Antidiabetika (Orale Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte: Metformin, Sulfonylharnstoffe; orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte: Alpha-Glukosidasehemmer, DPP-4-Inhibitoren, SGLT2-Inhibitoren, Glinide, Glitazone)
 - Insulintherapie: Indikation und Schemata (Insulintherapieschemata)
 - Kombinationstherapie von Insulin und oralen (bzw. parenteralen) Antidiabetika
 - Parenterale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte (GLP-1-Rezeptoragonisten)
 - Homöopathika, Mineralien und pflanzliche Wirkstoffe
- 7. Besondere Situationen**
 - Hypoglykämie
 - Perioperatives Management (Präoperatives Management, perioperatives Plasmaglukosemanagement)
 - Diabetisches Koma
 - Diabetes in der Arbeitswelt
 - Diabetes und Kraftfahren
 - Besonderheiten der Diabetestherapie im Alter/in der Altenpflege
- 8. Versorgungskoordination und Nahtstellenmanagement**
 - Hausärzte: Bereich der Grundversorgung (Langzeitbetreuung)
 - Diabetologisch qualifizierte Ärzte und diabetologische Schwerpunktpraxen
 - Versorgung zur Prävention und Behandlung von Folgeerkrankungen
 - Stationäre Versorgung
 - Rehabilitative Versorgung

Tabelle 8: Gliederung und gesundheitsrelevante Fragen (bei denen es sich in diesem Fall entgegen der Bezeichnung als Fragestellungen um Gliederungspunkte handelt) für die Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ (nvl-001g) entsprechend der Angaben des zugehörigen Leitlinienreports [186]

Gesundheitsrelevante Fragen für die Erstellung der NICE-Leitlinie „Type 2 diabetes in adults: management“ (NG28) entsprechend der Angaben in selbiger

1. Wie sollten Schulungsprogramme gestaltet sein; welche Herangehensweise liefert den geplanten Nutzen und welche Komponenten im Schulungsablauf haben die stärksten Auswirkungen auf die Surrogatparameter und das *Outcome* der Selbstfürsorge und der Lebensqualität?
2. Was ist die optimale Strategie zur Reduktion der Kalorienzufuhr (und dadurch Verbesserung der Insulinsensitivität)?
3. Was ist die optimale Strategie zur Reduktion der Aufnahme „freier Zucker“ mit der Nahrung?
4. Was ist die optimale Strategie zur Blutdruckeinstellung?
5. Was ist die optimale Strategie zur Verbesserung des Lipidprofils?
6. Sollten Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel (jeweils allein oder in Kombination) zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden?
7. Was sind die optimalen Zielwerte des HbA_{1c}, der Nüchternplasmaglukose und der postprandialen Plasmaglukose bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2?
8. Sollten intensive oder konventionelle Zielwerte im Rahmen der antihypertensiven Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 benutzt werden?
9. Sollte die Plasmaglukose-Selbstmessung durch den Patienten im Rahmen der antihyperglykämischen Therapie eingesetzt werden?
10. Welche medikamentösen Maßnahmen zur antihyperglykämischen Therapie sollten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden?
11. Welches Antidiabetikum sollte initial bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden?
12. Wann ist die erste Therapieeskalation indiziert und welche Antidiabetika sollten dann eingesetzt werden?
13. Wann ist die zweite Therapieeskalation indiziert und welche Antidiabetika sollten dann eingesetzt werden?
14. Wann ist die dritte Therapieeskalation indiziert und welche Antidiabetika sollten dann eingesetzt werden?
15. Was sind die *serious adverse events* der Langzeitanwendung von Antidiabetika?
16. Bei wem sollte das Vorliegen einer diabetischen Gastroparese vermutet werden und welche medikamentösen oder anderen Maßnahmen können helfen?
17. Welche medikamentösen Maßnahmen sollten zur Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Männern mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden?
18. Wie können Patienten mit diabetischer Retinopathie ausgewählt werden, damit sie für eine optimale Therapie rechtzeitig zum Augenarzt überwiesen werden?
19. Sind für die diabetische Retinopathie präventive Maßnahmen abgesehen von einer guten antihyperglykämischen, antihypertensiven und antidyslipidämischen Einstellung nützlich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2?

Tabelle 9: Gesundheitsrelevante Fragen für die Erstellung der NICE-Leitlinie „Type 2 diabetes in adults: management“ (NG28) entsprechend der Angaben in selbiger [187]

Gliederung und gesundheitsrelevante Fragen (bei denen es sich in diesem Fall entgegen der Bezeichnung als Fragestellungen um Gliederungspunkte handelt) für die Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ (nvl/001d) entsprechend der Angaben des zugehörigen Leitlinienreports

- 1. Einführung**
 - Hintergrund und Definition
 - Epidemiologie
 - Natürlicher Verlauf
- 2. Risikofaktoren und Screening auf Albuminurie**
 - Risikofaktoren für Nierenerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus
 - Screening auf Albuminurie bei Menschen mit Diabetes mellitus
- 3. Anamnese und allgemeine Diagnostik**
 - Anamnese
 - Grunduntersuchung bei Patienten mit Verdacht auf Nierenerkrankung bei Diabetes
 - Differentialdiagnostische Abklärung einer Nierenschädigung
 - Weitergehende Diagnostik bei Patienten mit Diabetes und Nephropathie
 - Bildgebung bei Patienten mit Nierenerkrankung
- 4. Allgemeine Behandlungsstrategien**
 - Spezifische therapeutische Maßnahmen
 - Pharmakotherapie des Diabetes mellitus, der Hypertonie und der Dyslipoproteinämie
 - Behandlung weiterer Folgeerkrankungen
 - Nierenersatztherapie bei Diabetes mellitus
- 5. Rehabilitation bei Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus**
 - Besonderheiten der Rehabilitation bei Diabetes und Nierenerkrankungen
 - Indikationen
 - Rehabilitation im Vordialysestadium
 - Rehabilitation im Dialysestadium
 - Rehabilitation nach Nierentransplantation
 - Verfügbarkeit von spezialisierten stationären und ambulanten Rehabilitationseinrichtungen
- 6. Versorgungsmanagement und Schnittstellen**
 - Bereich der Grundversorgung (Langzeitbetreuung)
 - Mitbetreuung durch den Diabetologen bzw. eine qualifizierte Einrichtung
 - Mitbetreuung durch den Nephrologen
 - Einweisung zur stationären Behandlung
 - Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme
- 7. Qualitätsmanagement, Qualitätsindikatoren und Leitlinien-Implementierung**
 - Qualitätsmanagement
 - Qualitätsindikatoren
 - Leitlinien-Implementierung
 - Kosten

Tabelle 10: Gliederung und gesundheitsrelevante Fragen (bei denen es sich in diesem Fall entgegen der Bezeichnung als Fragestellungen um Gliederungspunkte handelt) für die Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ (nvl/001d) entsprechend der Angaben des zugehörigen Leitlinienreports [188]

Gliederung und gesundheitsrelevante Fragen für die Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ (nvl-001e) entsprechend der Angaben des zugehörigen Leitlinienreports

- 1. Definition und Epidemiologie:**
 - Wie wird eine diabetische Neuropathie definiert und klassifiziert?
 - Welche Organsysteme können von einer diabetischen Neuropathie betroffen sein und welche Symptome lassen sich unterscheiden?
 - Wie häufig tritt eine diabetische Neuropathie auf?
- 2. Risikofaktoren und Screening einer diabetischen Neuropathie:**
 - Welche Risikofaktoren für eine diabetische Neuropathie sind bekannt?
 - Wie lässt sich eine diabetische Neuropathie bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes frühzeitig erkennen?
 - Wann und wie häufig sollte auf eine diabetische Neuropathie gescreent werden?
 - Welche speziellen Screening-Tests stehen für eine sensomotorische diabetische Polyneuropathie und eine autonome diabetische Neuropathie zur Verfügung?
- 3. Basisdiagnostik:**
 - Welche Maßnahmen gehören zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine sensomotorische diabetische

	Polyneuropathie oder eine autonome diabetische Neuropathie, welche im hausärztlichen Bereich durchgeführt werden sollten? - Wann gilt der Verdacht einer diabetischen Neuropathie als bestätigt? - Wann sollte ein Patient an einen spezialisierten Arzt/ an ein spezialisiertes Zentrum für eine weiterführende Diagnostik überwiesen werden?
4. Weiterführende Diagnostik:	- Welche Maßnahmen gehören zur weiterführenden Diagnostik einer sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie oder einer autonomen diabetischen Neuropathie im fachspezifischen Versorgungsbereich? - Welche Indikationen gibt es für eine weiterführende Diagnostik? - Bei welchem Facharzt bzw. in welcher spezialisierten Einrichtung werden die speziellen weiterführenden Untersuchungen und Tests angeboten?
5. Allgemeine Behandlungsstrategien und Prävention:	- Welche Rolle spielt eine kausale Therapie bei diabetischer Neuropathie? - Welche allgemeinen Behandlungsstrategien gibt es zur Prävention und Verzögerung der Progression einer diabetischen Neuropathie? - Zu welchen lebensstilmodifizierenden Maßnahmen sollten die Patienten mit diabetischer Neuropathie beraten werden?
6. Spezifische therapeutische Maßnahmen:	- Welche medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapieoptionen gibt es für Schmerzen bei einer sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie oder für Symptome bei einer autonomen diabetischen Neuropathie? - Welche Indikationen liegen für eine symptomorientierte Therapie vor? - Welche Nebenwirkungen oder Risiken sollten bedacht werden?
7. Psychosoziale Aspekte und Komorbidität:	- Welche Komorbiditäten sind häufig bei Patienten mit diabetischer Neuropathie? - Wie sollte die Diagnostik und Therapie von Komorbiditäten aussehen? - Wann sollte an einen fachärztlichen Kollegen/ spezialisierten Arzt überwiesen werden?
8. Rehabilitation und Schulung:	- Bei welchen Konstellationen sollte Menschen mit diabetischer Neuropathie eine Rehabilitation angeboten werden? - Welche Besonderheiten der Rehabilitation sind bei sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie und/ oder bei autonomer diabetischer Neuropathie zu beachten? - Welche sozialmedizinischen Aspekte sind bei Menschen mit Diabetes zu berücksichtigen?
9. Perioperative Betreuung:	- Welche Komplikationen sind durch das Vorliegen einer autonomen diabetischen Neuropathie im perioperativen Verlauf zu beachten? - Welche präoperativen Maßnahmen bei elektiven Eingriffen sind zur Detektion einer autonomen diabetischen Neuropathie durchzuführen?
10. Versorgungskoordination und Schnittstellen:	- Welcher Versorgungsbereich ist für die Grund- und Langzeitversorgung von Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes zuständig? - Welche Schnittstellen sind zwischen den verschiedenen Versorgungsbereichen zu beachten? - Bei welchen Indikationen sollten Menschen mit Diabetes an Spezialisten und/ oder spezialisierte Einrichtungen überwiesen werden? - Wie kann die Versorgung von Menschen mit sensomotorischer diabetischer Polyneuropathie und autonomer diabetischer Neuropathie in klinischen Algorithmen veranschaulicht werden?
11. Qualitätsindikatoren	

Tabelle 11: Gliederung und gesundheitsrelevante Fragen für die Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ (nvl-001e) entsprechend der Angaben des zugehörigen Leitlinienreports [189]

Gliederung und gesundheitsrelevante Fragen für die Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Typ-2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen“ (nvl/001c), zusammengesetzt aus den Angaben der Leitlinie und des zugehörigen Leitlinienreports

- 1. Hintergrund und Definition**
- 2. Therapieziele** (allgemeine Therapieziele und spezifische Therapieziele bei Fußkomplikationen)
- 3. Epidemiologie**
- 4. Risikofaktoren**
 - Wie kann der Patient für eine möglichst frühe Entdeckung vorhandener Risikofaktoren sorgen?
 - Welche Risikofaktoren kann der Patient selber beeinflussen, auf die Beseitigung welcher Risikofaktoren sollten die betreuenden Ärzte hinweisen?
- 5. Allgemeine Behandlungsstrategie und Prävention von Fußläsionen**
 - In welchen Abständen sollte der Patient hausärztlich untersucht werden?
 - Welche effektiven Untersuchungsmethoden gibt es, um zuverlässig, schnell und kostengünstig zu Risikoeinschätzungen zu kommen?
 - Welche Möglichkeiten der Diagnoseoptimierung gibt es?
- 6. Anamnese und allgemeine Diagnostik** (körperliche Untersuchung)
- 7. Weiterführende Diagnostik** (Gefäßdiagnostik und Diagnose der diabetischen Neuroosteoarthropathie)
- 8. Therapeutische Maßnahmen**
 - Welche Behandlungsoptionen stehen zur Verfügung?
- 9. Amputationen**
- 10. Versorgungsmanagement und Schnittstellen**
 - Wie lässt sich das Management zwischen den Versorgungsebenen und -bereichen optimieren?
- 11. Qualitätsmanagement und Qualitätsindikatoren**

Tabelle 12: Gliederung und gesundheitsrelevante Fragen für die Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Typ-2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen“ (nvl/001c), zusammengesetzt aus den Angaben der Leitlinie und des zugehörigen Leitlinienreports [90, 190]

Gesundheitsrelevante Fragen für die Erstellung der NICE-Leitlinie „Diabetic foot problems: prevention and management“ (NG19) entsprechend der Angaben in selbiger

1. Welches sind die entscheidenden Bestandteile und Einrichtungen der stationären Versorgung, die die optimale Behandlung von Menschen mit diabetischem Fußsyndrom sicherstellen?
2. Gibt es im aktuellen Versorgungsalltag im Vereinigten Königreich bestehende Definitionen und kompositorische Modelle (einschließlich der Kompetenzen und der Spezialisierung) für den *foot protection service* und den *multidisciplinary foot care service*?
3. Zu welchem Zeitpunkt und mit welcher Indikation sollten Patienten mit Diabetes zum *foot protection service* oder *multidisciplinary foot care service* überwiesen werden?
4. Was ist der klinische Nutzen von Instrumenten zur Bestimmung und Risikoklassifizierung im Rahmen der Fußuntersuchung von Patienten mit Diabetes und ihrer Risikoeinstufung für die Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms?
5. Wie häufig sollten sich Patienten mit Diabetes und bestehendem Risiko der Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms zur Kontrolle wiedervorstellen?
6. Wie effektiv sind verschiedene Vorsorgemaßnahmen für Patienten mit Diabetes und bestehendem Risiko der Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms?
7. Wie ist der klinische Nutzen und der Genauigkeitsgrad von Hilfsmitteln zur Bewertung und Diagnostik von diabetischen Fußulzerationen (einschließlich des Schweregrads), Weichteilinfektionen, Osteomyelitis und Gangrän?
8. Wie häufig sollten sich Patienten mit Diabetes und bestehenden diabetischen Fußulzerationen, Weichteilinfektionen, bestehender Osteomyelitis oder Gangrän zur Verlaufskontrolle wiedervorstellen?
9. Wie effektiv sind verschiedene Behandlungsmethoden für Patienten mit Diabetes und bestehenden diabetischen Fußulzerationen, Weichteilinfektionen, bestehender Osteomyelitis oder Gangrän? Dies beinhaltet Information, Beratung und Schulung zur Selbstkontrolle und Prävention weiterer diabetischer Fußsyndrome, antihyperglykämische Therapie sowie Haut- und Nagelpflege.
10. Wie ist die klinische Effektivität des chirurgischen oder nicht-chirurgischen *Débridements*, der Wundversorgung und der Druckentlastung bei Patienten mit infiziertem diabetischem Fußsyndrom?
11. Wie ist die klinische Effektivität verschiedener antibiotischer Regime und antimikrobieller Therapien bei Infektionen des Fußes (mit oder ohne Osteomyelitis) bei Patienten mit Diabetes?
12. Wie ist die klinische Effektivität von Begleittherapien bei der Versorgung diabetischer Fußsyndrome?
13. Welche Zeichen und Symptome sollten medizinisches Fachpersonal eine diabetisch-neuropathische Osteoarthropathie (DNOAP) vermuten lassen?
14. Was sind die Indikationen für eine Überweisung zum Spezialisten?
15. Wie ist der klinische Nutzen und die Genauigkeit von Instrumenten zur Bewertung und Diagnostik einer DNOAP bei Patienten mit Diabetes?
16. Wie ist die klinische Effektivität von chirurgischen Eingriffen, Begleittherapien, Druckentlastung und Orthesen in der Behandlung der DNOAP?

Tabelle 13: Gesundheitsrelevante Fragen für die Erstellung der NICE-Leitlinie „Diabetic foot problems: prevention and management“ (NG19) entsprechend der Angaben in selbiger [191]

Gliederung und gesundheitsrelevante Fragen für die Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“ (nvl-001b), zusammengesetzt aus den Angaben der Leitlinie und des zugehörigen Leitlinienreports

- 1. Definition, Ziele, Epidemiologie**
 - 1.1. Definition und Ziele
 - 1.2. Epidemiologie
- 2. Symptome, Risikofaktoren und Prognose**
 - 2.1. Symptome
 - Welche Warnzeichen können auf diabetogene Netzhautkomplikationen hindeuten?
 - 2.2. Risikofaktoren
 - Welche allgemeinen Risikofaktoren für die Entstehung und Progression diabetogener Netzhautkomplikationen gibt es?
 - 2.3. Retinopathie und kardiovaskuläres Risiko
- 3. Untersuchung, allgemeine Behandlungsstrategie**
- 4. Kontrollintervalle**
 - In welchen Untersuchungsintervallen sollen die Patienten augenärztlich untersucht werden?
- 5. Therapie**
 - 5.1. Hausärztliche/internistische Therapie
 - Welche hausärztlichen/internistischen Behandlungsoptionen für allgemeine Risikofaktoren diabetogener Netzhautkomplikationen gibt es?
 - 5.2. Spezielle augenärztliche Behandlung
 - Welche augenärztlichen Behandlungsoptionen gibt es und wann sollen sie eingesetzt werden?
- 6. Versorgungskoordination**
 - Wie lässt sich die Koordination der Patientenversorgung der beteiligten Fachgruppen optimieren?
 - Welche standardisierten Dokumentationsinstrumente sollen dazu eingesetzt werden?
- 7. Forschungsbedarf**

Tabelle 14: Gliederung und gesundheitsrelevante Fragen für die Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“ (nvl-001b), zusammengesetzt aus den Angaben der Leitlinie und des zugehörigen Leitlinienreports [105, 106]

Aus den gesundheitsrelevanten Fragen beziehungsweise Gliederungspunkten der Hauptleitlinien wurden die Parameter für den Vergleich abgeleitet. Sodann wurden die Parameter im Rahmen einer Durchsicht aller eingeschlossener Leitlinien komplettiert. Mit dem Ziel, den Vergleich nach einer einheitlichen systematischen Strategie durchzuführen, wurden möglichst konforme Tabellen zur synoptischen Gegenüberstellung der Leitlinieninhalte erarbeitet. Letztere werden in den nachfolgenden Tabellen 15–19 wiedergegeben.

Parameter für den inhaltlichen Vergleich der Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2
Wie lautet die Definition des Diabetes mellitus Typ 2?
Welche diagnostischen Kriterien gelten für den Diabetes mellitus Typ 2?
Welche Diagnostik wird empfohlen? 1. Diagnostik zur Feststellung eines Diabetes mellitus Typ 2 - Wann ist die Diagnostik zur Feststellung eines Diabetes mellitus Typ 2 indiziert? - Durch wen sollte die Untersuchung erfolgen? - Welche Untersuchungen sollten durchgeführt werden? - Wann wird ein Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert? - Welche Maßnahmen sollten nach der Diagnosestellung erfolgen? - Welche Maßnahmen sollten erfolgen, wenn ein Diabetes mellitus Typ 2 nicht diagnostiziert wird? Falls das Vorliegen einer intermediären Hyperglykämie festgestellt wird: - Wie wird die intermediäre Hyperglykämie definiert? - Welche diagnostischen Kriterien gelten für die intermediäre Hyperglykämie? - Welche Maßnahmen sollten erfolgen? - Wann sollten die Maßnahmen eskaliert werden? - Welche Untersuchungen sollten in den Verlaufskontrollen vorgenommen werden? - In welchen Zeitabständen sollten die Verlaufskontrollen erfolgen? 2. Eingangsuntersuchung - Welche Parameter sollten in der Anamnese erfasst werden? - Welche Parameter sollten in der Familienanamnese erfasst werden? - Welche Untersuchungen sollten durchgeführt werden? - Welche Laborwerte sollten bestimmt werden? 3. Diagnostik im Verlauf - Wann ist die Verlaufsdagnostik indiziert? - Welche Parameter sollten in der Anamnese erfasst werden? - Welche Untersuchungen sollten durchgeführt werden? - Welche Laborwerte sollten bestimmt werden? 4. Plasmaglukose-Selbstmessung - Welche Indikationen werden für die Durchführung der Plasmaglukose-Selbstmessung durch den Patienten genannt?
Wie gestaltet sich die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2? 1. Basistherapie a. Patientenschulung - Welche Art der Patientenschulung wird empfohlen (Einzelschulung oder Gruppenschulung)? - Wann sollte die erste Patientenschulung stattfinden? - Wie häufig sollten Patientenschulungen stattfinden? b. Ernährungsberatung - Wann besteht die Indikation zur Ernährungstherapie? - Welche Nahrungsmittel werden empfohlen? - Auf welche Nahrungsmittel sollte ein Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 verzichten? c. Steigerung der körperlichen Betätigung - Welche Interventionen werden empfohlen? - Welchen Zeitrahmen sollte die körperliche Betätigung umfassen? d. Gewichtsabnahme bei bestehendem Übergewicht - Welches Zielgewicht wird angestrebt? e. Tabakentwöhnung - Wann und in welchen Situationen sollten die Patienten beraten werden? - Welche nichtmedikamentösen Maßnahmen werden empfohlen? - Welche medikamentösen Maßnahmen werden empfohlen? - Welche Untersuchungen sollten in den Verlaufskontrollen erfolgen? 2. Antihyperglykämische Therapie - Wann ist die antihyperglykämische Therapie indiziert? - Welcher Zielwert sollte durch die antihyperglykämische Therapie erreicht werden? - Wie ist der Therapiealgorithmus zusammengesetzt? - Welche Formen der Insulintherapie werden empfohlen?

- Welche Untersuchungen sollten in den Verlaufskontrollen erfolgen? - In welchen Zeitabständen sollten die Verlaufskontrollen stattfinden? - Wann ist eine Eskalation der Therapie indiziert?
3. Antihypertensive Therapie - Wann ist die antihypertensive Therapie indiziert? - Welcher Zielwert sollte durch die antihypertensive Therapie erreicht werden? - Wie ist der Therapiealgorithmus zusammengesetzt? - Welche Untersuchungen sollten in den Verlaufskontrollen erfolgen? - In welchen Zeitabständen sollten die Verlaufskontrollen stattfinden? - Wann ist eine Eskalation der Therapie indiziert?
4. Therapie bei Dyslipidämie - Wann ist die Therapie indiziert? - Welcher Zielwert sollte durch die Therapie erreicht werden? - Welche therapeutischen Maßnahmen werden empfohlen? - Welche Untersuchungen sollten in den Verlaufskontrollen erfolgen? - In welchen Zeitabständen sollten die Verlaufskontrollen stattfinden? - Wann ist eine Eskalation der Therapie indiziert?
Versorgungsmanagement - Wann ist die Überweisung des Patienten zum Spezialisten indiziert? - Wann ist die stationäre Einweisung des Patienten indiziert? - Wann ist die Rehabilitation des Patienten indiziert?

Tabelle 15: Parameter für den inhaltlichen Vergleich der Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2

Parameter für den inhaltlichen Vergleich der Leitlinien zur diabetischen Nephropathie
Wie lautet die Definition der diabetischen Nephropathie?
Welche Maßnahmen werden zur Primärprävention der diabetischen Nephropathie empfohlen?
Wie erfolgt das Screening der diabetischen Nephropathie? - Wann ist das Screening der diabetischen Nephropathie indiziert? - Durch wen erfolgt das Screening der diabetischen Nephropathie? - Welche Untersuchungen sollten im Rahmen des Screenings der diabetischen Nephropathie erfolgen? - Wann gilt der Screeningbefund als positiv? - Welche Maßnahmen sollten nach einem positiven Screeningbefund erfolgen? - Wie ist das weitere Vorgehen nach einem negativen Screeningbefund?
Welche Diagnostik wird empfohlen? - Welche Parameter sollten in der Anamnese erfasst werden? - Welche Parameter sollten in der Familienanamnese erfasst werden? - Welche Untersuchungen sollten durchgeführt werden? - Welche Laborwerte sollten bestimmt werden? - Wann besteht die Indikation zur Nierenbiopsie?
Welche Untersuchungen sollten im Rahmen der Verlaufsdagnostik erfolgen?
In welchen Zeitabständen sollte der Patient zur Verlaufsdagnostik einbestellt werden?
Welche Klassifikation der diabetischen Nephropathie wird verwendet?
Wie gestaltet sich die Therapie der diabetischen Nephropathie? 1. Welche allgemeinen Behandlungsstrategien werden empfohlen? 2. Antihyperglykämische Therapie - Welcher Zielwert sollte durch die antihyperglykämische Therapie bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie erreicht werden? - Werden Besonderheiten für das therapeutische Vorgehen im Rahmen der antihyperglykämischen Therapie bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie genannt? - Welche Untersuchungen sollten in den Verlaufskontrollen erfolgen? - In welchen Zeitabständen sollten die Verlaufskontrollen stattfinden? 3. Antihypertensive Therapie - Wann ist die antihypertensive Therapie indiziert? - Welcher Zielwert sollte durch die antihypertensive Therapie erreicht werden? - Wie ist der Therapiealgorithmus zusammengesetzt? - Welche Untersuchungen sollten in den Verlaufskontrollen erfolgen? - In welchen Zeitabständen sollten die Verlaufskontrollen stattfinden? - Wann ist eine Eskalation der Therapie indiziert? 4. Therapie bei Dyslipidämie - Wann ist die Therapie indiziert? - Welcher Zielwert sollte durch die Therapie erreicht werden? - Welche therapeutischen Maßnahmen werden empfohlen? - Welche Untersuchungen sollten in den Verlaufskontrollen erfolgen? - In welchen Zeitabständen sollten die Verlaufskontrollen stattfinden? - Wann ist eine Eskalation der Therapie indiziert? 5. Therapie der Folgeerkrankungen bzw. -erscheinungen der diabetischen Nephropathie - Welche Folgeerkrankungen bzw. -erscheinungen werden in den Leitlinien genannt und welche therapeutischen Empfehlungen werden diesbezüglich gegeben? 6. Dialyse - Wann ist die Dialysebehandlung indiziert? - Welche Form der Dialysebehandlung sollte gewählt werden? 7. Nierentransplantation - Wann ist eine Nierentransplantation indiziert?
Versorgungsmanagement - Wann ist die Überweisung des Patienten zum Spezialisten indiziert? - Wann ist die stationäre Einweisung des Patienten indiziert? - Wann ist die Rehabilitation des Patienten indiziert?

Tabelle 16: Parameter für den inhaltlichen Vergleich der Leitlinien zur diabetischen Nephropathie

Parameter für den inhaltlichen Vergleich der Leitlinien zur diabetischen Neuropathie
Wie lautet die Definition der diabetischen Neuropathie?
Welche Maßnahmen werden zur Primärprävention der diabetischen Neuropathie empfohlen?
Wie erfolgt das Screening der diabetischen Neuropathie? - Wann ist das Screening der diabetischen Neuropathie indiziert? - Durch wen erfolgt das Screening der diabetischen Neuropathie? - Welche Untersuchungen sollten im Rahmen des Screenings der sensomotorischen diabetischen Neuropathie erfolgen? - Welche Untersuchungen sollten im Rahmen des Screenings der autonomen diabetischen Neuropathie erfolgen? - Wann gilt der Befund des Screenings der sensomotorischen diabetischen Neuropathie als positiv? - Wann gilt der Befund des Screenings der autonomen diabetischen Neuropathie als positiv? - Welche Maßnahmen sollten nach einem positiven Screeningbefund erfolgen? - Wie ist das weitere Vorgehen nach einem negativen Screeningbefund?
Welche Diagnostik wird bei der Verdachtsdiagnose einer sensomotorischen diabetischen Neuropathie empfohlen? - Welche Parameter sollten in der Anamnese erfasst werden? - Welche Untersuchungen sollten durchgeführt werden?
Welche Untersuchungen sollten im Rahmen der Verlaufsdagnostik der sensomotorischen diabetischen Neuropathie erfolgen und in welchen Zeitabständen sollte der Patient zur Verlaufsdagnostik einbestellt werden?
Welche Diagnostik wird bei der Verdachtsdiagnose einer autonomen diabetischen Neuropathie empfohlen? - Welche Parameter sollten in der Anamnese erfasst werden? - Welche Untersuchungen sollten durchgeführt werden?
Welche Untersuchungen sollten im Rahmen der Verlaufsdagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie erfolgen und in welchen Zeitabständen sollte der Patient zur Verlaufsdagnostik einbestellt werden?
Wie gestaltet sich die Therapie der diabetischen Neuropathie? 1. Welche allgemeinen Behandlungsstrategien werden empfohlen? 2. Wie sollen neuropathische Schmerzen behandelt werden? - Wann besteht die Indikation zur Therapie neuropathischer Schmerzen? - Welche Maßnahmen werden für die lokale medikamentöse Therapie empfohlen? - Welche Maßnahmen werden für die systemische medikamentöse Therapie empfohlen? - Welche nichtmedikamentösen Therapiemaßnahmen werden durch die Leitlinien genannt? - Welche Untersuchungen sollten im Rahmen der Verlaufskontrollen erfolgen? - In welchen Zeitabständen werden die Verlaufskontrollen empfohlen? 3. Welche Maßnahmen werden zur Therapie der autonomen diabetischen Neuropathie genannt?
Versorgungsmanagement - Wann ist die Überweisung des Patienten zum Spezialisten indiziert? - Wann ist die stationäre Einweisung des Patienten indiziert? - Wann ist die Rehabilitation des Patienten indiziert?

Tabelle 17: Parameter für den inhaltlichen Vergleich der Leitlinien zur diabetischen Neuropathie

Parameter für den inhaltlichen Vergleich der Leitlinien zum diabetischen Fußsyndrom
Wie lautet die Definition des diabetischen Fußsyndroms?
Welche Maßnahmen werden zur Primärprävention des diabetischen Fußsyndroms empfohlen?
Wie erfolgt das Screening des diabetischen Fußsyndroms? - Wann ist das Screening des diabetischen Fußsyndroms indiziert? - Durch wen erfolgt das Screening des diabetischen Fußsyndroms? - Welche Untersuchungen sollten im Rahmen des Screenings des diabetischen Fußsyndroms erfolgen? - Wann gilt der Screeningbefund als positiv? - Welche Maßnahmen sollten nach einem positiven Screeningbefund erfolgen? - Wie ist das weitere Vorgehen nach einem negativen Screeningbefund?
Welche Diagnostik wird empfohlen? - Welche Parameter sollten in der Anamnese erfasst werden? - Welche Untersuchungen sollten durchgeführt werden? - Welche Untersuchungen sollten zur Gefäßdiagnostik erfolgen? - Welche Diagnostik sollte bei der Verdachtsdiagnose einer DNOAP erfolgen? - Welche Diagnostik sollte bei der Verdachtsdiagnose einer Infektion erfolgen?
Welche Untersuchungen sollten im Rahmen der Verlaufsdagnostik erfolgen und in welchen Zeitabständen sollte der Patient zur Verlaufsdagnostik einbestellt werden?
Welche Klassifikation wird für das diabetische Fußsyndrom verwendet?
Wie gestaltet sich die Therapie des diabetischen Fußsyndroms? - Wie sollten diabetische Fußulzera behandelt werden? - Wie sollte eine ggf. vorliegende pAVK behandelt werden? - Wie sollte die DNOAP behandelt werden? - Wie sollten Infektionen behandelt werden? - Welche Indikationen werden für die Amputation genannt?
Versorgungsmanagement - Wann ist die Überweisung des Patienten zum Spezialisten indiziert? - Wann ist die stationäre Einweisung des Patienten indiziert? - Wann ist die Rehabilitation des Patienten indiziert?

Tabelle 18: Parameter für den inhaltlichen Vergleich der Leitlinien zum diabetischen Fußsyndrom

Parameter für den inhaltlichen Vergleich der Leitlinien zur diabetischen Retinopathie
Wie lautet die Definition der diabetischen Retinopathie?
Welche Maßnahmen werden zur Primärprävention der diabetischen Retinopathie empfohlen?
Wie erfolgt das Screening der diabetischen Retinopathie? - Wann ist das Screening der diabetischen Retinopathie indiziert? - Durch wen erfolgt das Screening der diabetischen Retinopathie? - Welche Untersuchungen sollten im Rahmen des Screenings der diabetischen Retinopathie erfolgen? - Wann gilt der Screeningbefund als positiv? - Welche Maßnahmen sollten nach einem positiven Screeningbefund erfolgen? - Wie ist das weitere Vorgehen nach einem negativen Screeningbefund?
Welche Diagnostik wird empfohlen? - Welche Parameter sollten in der Anamnese erfasst werden? - Welche Untersuchungen sollten durchgeführt werden?
Welche Untersuchungen sollten im Rahmen der Verlaufsdagnostik erfolgen und in welchen Zeitabständen sollte der Patient zur Verlaufsdagnostik einbestellt werden?
Welche Klassifikation wird für die diabetische Retinopathie verwendet?
Wie gestaltet sich die Therapie der diabetischen Retinopathie? - Welche allgemeinen Behandlungsstrategien werden empfohlen? - Welche augenärztlichen Behandlungsmaßnahmen werden empfohlen?
Versorgungsmanagement - Wann ist die Überweisung des Patienten zum Spezialisten indiziert? - Wann ist die stationäre Einweisung des Patienten indiziert? - Wann ist die Rehabilitation des Patienten indiziert?

Tabelle 19: Parameter für den inhaltlichen Vergleich der Leitlinien zur diabetischen Retinopathie

Die eingeschlossenen Leitlinien wurden nach diesen im Voraus definierten Parametern untersucht. Die relevanten Inhalte der deutschen Leitlinien wurden als Originaltexte und die Inhalte der Leitlinien des NICE nach erfolgter Übersetzung vom Englischen ins Deutsche in die Tabellen übertragen. Aus welcher Leitlinie der jeweilige Text stammt, wurde durch Anführen der entsprechenden Registernummer der Leitlinie im Anschluss an den Text verdeutlicht. Für den Vergleich wurden nicht nur die Handlungsempfehlungen, sondern auch die restlichen Inhalte der Leitlinien verwendet, um eine möglichst umfassende Darstellung der leitliniengerechten Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland und dem Vereinigten Königreich zu erzielen. Sofern weiterführende Erläuterungen der Leitlinieninhalte notwendig waren, wurden ergänzende Literaturrecherchen durchgeführt.

5 Ergebnisse

5.1 Vergleichende Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Hauptleitlinien

Es folgt eine vergleichende Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Hauptleitlinien mithilfe von Parametern, bei denen es sich um die modifizierten *items* des AGREE-II-Instrumentes handelt. Falls erforderlich, wird zunächst der zu untersuchende Parameter erläutert. Sodann werden die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Leitlinien der AWMF/NVL und des NICE dargestellt und die Gemeinsamkeiten sowie gegebenenfalls vorhandene Unterschiede zwischen den beiden Prozessen herausgearbeitet.

5.1.1 Zielpopulation

Die Zielpopulation einer Leitlinie gibt an, bei welchen Patienten die Leitlinie angewandt werden kann. In den untersuchten Hauptleitlinien wird übereinstimmend die Zielpopulation benannt. Die nachstehende Tabelle 20 (eig. Darst., basierend auf [42, 79, 90, 105, 187, 191, 192]) dient der übersichtlichen Darstellung der Zielpopulationen der Hauptleitlinien.

Zielpopulationen der Hauptleitlinien		
Diabetes mellitus Typ 2	AWMF/NVL: nvl-001g	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
	NICE: NG28	Erwachsene (≥ 18 Jahre) Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
Diabetische Nephropathie	AWMF/NVL: nvl/001d	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder 1
	NICE	Keine Leitlinie spezifisch zur diabetischen Nephropathie vorhanden
Diabetische Neuropathie	AWMF/NVL: nvl-001e	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder 1 und diabetischer Neuropathie
	NICE	Keine Leitlinie spezifisch zur diabetischen Neuropathie vorhanden
Diabetisches Fußsyndrom	AWMF/NVL: nvl/001c	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischem Fußsyndrom
	NICE: NG19	Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit Diabetes mellitus Typ 2 oder 1 und diabetischem Fußsyndrom oder mit erhöhtem Risiko, ein diabetisches Fußsyndrom zu entwickeln
Diabetische Retinopathie	AWMF/NVL: nvl-001b	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder 1 und diabetischer Retinopathie
	NICE	Keine Leitlinie spezifisch zur diabetischen Retinopathie vorhanden

Tabelle 20: Zielpopulationen der Hauptleitlinien (eig. Darst., basierend auf [42, 79, 90, 105, 187, 191, 192])

Als Zielpopulation werden in allen Hauptleitlinien Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 genannt. Während einige Leitlinien das Alter der Zielpopulation nicht beschreiben, erfolgt in anderen ein Ausschluss beziehungsweise bei der NICE-Leitlinie NG19 ein Einschluss von minderjährigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Zum Teil werden durch die Leitlinien ebenfalls Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 abgedeckt.

5.1.2 Entwicklergruppe und Patientenbeteiligung

Die Programme der AWMF-Leitlinien, der Nationalen VersorgungsLeitlinien und der NICE-Leitlinien zeichnen sich durch multidisziplinär zusammengesetzte Entwicklergruppen und eine Beteiligung betroffener Patienten an der Leitlinienentwicklung aus.

Der nachfolgende Abschnitt beschreibt zunächst den Prozess der Aufstellung der Entwicklergruppe und der Patientenbeteiligung bei der Entwicklung der Leitlinien der AWMF beziehungsweise der Nationalen VersorgungsLeitlinien. Im Rahmen der Entwicklung der Leitlinien der AWMF beziehungsweise der Nationalen VersorgungsLeitlinien werden alle an der Versorgung des jeweiligen Leitlinienthemas beteiligten Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Mitarbeit an der Leitlinienentwicklung eingeladen [1, 27]. Sie können einen Mandatsträger benennen, mit welchem sie mit einer Stimme im Konsensprozess während der Leitlinienentwicklung vertreten sind [1, 27]. Bei Bedarf werden auch Organisationen anderer Fachgruppen wie beispielsweise Ergotherapeuten mit stimmberechtigten Mandatsträgern an der Leitlinienentwicklung beteiligt [1, 27]. Die nachfolgende Tabelle 21 (eig. Darst., basierend auf [42, 79, 90, 105, 192]) zeigt die an den Hauptleitlinien beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen.

An der Entwicklung der jeweiligen Nationalen VersorgungsLeitlinie beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	
nvl-001g	Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland (VDBD).
nvl/001d	BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, DDG, DEGAM, Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), Deutsche TransplantationsGesellschaft (DTG), Fachkommission Diabetes der Sächsischen Landesärztekammer (FKDS) und VDBD. Die DGIM wurde durch die DDG vertreten.
nvl-001e	BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, DDG, DEGAM, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislau fforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), DGRW, Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS), FKDS und VDBD. Die DGIM wurde durch die DDG vertreten.
nvl/001c	BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, DDG, Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRAC), DEGAM, Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCh), DGG, Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung (DGfW), DRG und FKDS. Die DGIM wurde durch die DDG vertreten. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft trägt die Leitlinie mit.
nvl-00b	BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, DEGAM, DDG, DGIM, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und VDBD.

Tabelle 21: An der Entwicklung der jeweiligen Nationalen VersorgungsLeitlinie beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (eig. Darst., basierend auf [42, 79, 90, 105, 192])

In die Entwicklung der AWMF-Leitlinien und Nationalen VersorgungsLeitlinien können außerdem Experten für eine spezifische Fragestellung sowie Kostenträger und Interessenverbände im Gesundheitssystem wie beispielsweise die Rentenversicherung einbezogen werden [1, 27]. Sie sind jedoch nicht stimmberechtigt [1, 27].

Betroffene Patienten sollten Teil der Entwicklergruppen der AWMF-Leitlinien und der Nationalen Versorgungsleitlinien sein [1, 27, 133]. Eine detaillierte Beschreibung der Patientenbeteiligung erfolgt im Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. In diesem werden mit dem Ziel der umfassenden Patientenbeteiligung alle relevanten Selbsthilfeorganisationen zur Entsendung jeweils eines Mandatsträgers eingeladen [133]. Die Mandatsträger der Selbsthilfeorganisationen bilden das Patientengremium [133]. Dieses wählt wiederum einen Vertreter, der möglichst an allen Sitzungen der Entwicklergruppe teilnehmen sollte [133]. Außerdem schreibt das Patientengremium nach Fertigstellung der Langfassung der Nationalen VersorgungsLeitlinie die Patientenleitlinie [133]. Dabei sollte der Erstellungsprozess der Patientenleitlinien den Methodenreport „Erstellung von Patientenleitlinien zu S3-Leitlinien/NVL im Rahmen der Leitlinienprogramme“ befolgen [136]. Eine weitere Möglichkeit der Patientenbeteiligung im Rahmen der Nationalen VersorgungsLeitlinien besteht schließlich in der Kommentierung der Konsultationsfassungen und in Rückmeldungen im weiteren Verlauf nach Veröffentlichung der Leitlinie [133]. Die Kommentierung kann durch Patientenorganisationen, aber auch durch die Öffentlichkeit erfolgen [133].

Im Folgenden wird die Zusammensetzung der Entwicklergruppe und die Patientenbeteiligung im Rahmen der Leitlinien des NICE beschrieben. Bei der Entwicklung der NICE-Leitlinien kann es sich bei der Entwicklergruppe entweder um ein beständiges Leitliniengremium handeln oder dieses wird speziell für eine zu entwickelnde Leitlinie bestimmt [28]. Für die Leitlinien zum Diabetes mellitus wurde ein beständiges Leitliniengremium benannt, um so eine schnellere Aktualisierung der Leitlinien zu ermöglichen [193]. Die Entwicklergruppen bestehen vor allem aus Haus- und Fachärzten, Leistungserbringern und *commissioners*; je nach Leitlinienthema zusätzlich aus Epidemiologen, Forschern, Statistikern oder Ökonomen [28]. Sie vertreten während ihrer Arbeit in der Leitlinienentwicklung im Gegensatz zu den Entwicklern der Nationalen VersorgungsLeitlinien und AWMF-Leitlinien nicht ihre jeweilige berufliche Gesellschaft [28]. Die Entwicklergruppen enthalten außerdem mindestens zwei Laienmitglieder, um eine Einbindung der Perspektive der Patienten, der Pflegenden oder der Öffentlichkeit zu gewährleisten [28]. Auch sie stellen keine Vertretung einer Organisation dar, sondern bringen ihre persönliche Meinung zum Ausdruck [28]. Gegebenenfalls werden Leitliniengremien bei der Formulierung ausgewählter Empfehlungen von sogenannten „*co-opted members*“ unterstützt [28]. Diese beteiligen sich an den Diskussionen, sind aber nicht stimmberechtigt [28]. Außerdem kann bei unzureichender Evidenz für die Formulierung

einer Empfehlung ein „*expert witness*“ einberufen werden, welcher durch seine Expertise das Gremium unterstützt, aber ebenfalls nicht stimmberechtigt ist [28].

Im Ergebnis stützen sich sowohl die AWMF/das Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien und das NICE auf Fachgremien in der Erstellung ihrer Leitlinien und binden Patienten ein. Die Zusammensetzung der Gremien und die Art der Patientenbeteiligung unterscheiden sich jedoch. Während die Mitglieder der Entwicklergruppe der AWMF-Leitlinien und Nationalen VersorgungsLeitlinien ihre jeweilige Fachgesellschaft oder Organisation vertreten, ist bei NICE für ein Mitglied einer Entwicklergruppe eine Zugehörigkeit zu einer Fachgesellschaft oder Organisation nicht notwendig und jedes Mitglied bringt während des Entwicklungsprozesses einer Leitlinie ausschließlich seine persönliche Meinung zum Ausdruck.

5.1.3 Anwenderzielgruppe

Zu allen untersuchten Hauptleitlinien finden sich Angaben bezüglich der Anwenderzielgruppe.

Der Leitfaden zur Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinien enthält dazu folgende Aussage:

„Die Empfehlungen der NVL richten sich an alle Ärztinnen und Ärzte, die in den von der NVL angesprochenen Versorgungsbereichen tätig sind; an die nicht-ärztlichen Fachberufe, die in den von einer NVL angesprochenen Versorgungsbereichen tätig sind (z. B. Pflegekräfte, Ergotherapeuten, Physiotherapeuten, Apotheker); an betroffene Patienten und ihr persönliches Umfeld (z. B. Eltern, Partner, Kinder) unter Nutzung von speziellen Patientenleitlinien und Patienteninformationen. Die NVL richten sich weiterhin an die Vertragsverantwortlichen von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „Integrierten Versorgungsverträgen“; an die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien die Grundlage für die NVL bilden können; an die Kostenträger im Gesundheitssystem; an die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.“ [27]

In den untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien finden sich teilweise Anpassungen der Adressatenangabe entsprechend des Krankheitsbildes [42, 79, 90, 105, 192].

Die Leitlinien NG28 und NG19 des NICE richten sich an medizinisches Fachpersonal, das Patienten mit Diabetes beziehungsweise diabetischem Fußsyndrom versorgt und an *commissioners* und Dienstleister im Bereich des Diabetes mellitus Typ 2 beziehungsweise des diabetischen Fußsyndroms [194, 195]. Als Adressaten werden außerdem Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und die mit ihrer Pflege Beschäftigten genannt [194, 195].

Zusammenfassend sind die Anwenderzielgruppen weitgehend identisch, unterscheiden sich jedoch insoweit als sich staaten spezifische Besonderheiten der Gesundheitssysteme erkennen lassen. Dies sind zum einen mit den „strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „integrierten Versorgungsverträgen“ die Versorgungsstrukturen speziell in Deutschland und mit den „*commissioners*“ ein Charakteristikum des Gesundheitssystems des Vereinigten Königreichs.

5.1.4 Evidenzsuche und -auswahl

Das generelle Vorgehen der Evidenzsuche und -auswahl bei der Erstellung von Leitlinien wird in den Leitfäden der AWMF, der Nationalen VersorgungsLeitlinien und des NICE beschrieben. Das individuelle Vorgehen im Rahmen der Entwicklung der jeweils untersuchten Hauptleitlinien wird bei den Nationalen VersorgungsLeitlinien in einem separaten Dokument, dem sogenannten „Leitlinienreport“, bei den NICE-Leitlinien in der jeweiligen Langfassung für die Anwender der Leitlinie dargestellt.

Die Evidenzsuche bei der Erstellung der untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien erfolgte mithilfe eines iterativen hierarchischen Rechercheprozesses [1]. Dabei wurde im Rahmen einer systematischen Leitlinienrecherche zunächst nach möglichen aktuellen Quell- und Referenz-Leitlinien gesucht und von diesen im Anschluss eine Auswahl getroffen anhand ihrer methodischen Qualität und ihrer Übertragbarkeit auf den Versorgungsalltag in Deutschland [27]. Die Überprüfung erfolgte dabei in der Regel mit dem DELBI-Instrument [27].

Die Quell-Leitlinien wurden für eine Leitlinienadaptation genutzt [27]. Bei mehreren Quell-Leitlinien wurde eine Leitliniensynopse erstellt [27]. Die Referenz-Leitlinien wurden als Evidenzgrundlage genutzt [27]. Im Rahmen der Leitlinienadaption zur Erstellung Nationaler VersorgungsLeitlinien können Empfehlungen von den Leitliniengremien auch unverändert übernommen werden [27]. Die vorgenommenen Evidenzklassifizierungen der Literatur der Quell-Leitlinien wurden bei allen untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien nicht verändert [42, 79, 90, 105, 192]. Für die untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien wurden dabei auch NICE-Leitlinien zweimal als Quell-Leitlinie und einmal als Referenz-Leitlinie genutzt [106, 186, 190].

Eine systematische Aktualisierungsrecherche der Fragestellungen der Quell-Leitlinien beziehungsweise ergänzende systematische Recherchen nach aggregierter Evidenz und/oder Primärstudien für ausgewählte Fragestellungen wird, falls notwendig, zusätzlich durchgeführt [27]. Dies stellt jedoch die Ausnahme dar [27]. Im Falle einer Notwendigkeit zusätzlicher Recherchen erfordern die hierbei gefundenen Übersichtsarbeiten eine Qualitätsbewertung und die identifizierten Primärstudien werden mithilfe von im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt [27]. Bei der Auswahl der Primärstudien wird zunächst der Titel und das *Abstract* und in einem zweiten Schritt der Volltext überprüft [27]. Dabei werden stichprobenartig Kontrollen durch eine zweite Person durchgeführt [27]. Die ausgewählten aggregierten Evidenzen und Primärstudien werden in Evidenztabelle dargestellt [27].

Im Rahmen der Entwicklung der NICE-Leitlinien NG28 und NG19 wurde für jede gesundheitsrelevante Frage eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Bezüglich der Suchstrategie wird durch das „Developing NICE guidelines: the manual“ keine bestimmte

Strategie bevorzugt, sondern es werden verschiedene Strategien, zu denen auch der iterative Ansatz gehört, beschrieben [28]. Andere Leitlinien können grundsätzlich auch als Evidenz berücksichtigt werden [28]. Handelt es sich dabei um Leitlinien von Programmen, die von NICE anerkannt sind, entfällt die andernfalls notwendige Qualitätsanalyse mithilfe des AGREE-II-Instrumentes [28]. Bei der Verwendung anderer Leitlinien muss die den Empfehlungen zugrundeliegende Evidenz von dem Leitliniengremium jedoch im Gegensatz zu dem Vorgehen bei der Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinien neu bewertet und zusammengefasst werden und die Entwicklergruppe sollte ihre eigenen Empfehlungen formulieren [28].

Die Auswahl der Primärstudien verlief bei den NICE-Leitlinien – konkordant zu dem Vorgehen bei der Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinien – nach im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien [28]. Es erfolgte ebenfalls zunächst die Überprüfung des Titels und des *Abstracts*, anschließend die des Volltextes sowie stichprobenartige Kontrollen durch eine zweite Person [28]. In den Leitlinien des NICE wurde die Evidenz wie bei den Nationalen VersorgungsLeitlinien in Evidenztabelle dargestellt, falls möglich jedoch zusätzlich in Meta-Analysen zusammengefasst [28]. Die Evidenzsuche im Rahmen der Erstellung von NICE-Leitlinien wird ergänzt um Studien zur Kosteneffektivität und um Evidenz zur Identifizierung möglicher Chancenungleichheiten im Zugang zu gesundheitsfördernden Maßnahmen [28].

Zusammenfassend zeigt sich jeweils ein einheitliches methodisches Vorgehen bei der Evidenzsuche und -auswahl im Rahmen der untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien und NICE-Leitlinien. Als Unterschied lassen sich zum einen die verwendeten Instrumente zur Qualitätsüberprüfung möglicher Quell-Leitlinien feststellen, wobei das DELBI-Instrument auf dem Vorgänger des AGREE-II-Instrumentes basiert. Außerdem unterscheidet sich der Umgang mit Quell-Leitlinien. Als Besonderheit der Leitlinien des NICE kann die stetige Berücksichtigung der gesundheitsökonomischen Aspekte sowie das Ziel der Minimierung einer Chancenungleichheit im Zugang zu gesundheitsfördernden Maßnahmen vermerkt werden.

5.1.5 Beschreibung der Stärken und Schwächen der Evidenz

Alle untersuchten Hauptleitlinien verwenden ein Klassifikationssystem zur Angabe der Qualität der verwendeten Evidenz. Es stehen allerdings verschiedene Klassifikationssysteme zur Verfügung und es lassen sich Unterschiede in der Auswahl der Klassifikationssysteme in den untersuchten Hauptleitlinien feststellen.

Die Nationalen VersorgungsLeitlinien veränderten die Evidenzgraduierung der jeweiligen Quell-Leitlinien nicht und benutzten verschiedene Klassifikationssysteme zur Bewertung

zusätzlich verwendeter Literatur. In den Leitlinien nvl-001g, nvl-001e und nvl-001b erfolgte die Graduierung mithilfe des Klassifikationsschemas des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [42, 79, 105] und in der Leitlinie nvl/001d mithilfe des Klassifikationsschemas des Oxford Centre for Evidence-based Medicine [192]. Die Leitlinie nvl/001c bewertete die zusätzliche Literatur in Anlehnungen an die Schemata der Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) und SIGN [90].

In den NICE-Leitlinien sollte die Evidenzgraduierung mithilfe des im Leitfaden abgebildeten Klassifikationssystems nach GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) vorgenommen werden [28]. Bei diesem wird im Gegensatz zu den verwendeten Klassifikationsschemata der Nationalen VersorgungsLeitlinien die Evidenz aus der *Outcome*-Perspektive bewertet [1].

Die Klassifikationssysteme des SIGN, des Oxford Centre for Evidence-based Medicine und jenes aus der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001c werden in den Tabellen A.1 [196], A.2 [197] und A.3 [90] im Anhang veranschaulicht. Das GRADE-Klassifikationssystem, das im Leitfaden für die Erstellung von NICE-Leitlinien enthalten ist, wird in der Tabelle A.4 [28] im Anhang abgebildet.

Zusammenfassend zeigt sich, dass alle Hauptleitlinien die Bewertung der Qualität der Evidenz mithilfe eines Klassifikationssystems vornahmen. Die Auswahl des Klassifikationssystems unterschied sich jedoch zwischen den untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien und NICE-Leitlinien sowie ebenfalls innerhalb der Nationalen VersorgungsLeitlinien.

5.1.6 Methodisches Vorgehen bei der Formulierung und Konsentierung der Empfehlungen

Im Rahmen der Verabschiedung der Empfehlungen werden grundsätzlich informelle und formale Verfahren unterschieden [1]. Zu den formalen Abstimmungsprozessen gehören verschiedene wissenschaftlich begründete Verfahren wie der nominale Gruppenprozess, die strukturierte Konsensuskonferenz und die Delphi-Technik [1]. Die formalen Konsensusverfahren folgen einem definierten Ablauf und werden möglichst durch einen neutralen Moderator geleitet [1].

Die Stärke der verabschiedeten Empfehlungen kann graduiert werden [1, 27, 28]. Hierdurch können neben der Evidenz weitere Kriterien wie beispielsweise die persönlichen Erfahrungen der Mitglieder des Leitliniengremiums und die Wünsche der Patienten berücksichtigt werden [1, 27, 28].

Die Empfehlungen der untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien wurden im Rahmen nominaler Gruppenprozesse, also formaler Konsensusverfahren, beschlossen [1, 27, 42, 79,

90, 105, 192]. Wird bei der Erstellung von AWMF-Leitlinien und Nationalen VersorgungsLeitlinien kein Konsens zwischen den beteiligten Fachgesellschaften erzielt, kann mit dieser Situation auf verschiedene Weise umgegangen werden [1, 27]. In den untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien lag mehrfach ein Dissens zwischen den Fachgesellschaften vor [42, 105, 192]. Die Fachgesellschaften, die die jeweiligen Handlungsempfehlungen nicht mittragen wollten, konnten ihren Dissens durch abweichende Empfehlungen mitsamt Begründungen darstellen [42, 105, 192]. Die Handlungsempfehlungen wurden in den formalen Konsensusverfahren mithilfe des Klassifikationsschemas nach GRADE mit Empfehlungsgraden versehen [1, 27, 42, 79, 90, 105, 192]. Das Klassifikationsschema nach GRADE beinhaltet die Angabe eines Empfehlungsgrades sowie eine sprachliche und symbolische Graduierung und wird in der Tabelle A.5 [1, 27, 42, 79, 90, 105, 192] im Anhang veranschaulicht.

Bei der Verabschiedung von Empfehlungen im Rahmen der Erstellung von NICE-Leitlinien kommen laut des Leitfadens „Developing NICE guidelines: the manual“ in der Regel und damit im Gegensatz zu den Nationalen VersorgungsLeitlinien informelle Konsensusmethoden zur Anwendung [28]. In dem Leitfaden wird ebenfalls der Umgang mit einem Dissens innerhalb des Leitliniengremiums beschrieben. Hiernach sollten die Gründe für den fehlenden Konsens dokumentiert werden und die Unsicherheit im Rahmen der Graduierung der Empfehlung zum Ausdruck gebracht werden [28]. Dies war jedoch in den untersuchten Hauptleitlinien des NICE nicht erforderlich [187, 191]. Die Graduierung der Empfehlungen erfolgt bei der Erstellung der NICE-Leitlinien ebenfalls nach GRADE, jedoch wird die Stärke der Empfehlung rein sprachlich zum Ausdruck gebracht [28, 198].

Im Ergebnis unterscheidet sich das Vorgehen der untersuchten Hauptleitlinien in der Formulierung und Konsentierung der Empfehlungen. Während durch die AWMF beziehungsweise im Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien formale Konsensusverfahren angewandt werden und eine Graduierung der Empfehlung mithilfe der Vergabe von Empfehlungsgraden sowie einer sprachlichen sowie symbolischen Wertung vorgenommen wird, werden die Empfehlungen der NICE-Leitlinien in der Regel im Rahmen informeller Konsensusmethoden verabschiedet und rein sprachlich graduiert.

5.1.7 Verknüpfung der Empfehlungen mit der Evidenz

Alle untersuchten Hauptleitlinien verknüpfen die Empfehlungen mit der Evidenz.

In den untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien wird die den Empfehlungen zugrunde liegende Evidenz zusammengefasst [42, 79, 105, 192] und/oder die Evidenz im Rahmen von Quellenangaben [42, 79, 90, 105, 192] genannt. Zum Teil werden zusätzlich Evidenztabelle veröffentlicht [42, 79].

Die Verknüpfung der Empfehlungen mit der Evidenz erfolgt in den NICE-Leitlinien NG28 und NG19 mithilfe von Evidenztabelle und einer Beschreibung der Evidenz [187, 191].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Hauptleitlinien die Empfehlungen mit der Evidenz verknüpfen, sich in ihrem Vorgehen jedoch unterscheiden, auch innerhalb der untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien.

5.1.8 Externe Begutachtung

Alle untersuchten Hauptleitlinien der AWMF/NVL und des NICE wurden vor ihrer Veröffentlichung extern begutachtet.

Im Rahmen der externen Begutachtung der Nationalen VersorgungsLeitlinien wird eine Konsultationsfassung auf der Webseite des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (<http://www.leitlinien.de>) veröffentlicht [27]. Die Öffentlichkeit hat die Möglichkeit während eines angekündigten begrenzten Zeitraums die Konsultationsfassung zu kommentieren [1, 27]. Dieser Zeitraum betrug bei der Leitlinie nvl-001b vier Wochen [106], bei der Leitlinie nvl-001g zwei Monate [186] und bei den Leitlinien nvl/001d, nvl-001e und nvl/001c drei Monate [188–190]. Die Kommentare werden nach Abschluss der öffentlichen Konsultationsphase an die Entwicklergruppe weitergeleitet [1, 27]. Diese nehmen zu den Kommentaren Stellung und prüfen, ob sich daraus Änderungen an der Leitlinie ergeben [1, 27]. Im Leitlinienreport wird der Ablauf der externen Begutachtung der Leitlinie und der Umgang der Entwicklergruppe mit den Kommentaren festgehalten [1, 27].

Die externe Begutachtung der Leitlinien des NICE erfolgt durch eine Veröffentlichung der Konsultationsfassung der jeweiligen Leitlinie auf der Webseite des NICE (<http://www.nice.co.uk>) zur Kommentierung durch sogenannte „*stakeholder*“ über einen bestimmten Zeitraum [28]. Als *stakeholder* können sich Organisationen mit Interesse an dem von der jeweiligen Leitlinie behandelten Thema registrieren [28]. Es kann sich dabei unter anderem um Patientenorganisationen, medizinische Fachgesellschaften, Anbieter medizinischer Leistungen, pharmazeutische Unternehmen, Organisationen zur Förderung von Forschung sowie Ministerien handeln [28]. Die Registrierung als *stakeholder* kann während des gesamten Entwicklungszeitraums der jeweiligen Leitlinie erfolgen [28]. Nach Abschluss der Konsultationsphase, welche bei den Leitlinien NG28 und NG19 zwischen ein bis zwei Monaten betrug, werden die Kommentare von dem Leitliniengremium beantwortet und gegebenenfalls daraus resultierende Änderungen an der Konsultationsfassung der Leitlinie beschlossen [28]. Die Kommentare der *stakeholder* und die Antworten sowie gegebenenfalls vorgenommene Änderungen werden auf der Webseite des NICE veröffentlicht [28]. Auch nicht registrierte *stakeholder* oder Einzelpersonen können die Konsultationsfassung der Leitlinie kommentieren [28]. Diese Kommentare werden durch das Leitliniengremium

durchgesehen, jedoch nicht veröffentlicht und beantwortet [28]. Die endgültige Leitlinie wird den registrierten *stakeholdern* zwei Wochen vor Publikation zugesandt [28].

Das Vorgehen der externen Begutachtung war bei den untersuchten Hauptleitlinien der AWMF/NVL und NICE weitgehend identisch, jedoch lässt sich ein Unterschied im Umgang mit den Kommentaren feststellen. Während bei NICE eine Registrierung als *stakeholder* (nicht möglich als Einzelperson) für eine Veröffentlichung und Beantwortung der Kommentare durch die Leitliniengremien erforderlich ist, ist im Rahmen der Leitlinien der AWMF/NVL keine Registrierung notwendig und die Gremien nehmen zu allen Kommentaren Stellung.

5.1.9 Aktualisierung

Die Leitfäden zur Erstellung der AWMF-Leitlinien, Nationalen VersorgungsLeitlinien und NICE-Leitlinien erläutern, dass die Leitlinien im Falle neuer relevanter Erkenntnisse sowie in regelmäßigen Zeitabständen – bei den AWMF-Leitlinien und den Nationalen VersorgungsLeitlinien innerhalb von fünf Jahren; bei den NICE-Leitlinien nach fünf Jahren – bezüglich der Notwendigkeit einer Aktualisierung überprüft werden sollten [1, 27, 28].

Drei der fünf untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien sind in ihrer Gültigkeit abgelaufen. Im Verlauf des Promotionsvorhabens wurde eine Aktualisierung und Zusammenführung aller Nationalen VersorgungsLeitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 und seiner diabetischen Folgeerkrankungen angemeldet und eine Fertigstellung ist bis zum 31.07.2020 geplant [199].

Die untersuchten NICE-Leitlinien NG28 und NG19 sind aktuell.

Es zeigt sich folglich, dass Aktualisierungen der Leitlinien der AWMF/NVL und des NICE vorgesehen sind, jedoch in unterschiedlichen Zeiträumen. Die praktische Durchführung der Aktualisierungen zeigte sich bei den untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien allerdings verzögert, weshalb ein Teil der untersuchten Leitlinien nicht mehr gültig ist.

5.1.10 Implementierung

Die Leitlinienprogramme der AWMF/NVL und des NICE setzen sich intensiv mit der Implementierung ihrer Leitlinien auseinander, um die Anwendung der Handlungsempfehlungen im Versorgungsalltag zu fördern [1, 28, 200]. Dabei gilt es, Barrieren für die Umsetzung der Leitlinien zu identifizieren und mithilfe von Implementierungshilfen abzubauen [1, 28, 200]. Essentiell für die Leitlinien-Implementierung sind dabei Rückmeldungen der Anwender und der Zielpopulation [1, 28]. Im Folgenden werden die weiteren Strategien der AWMF/NVL und des NICE beschrieben.

Die untersuchten Hauptleitlinien aus Deutschland werden als sogenanntes „Leitlinien-Set“ auf der Webseite des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (<http://www.leitlinien.de>) und im Leitlinienregister der AWMF (<http://www.awmf.org>) veröffentlicht und stehen kostenfrei zur Verfügung. Das Leitlinien-Set sollte aus einer Lang- und Kurzfassung, einem Leitlinienreport zur transparenten Darstellung des Entwicklungsprozesses, einer Patientenleitlinie und gegebenenfalls weiteren Materialien wie z. B. Informationen für Patienten und Dokumentationsbögen bestehen [27]. Im Leitlinienregister der AWMF werden die genannten Komponenten bis auf eine Patientenleitlinie zur Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g für alle untersuchten Hauptleitlinien geführt. Die Webseite des Programms für Nationale Versorgungsleitlinien enthält nur die Dokumente der Nationalen VersorgungsLeitlinien mit bestehender Gültigkeit, also für die Leitlinien nvl-001e und nvl-001b. Weitere Implementierungsmaßnahmen umfassen: Publikation im „Deutschen Ärzteblatt“, Verbreitung über die Publikationsorgane und bei Kongressen, Informieren von Einrichtungen der gemeinsamen Selbstverwaltung und von Berufsorganisationen, Übernahme in bestehende Qualitätsmanagementsysteme, Erstellung von zertifizierten ärztlichen Fortbildungen (CME-Fortbildungen in Zeitschriften oder Internetbasierte Module) [27].

Die untersuchten Hauptleitlinien des NICE sind auf der Webseite des NICE ebenfalls als Lang- und Kurzfassung sowie als Patientenleitlinie kostenfrei erhältlich. Die Darstellung des methodischen Vorgehens erfolgt in der Langfassung der jeweiligen Leitlinie und in zusätzlich veröffentlichten Dokumenten. Zur Verbreitung der Leitlinie werden Kongresse, Workshops und Pressekonferenzen sowie soziale Netzwerke genutzt [28]. Das NICE stellt ein sogenanntes „*baseline assessment tool*“ zur Verfügung, mit denen die Anwender die Übereinstimmung ihrer Standards mit den Empfehlungen des NICE kontrollieren können [28]. Außerdem können mithilfe von Vorlagen mögliche Einsparungen durch Umsetzung der Empfehlungen des NICE berechnet werden [28]. Wenn durch die Implementierung der Leitlinienempfehlungen eine signifikante Erhöhung der Kosten erwartet wird oder die Implementierung der Leitlinie als schwierig eingeschätzt wird, veröffentlicht das NICE zusätzlich zu der Leitlinie einen Bericht, mit dem die Bedeutung der Implementierung der Leitlinie unterstrichen wird [28]. Das NICE benutzt bei Bedarf zur Implementierung von Leitlinien außerdem bildliche Zusammenfassungen, Schnelleinstiege, Entscheidungshilfen für Patienten und Fallstudien [28]. Zur Unterstützung lokaler Organisationen in der Leitlinien-Implementierung wurde zudem das sogenannte „*NICE field team*“ gegründet [28].

Die Strategien der Implementierung der AWMF/NVL und des NICE sind ähnlich. Hervorzuheben ist die Nutzung ökonomischer Argumente als Implementierungsmethode des NICE. Auf das Thema der Gesundheitsökonomie in der Leitlinienentwicklung wird das nächste Kapitel näher eingehen.

5.1.11 Berücksichtigung ökonomischer Aspekte

Die nachfolgende Tabelle 22 (eig. Darst., basierend auf [42, 79, 90, 105, 187, 191, 192]) dient der Darstellung, inwieweit ökonomische Aspekte von den untersuchten Hauptleitlinien berücksichtigt wurden.

Berücksichtigung ökonomischer Aspekte		
Diabetes mellitus Typ 2	AWMF/NVL: nvl-001g	Keine Berücksichtigung ökonomischer Aspekte
	NICE: NG28	Berücksichtigung ökonomischer Aspekte
Diabetische Nephropathie	AWMF/NVL: nvl/001d	Es findet sich folgende Angabe: <i>„Bei unumstrittener Priorität der Qualität verschließen sich die Träger des NVL-Programms nicht den Fragen der Wirtschaftlichkeit. Hierbei müssen allerdings auch bei Kostenaspekten, im Sinne einer angemessenen medizinischen Versorgung im Rahmen der Zuständigkeitsbereiche der Gesetzlichen Krankenversicherung, der Privatkrankenkassen und der Rehabilitation, die Prinzipien einer rationalen Diagnostik und Therapie zum Wohle der Patienten und der Bevölkerung beachtet werden. Für die meisten diagnostischen und therapeutischen Interventionen gibt es bislang jedoch nur unzureichende Daten und diese gestatten kaum eine sichere Abschätzung ökonomischer Konsequenzen.“</i> [192]
	NICE	Keine Leitlinie spezifisch zur diabetischen Nephropathie vorhanden
Diabetische Neuropathie	AWMF/NVL: nvl-001e	Keine Angaben bezüglich der Berücksichtigung ökonomischer Aspekte
	NICE	Keine Leitlinie spezifisch zur diabetischen Neuropathie vorhanden
Diabetisches Fußsyndrom	AWMF/NVL: nvl/001c	Keine Angaben bezüglich der Berücksichtigung ökonomischer Aspekte
	NICE: NG19	Berücksichtigung ökonomischer Aspekte
Diabetische Retinopathie	AWMF/NVL: nvl-001b	Keine Berücksichtigung ökonomischer Aspekte
	NICE	Keine Leitlinie spezifisch zur diabetischen Retinopathie vorhanden

Tabelle 22: Berücksichtigung ökonomischer Aspekte (eig. Darst., basierend auf [42, 79, 90, 105, 187, 191, 192])

Die Leitfäden der Nationalen VersorgungsLeitlinien und AWMF-Leitlinien beschreiben, dass ökonomische Aspekte bei der Vergabe von Empfehlungsgraden einbezogen werden sollten [1, 27]. Sie führen dies jedoch nicht weiter aus. In den untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien fanden sich bezüglich der Berücksichtigung ökonomischer Aspekte unterschiedliche beziehungsweise keine Angaben (siehe Tabelle 22).

Im Rahmen der Formulierung von Empfehlungen werden bei der Erstellung von NICE-Leitlinien nicht nur die klinische Effektivität, sondern auch die Kosteneffektivität der zu empfehlenden Interventionen bewertet [28]. Die Kosteneffektivität wird dabei als inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (*incremental cost-effectiveness ratio*; ICER) bestimmt, welche sich mithilfe der Differenz der Kosten zweier zu vergleichender Interventionen dividiert durch die Differenz der durch die Interventionen jeweils erreichten „Qualitätsadjustierten Lebensjahre“ (QALYs) berechnen lässt [28]. QALYs berücksichtigen sowohl die Verlängerung der Lebenszeit als auch die Lebensqualität [201]. Die Lebensqualität wird dabei von null (schlechteste Lebensqualität) bis eins (bestmögliche

Lebensqualität) angegeben [201]. QALYs sind das Produkt der Verlängerung der Lebenszeit multipliziert mit dem Nutzwert der Lebensqualität [201].

Das NICE hat keine absoluten Grenzwerte des ICER festgelegt, jedoch wird ein ICER unter 20.000 britischen Pfund generell als kosteneffektiv angesehen [28]. Bei einem ICER zwischen 20.000–30.000 britischen Pfund ist bei positiver Empfehlung eine Begründung nötig; bei einem ICER über 30.000 britischen Pfund entsprechend eine stärkere Begründung [28].

Die systematische Literaturrecherche im Rahmen der Entwicklung der NICE-Leitlinien beinhaltet ebenfalls die Suche nach ökonomischen Analysen [28]. Wird diesbezüglich eine unzureichende Evidenzlage festgestellt, werden gegebenenfalls ökonomische Analysen durch das NICE selbst durchgeführt [28].

Im Ergebnis lässt sich eine deutliche Gewichtung ökonomischer Aspekte im Rahmen der Erstellung von NICE-Leitlinien feststellen, während der Umgang mit ökonomischen Aspekten im Rahmen der untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien unterschiedlich ausfiel.

5.1.12 Messgrößen für die Bewertung der Prozess- und Ergebnisqualität

Leitlinien als Instrumente der *Evidence-based Medicine* sollen die Versorgungsqualität verbessern und durch eine Vermeidung von Fehlversorgung zu einer effektiveren Nutzung der begrenzten Ressourcen führen [3]. Mithilfe von Qualitätsindikatoren kann die praktische Umsetzung von Leitlinienempfehlungen kontrolliert und die Auswirkungen der Leitlinie auf die Versorgungsqualität evaluiert werden [202, 203]. Qualitätsindikatoren bilden die Qualität der Versorgung mittels Zahlen beziehungsweise Zahlenverhältnissen indirekt ab und können sich auf die Qualitätsdimensionen der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität beziehen [202, 203]. Sie stellen den Ist-Zustand der Versorgung dar [202, 203]. Durch einen Vergleich mit Referenzbereichen, die den Soll-Zustand definieren, können Bereiche der Versorgung identifiziert werden, in denen Handlungsbedarf zur weiteren Verbesserung der Versorgung besteht [202, 203].

Die Erstellung von Qualitätsindikatoren unterliegt – wie die Erstellung von Leitlinien auch – hohen methodischen Anforderungen [202, 203]. Das Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien und das NICE haben in der Folge jeweils einen Leitfaden hierfür entwickelt [202, 203].

Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien werden vorläufig methodisch bewertete Qualitätsindikatoren aus denjenigen Empfehlungen abgeleitet, die mit dem höchsten Empfehlungsgrad versehen sind, den Zielen der Leitlinie gleichkommen und

messbar sind [202]. Außerdem werden bereits eingesetzte nationale und internationale Qualitätsindikatoren berücksichtigt [202]. Die vorläufige methodische Bewertung erfolgt anhand folgender fünf ausgewählter Kriterien des Bewertungsinstrumentes QUALIFY: Bedeutung für das Versorgungssystem, Klarheit der Definitionen, Beeinflussbarkeit der Indikatoreausprägung, Risiko für Fehlsteuerung sowie Evidenz- und Konsensbasierung des Indikators [202]. Erreichen die Qualitätsindikatoren eine zuvor festgelegte Annahmeschwelle, werden sie angenommen [202]. Zu weiteren drei Kriterien des QUALIFY-Instrumentes werden zusätzlich Angaben gemacht, jedoch keine Bewertung durchgeführt [202]. Dies sind: Risikoadjustierung, Datenverfügbarkeit und Implementationsbarrieren [202]. Um praktisch angewandt werden zu können, müssen die vorläufigen methodischen Qualitätsindikatoren der Nationalen VersorgungsLeitlinien allerdings noch mithilfe von Pilottests methodisch überprüft werden [202].

Nicht aus allen untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien wurden Qualitätsindikatoren abgeleitet. Werden Qualitätsindikatoren genannt, bestehen sie aus einem Zähler (Z) und einem Nenner (N). Die nachstehende Tabelle 23 (eig. Darst., basierend auf [42, 79, 90, 105, 192]) dient der Übersicht über die Qualitätsindikatoren der untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien.

Qualitätsindikatoren der untersuchten Hauptleitlinien des AWMF-Registers
„Therapie des Typ-2-Diabetes“ (nvl-001g): Es wurden keine Qualitätsindikatoren abgeleitet; Verweis an etablierte Qualitätsindikatoren im Rahmen der DMPs.
„Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ (nvl/001d): 1. Z: Anzahl der Patienten, bei denen Risikofaktoren für eine Nierenerkrankung erfasst sind N: Alle Menschen mit Diabetes 2. Z: Anzahl der Patienten, bei denen die eGFR bestimmt wurde N: Alle Patienten mit Diabetes und vorliegender Albuminurie 3. Z: Anzahl der Patienten, bei denen der Serumkreatininspiegel innerhalb einer Woche vor sowie 24 bis 72 Stunden nach der Applikation jodhaltiger Kontrastmittel bestimmt wurde N: Alle Patienten mit Diabetes und Applikation jodhaltiger Kontrastmittel 4. Z: Anzahl der Patienten, die mit einem ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten behandelt werden N: Alle Patienten mit diabetischer Nephropathie und Hypertonie
„Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ (nvl-001e): 1. Z: Anzahl der Patienten, deren jährliches Screening der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie als Minimum die folgenden Untersuchungen umfasst: Untersuchung des Vibrationsempfindens mit der 128 Hz-Stimmgabel nach Rydel-Seiffer + Untersuchung des Druck- und Berührungsempfindens mit dem 10 g-Monofilament + Erhebung von Schmerzsymptomen an den unteren Extremitäten mithilfe der numerischen Analogskala N: Alle Patienten mit Diabetes 2. Z: Anzahl der Patienten mit nachgewiesenem Engpasssyndrom N: Alle Patienten mit chirurgischer Nervendekompression
„Typ-2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen“ (nvl/001c): Es wurden keine Qualitätsindikatoren abgeleitet; Hinweis, dass soweit wie möglich bereits bestehende Qualitätsindikatoren verwendet werden sollten.
„Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“ (nvl-001b): Es wurden keine Qualitätsindikatoren abgeleitet; Hinweis, dass soweit wie möglich bereits bestehende Qualitätsindikatoren verwendet werden sollten.

Tabelle 23: Qualitätsindikatoren der untersuchten Hauptleitlinien des AWMF-Registers (eig. Darst., basierend auf [42, 79, 90, 105, 192])

Abkürzungen: Z: Zähler; N: Nenner

Das NICE erstellt seit dem Jahr 2009 sogenannte „*Quality standards*“ [203]. Diese benennen *Quality statements* und dazu gehörige Qualitätsindikatoren für ausgewählte Versorgungsbereiche, in denen eine Verbesserung der Qualität priorisiert wird [203]. Sie basieren auf NICE-Leitlinien beziehungsweise Leitlinien, welche von NICE anerkannt werden [203]. Teil der Expertengruppe zur Erstellung eines *Quality standards* sind auch Mitglieder der Gremien, die in der Leitlinien-Entwicklung mitgewirkt haben [203]. Zudem werden Laienmitglieder eingebunden [203]. Außerdem haben *stakeholder* zu Beginn des Erstellungsprozesses und nach Fertigstellung des Entwurfs des *Quality standards* die Möglichkeit der Kommentierung [203]. Im Gegensatz zu der Entwicklung der Qualitätsindikatoren im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien wird bei Bedarf eine Pilottestung durchgeführt [203]. In jedem Fall erfolgt vor der Veröffentlichung des *Quality standards* noch eine interne Qualitätskontrolle [203]. Nach Herausgabe des *Quality standards* sollte jährlich geprüft werden, ob eine Aktualisierung notwendig ist [203]. In der nachfolgenden Tabelle 24 [204] werden die im *Quality standard* „Diabetes in adults“ (QS6) genannten *Quality statements* und Messgrößen der Prozess- und Ergebnisqualität für die Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wiedergegeben.

1. **Erwachsene mit einem hohen Risiko der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 erhalten das Angebot einer Überweisung zu einem Programm zur intensiven Lebensstilmodifikation.**
 - Messgrößen der Prozessqualität:
 - a) **Z:** Anzahl der Personen, die zu einem Programm zur intensiven Lebensstilmodifikation überwiesen werden
N: Alle Erwachsenen mit einem hohen Risiko der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2
 - b) **Z:** Anzahl der Personen, die an einem Programm zur intensiven Lebensstilmodifikation teilnehmen
N: Alle Erwachsenen mit einem hohen Risiko der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2, die zu einem Programm zur intensiven Lebensstilmodifikation überwiesen wurden
 - Messgrößen der Ergebnisqualität:
 - a) Erzielte Gewichtsabnahme der Teilnehmer von Programmen zur intensiven Lebensstilmodifikation
 - b) Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2
2. **Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 wird bei Diagnosestellung ein strukturiertes Schulungsprogramm angeboten.**
 - Messgrößen der Prozessqualität:
 - a) **Z:** Anzahl der Patienten, die bei Diagnosestellung zu einem strukturierten Schulungsprogramm überwiesen werden
N: Alle Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2
 - b) **Z:** Anzahl der Patienten, die an einem strukturierten Schulungsprogramm teilnehmen
N: Alle Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die nach Diagnosestellung zu einem strukturierten Schulungsprogramm überwiesen wurden
 - c) **Z:** Anzahl der Patienten, welche ein strukturiertes Schulungsprogramm abschließen
N: Alle Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die an einem strukturierten Schulungsprogramm teilnehmen
 - Messgröße der Ergebnisqualität: Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Fähigkeit des Selbstmanagements ihres Diabetes mellitus Typ 2 nach Teilnahme an einem strukturierten Schulungsprogramm
3. **Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, welche einen HbA_{1c}-Wert ≥ 58 mmol/mol ($\geq 7,5$ %) nach einer medikamentösen Monotherapie über sechs Monate aufweisen, erhalten das Angebot einer medikamentösen Dualtherapie.**
 - Messgröße der Prozessqualität:

Z: Anzahl der Patienten, bei denen eine medikamentöse Dualtherapie begonnen wird
N: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren HbA_{1c}-Wert ≥ 58 mmol/mol ($\geq 7,5$ %) nach medikamentöser Monotherapie über sechs Monate misst
 - Messgrößen der Ergebnisqualität:
 - a) Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 fühlen sich darin unterstützt, einen HbA_{1c}-Wert von 53 mmol/mol (7,0 %) anzustreben
 - b) Inzidenz von Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus
4. **Erwachsene mit einem moderaten oder hohen Risiko, ein diabetisches Fußsyndrom zu entwickeln, werden zu dem *foot protection service* überwiesen.**
 - Messgröße der Prozessqualität:

Z: Anzahl der Patienten, die zu dem *foot protection service* überwiesen werden
N: Alle Erwachsenen mit moderatem oder hohem Risiko für die Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms
 - Messgröße der Ergebnisqualität: Inzidenz der Minor- und Majoramputationen bei Personen mit Diabetes mellitus
5. **Erwachsene mit einem Extremitäten- oder lebensbedrohlichen diabetischen Fußsyndrom werden umgehend zu einer Beurteilung und Therapie zu einem Spezialisten überwiesen.**
 - Messgrößen der Prozessqualität:
 - a) **Z:** Anzahl der Patienten mit Extremitäten- oder lebensbedrohlichem diabetischem Fußsyndrom, die umgehend für eine Beurteilung und Therapie zu einem Spezialisten überwiesen wurden
N: Alle Vorstellungen mit Extremitäten- oder lebensbedrohlichem diabetischem Fußsyndrom

- | |
|---|
| b) Z: Anzahl der Patienten mit Extremitäten- oder lebensbedrohlichem diabetischem Fußsyndrom, bei denen der <i>multidisciplinary foot care service</i> informiert wurde
N: Alle Vorstellungen mit Extremitäten- oder lebensbedrohlichem diabetischem Fußsyndrom
- <u>Messgröße der Ergebnisqualität:</u> Inzidenz von Minor- und Majoramputationen bei Personen mit Diabetes mellitus |
|---|

Tabelle 24: *Quality statements und Messgrößen der Prozess- und Ergebnisqualität des Quality standards: „Diabetes in adults“ (QS6) zur Prävention und Versorgung des Diabetes mellitus Typ 2 und der diabetesspezifischen Folgeerkrankungen [204]*

Abkürzungen: Z: Zähler; N: Nenner

Festzuhalten ist, dass die Erstellung der Qualitätsindikatoren zum Diabetes mellitus Typ 2 und den diabetesspezifischen Folgeerkrankung nur teilweise in den untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien erfolgte. Wurden Qualitätsindikatoren erstellt, waren sie Teil der jeweiligen Nationalen VersorgungsLeitlinie. Im Register des NICE hingegen werden Qualitätsindikatoren aus den jeweiligen Leitlinien abgeleitet und in einem separaten *Quality standard* – so auch für den Diabetes mellitus Typ 2 – veröffentlicht.

5.1.13 Einfluss der finanzierenden Organisation auf die Inhalte der Leitlinien

In den untersuchten Leitlinienprogrammen erfolgt die Erstellung von Leitlinien übereinstimmend von redaktionell unabhängigen Entwicklergruppen [1, 27, 28].

Bei allen in diesem Vergleich untersuchten Hauptleitlinien des Registers der AWMF handelt es sich um Nationale VersorgungsLeitlinien. Die Entwicklung dieser Leitlinien wird von der BÄK und der KBV finanziert [27]. Die Mitglieder der Entwicklergruppe arbeiten ehrenamtlich ohne finanzielle Vergütung [27, 42, 79, 90, 105, 192]. Die für sie anfallenden Reisekosten werden von der jeweiligen Fachgesellschaft bezahlt [27, 42, 79, 90, 105, 192].

Auch die Gremien der NICE-Leitlinien entwickeln diese in redaktioneller Unabhängigkeit [28]. Sie werden während des Entwicklungsprozesses von Mitarbeitern des NICE unterstützt, welche jedoch nicht stimmberechtigt sind [28].

Abschließend lässt sich bei den Leitlinien der AWMF/NVL und des NICE kein Unterschied in der redaktionellen Unabhängigkeit der Entwicklergruppen feststellen.

5.1.14 Umgang mit Interessenkonflikten

Bei der Erstellung von Leitlinien gilt es, eine Einflussnahme auf die Inhalte durch bestehende Interessenkonflikte der Mitglieder des Leitliniengremiums zu vermeiden [205].

Die Leitfäden zur Erstellung der AWMF-Leitlinien, Nationalen VersorgungsLeitlinien und NICE-Leitlinien verlangen übereinstimmend eine schriftliche Erklärung der Mitglieder des Leitliniengremiums, ob Interessenkonflikte bestehen und deren Veröffentlichung [1, 27, 28]. Außerdem sollte der Umgang mit diesen Interessenkonflikten dokumentiert werden [1, 27, 28].

Die nachfolgende Tabelle 25 (eig. Darst., basierend auf [105, 186, 188–190, 206, 207]) dient der übersichtlichen Darstellung, wie mit Interessenkonflikten im Rahmen der Erstellung der untersuchten Hauptleitlinien umgegangen wurde.

Umgang mit Interessenkonflikten der Mitglieder der Entwicklergruppen der Hauptleitlinien				
Leitlinie		Schriftliche Offenlegung etwaiger Interessenkonflikte aller Mitglieder der Entwicklergruppe im Zusammenhang mit der Entwicklung der Leitlinie	Veröffentlichung der Interessenkonflikte auf der Webseite des entsprechenden Leitlinienprogramms	Erfordernis von Ausschlüssen
Diabetes mellitus Typ 2	AWMF/NVL: nvl-001g	Ja	Ja	Nein
	NICE: NG28	Ja	Ja	Ja
Diabetische Nephropathie	AWMF/NVL: nvl/001d	Ja	Nein	Keine Angaben
	NICE	Keine Leitlinie spezifisch zur diabetischen Nephropathie vorhanden		
Diabetische Neuropathie	AWMF/NVL: nvl-001e	Ja	Nein	Keine Angaben
	NICE	Keine Leitlinie spezifisch zur diabetischen Neuropathie vorhanden		
Diabetisches Fußsyndrom	AWMF/NVL: nvl/001c	Ja	Nein	Keine Angaben
	NICE: NG19	Ja	Ja	Ja
Diabetische Retinopathie	AWMF/NVL: nvl-001b	Ja	Ja	Nein
	NICE	Keine Leitlinie spezifisch zur diabetischen Retinopathie vorhanden		

Tabelle 25: Umgang mit Interessenkonflikten der Mitglieder der Entwicklergruppen der Hauptleitlinien (eig. Darst., basierend auf [105, 186, 188–190, 206, 207])

Im Ergebnis wurden in allen untersuchten Hauptleitlinien etwaige Interessenkonflikte der Mitglieder der Leitliniengremien im Zusammenhang mit der Entwicklung der Leitlinie schriftlich offengelegt. Während die Dokumente bei den NICE-Leitlinien auf der Webseite veröffentlicht wurden, geschah dies bei den Leitlinien der AWMF/NVL nur teilweise. Als weiterer Unterschied lässt sich die Erfordernis von Ausschlüssen von Mitgliedern der Entwicklergruppen der NICE-Leitlinien aufgrund von Interessenkonflikten feststellen, während dies bei den Leitlinien der AWMF/NVL nicht erforderlich war beziehungsweise sich diesbezüglich keine Angaben fanden.

5.2 Inhaltlicher Vergleich der Leitlinien

Nach der vergleichenden Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Hauptleitlinien werden im Folgenden die Inhalte der Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 und den diabetesspezifischen Folgeerkrankungen Nephropathie, Neuropathie, Fußsyndrom und Retinopathie aus den Registern der AWMF und des NICE hinsichtlich klinischer und versorgungsforschungsrelevanter Aspekte miteinander verglichen.

5.2.1 Inhaltlicher Vergleich der Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2

In den Registern der AWMF und des NICE wird jeweils eine Leitlinie zur Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 geführt.

Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001g „Therapie des Typ-2-Diabetes“ umfasst die Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 und geht darüber hinaus auf die intermediäre Hyperglykämie, besondere Situationen im Rahmen eines Diabetes mellitus Typ 2 sowie die Versorgungskoordination und das Nahtstellenmanagement ein. Zu den besonderen Situationen im Rahmen eines Diabetes mellitus Typ 2, die in der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g besprochen werden, zählen: Hypoglykämie, perioperatives Management, diabetisches Koma, Diabetes in der Arbeitswelt, Diabetes und Kraftfahren und Besonderheiten der Diabetestherapie im Alter und in der Altenpflege. Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001g wurde am 30.09.2013 veröffentlicht und ist seit dem 01.08.2018 in ihrer Gültigkeit abgelaufen. Sie wird jedoch weiterhin im Register der AWMF geführt.

Die NICE-Leitlinie NG28 „Type 2 diabetes in adults: management“ fokussiert die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 und befasst sich nicht mit der Diagnostik. Des Weiteren findet sich in der Leitlinie ein Kapitel, welches auf ausgewählte diabetische Folgeerkrankungen eingeht. Dies sind: diabetische Gastroparese, autonome diabetische Neuropathie, erektile Dysfunktion und ophthalmologische Komplikationen im Rahmen des Diabetes mellitus Typ 2. Die NICE-Leitlinie NG28 wurde im Dezember 2015 veröffentlicht und zuletzt im August 2019 aktualisiert.

5.2.1.1 Definition

In beiden Leitlinien wird das Krankheitsbild des Diabetes mellitus Typ 2 definiert. Die Definitionen werden in der nachstehenden Tabelle 26 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187]) wiedergegeben.

Definition des Diabetes mellitus Typ 2	
AWMF/NVL	NICE
Als Diabetes mellitus bezeichnet man eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die alle durch Hyperglykämie in Folge von Störungen der Insulinsekretion und/oder Insulinwirkung gekennzeichnet sind. Die chronische Hyperglykämie bei Diabetes mellitus ist assoziiert mit Langzeitschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe – insbesondere der Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislauf-Systems. Als Diabetes mellitus Typ 2 wird die Form des Diabetes bezeichnet, die durch Insulinresistenz in Verbindung mit eher relativem als absolutem Insulinmangel gekennzeichnet ist. (nvl-001g)	Obwohl es keine spezifische Definition für den Diabetes mellitus Typ 2 gibt, bezieht sich die allgemein gültige Definition auf hohe Blutzuckerwerte, welche ausreichen, um den Patienten dem Risiko auszusetzen, spezifische mikrovaskuläre Komplikationen davonzutragen. [...] Bei einer Person wird in der Regel von einem Diabetes mellitus Typ 2 ausgegangen, wenn er oder sie keinen Diabetes mellitus Typ 1 (charakterisiert durch einen raschen Beginn, häufig in der Kindheit, Insulin-Abhängigkeit und Ketoazidose bei Therapieunterlassung) oder monogenen Diabetes hat oder eine Erkrankung oder Therapie besteht, welche einen sekundären Diabetes andeuten. [...] Die zugrunde liegende Störung des Diabetes mellitus Typ 2 ist normalerweise eine Unempfindlichkeit gegenüber Insulin, bei welcher der Körper außerstande ist auf normale Insulinspiegel anzusprechen und ein Insulinmangel, bei der das Pankreas nicht genügend Insulin zur Kompensation dieser Insulinresistenz sezernieren kann. [...] Diabetes mellitus Typ 2 ist bekannt für das mit ihm verbundene erhöhte kardiovaskuläre Risiko [...]. Außerdem kann die andauernde Hyperglykämie zu irreversiblen mikrovaskulären Folgeerkrankungen wie diabetische Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie (mit den Folgen: Amputation, schmerzhaftes Symptome, erektile Dysfunktion und andere Probleme) führen. (NG28)

Tabelle 26: Definition des Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187])

Im Ergebnis sind beide Definitionen weitgehend identisch. Sie beziehen sich übereinstimmend auf die bei einem Diabetes mellitus Typ 2 vorliegende Hyperglykämie infolge einer Insulinresistenz und eines Insulinmangels sowie dem damit verbundenen Risiko für die Entwicklung von Folgeerkrankungen.

5.2.1.2 Diagnostische Kriterien

Da die NICE-Leitlinie NG28 keine diagnostischen Kriterien für den Diabetes mellitus Typ 2 nennt, wurde für den Vergleich letzterer die NICE-Leitlinie PH38 „Type 2 diabetes: prevention in people at high risk“ verwendet. Die dort genannten diagnostischen Kriterien des Diabetes mellitus Typ 2 sind mit den Werten, die in der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g aufgeführt werden, identisch. Sie sind in der Tabelle 27 (eig. Darst., basierend auf [42, 208]) abgebildet.

Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus Typ 2
Nüchternplasmaglukose $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) (nvl-001g) (PH38)
Zwei-Stunden-Plasmaglukose im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (nvl-001g) (PH38)
HbA _{1c} ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5$ %) (nvl-001g) (PH38)

Tabelle 27: Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., basierend auf [42, 208])

5.2.1.3 Diagnostik

Auch die Diagnostik zur Feststellung und im weiteren Verlauf eines Diabetes mellitus Typ 2 wird in der NICE-Leitlinie NG28 nicht thematisiert, weshalb erneut die NICE-Leitlinie PH38 verwendet wurde. Die nachfolgende Tabelle 28 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 208]) dient

der Gegenüberstellung der Leitlinienempfehlungen zur Feststellung eines Diabetes mellitus Typ 2.

Diagnostik zur Feststellung eines Diabetes mellitus Typ 2			
	AWMF/NVL		NICE
	DEGAM/AkdÄ	DDG/DGIM	
Indikation	Symptome eines Diabetes mellitus (nv1-001g) und/oder		Erhöhtes Diabetesrisiko (PH38)
	Erhöhtes Diabetesrisiko (nv1-001g) und/oder		
	Auffällige Gelegenheitsplasmaglukose (nv1-001g)		
Untersucher	Hausarzt (nv1-001g)		Hausärzte und medizinisches Fachpersonal (PH38)
Untersuchungen	HbA _{1c} oder Nüchternplasma- glukose ¹ (nv1-001g)	HbA _{1c} oder Plasmaglukose (Nüchternplasmaglukose oder oGTT) ¹ (nv1-001g)	HbA _{1c} oder Nüchternplasmaglukose (PH38)
	Bei einem HbA _{1c} -Wert von 39– < 48 mmol/mol (5,7– < 6,5 %): weitere Abklärung mittels Nüchternplasmaglukose (nv1-001g)	Bei einem HbA _{1c} -Wert von 39– < 48 mmol/mol (5,7– < 6,5 %): weitere Abklärung mittels Nüchtern- plasmaglukose oder oGTT (nv1-001g)	
Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2	Diagnostische Kriterien werden erfüllt (nv1-001g)		Diagnostische Kriterien werden erfüllt (PH38)
			Bei asymptomatischen Patienten mit einer Nüchternplasmaglukose ≥ 7,0 mmol/l (≥ 126 mg/dl) oder einem HbA _{1c} ≥ 48 mmol/mol (≥ 6,5 %): erneute Diagnostik mittels Nüchternplasmaglukose, HbA _{1c} oder oGTT (PH38)
Maßnahmen nach Diagnose- stellung	Eingangsuntersuchung (nv1-001g)		Beginn des Behandlungspfades (PH38)
Maßnahmen, wenn die diagnostischen Kriterien nicht erfüllt werden	Zur Feststellung und zum weiteren Vorgehen bei intermediärer Hyperglykämie siehe Kapitel 5.2.6		Geringes Risiko: Geringer/ mittlerer Risikoscore. Aufklärung des Patienten über sein geringes Diabetesrisiko, dass dieses Risiko sich jedoch verändern kann und welche Maßnahmen das individuelle Risiko niedrig halten (PH38)
			Moderates Risiko: Hoher Risikoscore, aber Nüchtern- plasmaglukose < 5,5 mmol/l (< 99 mg/dl) oder HbA _{1c} < 42 mmol/mol (< 6 %). Beratung bezüglich des Diabetesrisikos und der bestehenden Risikofaktoren; Risikoneubewertung mindestens alle drei Jahre (PH38)
			Zur Feststellung und zum weiteren Vorgehen bei intermediärer Hyperglykämie siehe Kapitel 5.2.6

Tabelle 28: Diagnostik zur Feststellung eines Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 208])

Legende:¹: Bei Symptomen eines Diabetes mellitus oder wenn eine Verfälschung des HbA_{1c}-Wertes zu erwarten ist: Glukosemessung [42]

Zusammenfassend empfehlen beide Leitlinien bei Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko die weitere Abklärung bezüglich des Vorliegens der Stoffwechselerkrankung. Zur Ermittlung des Diabetesrisikos stehen laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g Fragebögen, laut der NICE-Leitlinie PH38 zusätzlich zu Fragebögen Computer-basierte Risikoklassifizierungsprogramme zur Verfügung [42, 208]. Als weitere Indikationen zur diagnostischen Abklärung nennt die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001g das Vorliegen von Symptomen eines Diabetes mellitus sowie das Vorliegen eines pathologischen Befundes bei der Gelegenheitsplasmaglukosemessung [42].

In der Tabelle 28 zeigen sich Unterschiede in den Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen. Auch zwischen den beteiligten Fachgesellschaften der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g konnte diesbezüglich kein Konsens erzielt werden. So legen die DEGAM und die AkdÄ den Anwendern der Leitlinie die Messung des HbA_{1c} oder der Nüchternplasmaglukose nahe [42]. Dieses Vorgehen stimmt mit den Empfehlungen der NICE-Leitlinie PH38 überein. Laut DDG und DGIM ist außerdem die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests möglich [42]. Im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests erfolgt eine Plasmaglukose-Messung nach dem Trinken von 75 g Glukose und vorheriger zwölfstündiger Nahrungskarenz [42]. Der orale Glukosetoleranztest sei laut DDG und DGIM der Goldstandard in der Diagnosestellung [42]. Die DEGAM und AkdÄ begründen ihre Ablehnung des oralen Glukosetoleranztests mit dem hohen Aufwand seiner Durchführung und seiner nur mäßigen Reliabilität [42].

Der Befund gilt nach den Leitlinien als positiv, wenn die diagnostischen Kriterien des Diabetes mellitus Typ 2 erfüllt sind [42, 208]. Die NICE-Leitlinie PH38 empfiehlt allerdings eine erneute Diagnostik mittels Bestimmung der Plasmaglukose oder des HbA_{1c} bei asymptomatischen Patienten [208]. Laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g sollten im Einzelfall (wenn die Werte im Grenzbereich liegen) erneute Messungen in größeren Zeitabständen erfolgen oder ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt werden [42].

Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001g behandelt im Gegensatz zur NICE-Leitlinie NG28 sehr detailliert die durchzuführende Diagnostik nach der Feststellung und im weiteren Verlauf der Stoffwechselerkrankung. Die Empfehlungen zur Eingangsuntersuchung und zur Verlaufsdiagnostik werden in den nachfolgenden Tabellen 29 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42]) und 30 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187]) aufgeführt.

Eingangsuntersuchung nach der Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2		
	AWMF/NVL	NICE
Indikation	Wenn angemessen (nvl-001g)	Keine Angaben
Anamnese	Übergewicht (nvl-001g)	
	Hoher Blutdruck (nvl-001g)	
	Fettstoffwechselstörungen (nvl-001g)	
	Durst (nvl-001g)	
	Häufiges Wasserlassen (nvl-001g)	
	Ungewollte Gewichtsabnahme (nvl-001g)	
	Infektneigung (insbesondere Entzündungen der Haut) (nvl-001g)	
	Abgeschlagenheit (nvl-001g)	
	Müdigkeit (nvl-001g)	
	Schwäche (nvl-001g)	
	Körperliche Aktivität (nvl-001g)	
	Medikamenteneinnahme (z. B. Glucocorticoide) (nvl-001g)	
	Rauchen (nvl-001g)	
	Depression (nvl-001g)	
	Merk- und Konzentrationsfähigkeit (nvl-001g)	
	Sehstörungen (nvl-001g)	
	Erektile Dysfunktion (nvl-001g)	
	Geburt von Kindern > 4000 g (nvl-001g)	
Familienanamnese	Diabetes (nvl-001g)	
	Übergewicht (nvl-001g)	
	Bluthochdruck (nvl-001g)	
	Fettstoffwechselstörungen (nvl-001g)	
	Herzinfarkt (nvl-001g)	
	Schlaganfall (nvl-001g)	
	Frühe Sterblichkeit (nvl-001g)	
Untersuchung	Amputation (nvl-001g)	
	Größe (nvl-001g)	
	Gewicht (BMI) (nvl-001g)	
	Taillen-/Hüftumfang (nvl-001g)	
	Kardiovaskuläres System (nvl-001g)	
	Blutdruck (nvl-001g)	
	Periphere Arterien (nvl-001g)	
	Peripheres Nervensystem (nvl-001g)	
	Haut (nvl-001g)	
	Augenärztliche Untersuchung (nvl-001g)	
	Fußuntersuchung (nvl-001g)	
	Hinweise auf sekundäre Formen der Glukosetoleranz (z. B. Glucocorticoid-Therapie oder endokrinologische Erkrankungen) (nvl-001g)	
	Ruhe-EKG (nvl-001g)	
	Belastungs-EKG bei Verdacht auf Myokardischämie und normalem Ruhe-EKG (nvl-001g)	
	Knöchel-Arm-Index bei nicht oder nur schwach tastbaren Fußpulsen (cave: Mediasklerose) (nvl-001g)	
Laborwerte	Plasmaglukose (nvl-001g)	
	HbA _{1c} (nvl-001g)	
	Kreatinin (nvl-001g)	
	Kalium (nvl-001g)	
	Lipidprofil (nvl-001g)	
	Urinanalysen (nvl-001g)	
	Ketonkörper im Urin (nur bei erhöhten Glukosewerten) (nvl-001g)	

Tabelle 29: Eingangsuntersuchung nach der Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42])

Verlaufsdagnostik bei bestehendem Diabetes mellitus Typ 2		
	AWMF/NVL	NICE
Indikation	Mindestens einmal jährlich und darüber hinaus je nach Erfordernis (nvl-001g)	Keine Angaben
Anamnese	Diabetesdauer (nvl-001g)	
	Gewicht / BMI (nvl-001g)	
	Ggf. Taillen-Größen-Relation (Gewichtsverlauf, Übergewicht) (nvl-001g)	
	Blutdruck (nvl-001g)	
	Fußstatus (nvl-001g)	
	Bisherige Diabetes therapie (inklusive Diabetesmedikation) (nvl-001g)	
	Körperliche Aktivität (nvl-001g)	
	Ernährungsgewohnheiten (nvl-001g)	
	Rauchen (nvl-001g)	
	Durchgeführte Diabetesschulung (nvl-001g)	
	Plasmaglukose-Selbstmessung durch den Patienten (nvl-001g)	
	Hypoglykämien (nvl-001g)	
	Depression (nvl-001g)	
	Erektile Dysfunktion (nvl-001g)	Erektile Dysfunktion (NG28)
Untersuchungen	Gewicht (nvl-001g)	
	Blutdruck (nvl-001g)	Blutdruck (NG136)
	Periphere Arterien (nvl-001g)	Regelmäßige Untersuchung auf das Vorliegen von Folgeerkrankungen (NG28)
	Augen- und Fußuntersuchungen (nvl-001g)	
	Peripheres Nervensystem (nvl-001g)	
	Injektionsstellen bei insulinbehandelten Menschen mit Diabetes (nvl-001g)	
Laborwerte	HbA _{1c} (nvl-001g)	HbA _{1c} (NG28)
	Kreatinin (eGFR) (nvl-001g)	
	Lipidprofil (nvl-001g)	
	Urinanalysen (nvl-001g)	
	Ketonkörper im Urin (nur bei hohen Plasmaglukosewerten) (nvl-001g)	
	Albuminurie (Ausnahme DEGAM: Albuminurie-Bestimmung nur für bestimmte Risikogruppen von Patienten) (nvl-001g)	

Tabelle 30: Verlaufsdagnostik bei bestehendem Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [3, 177])

Während auf die ärztliche Diagnostik in den untersuchten Leitlinien in sehr unterschiedlichem Ausmaß eingegangen wird, finden sich in den Leitlinien nvl-001g und NG28 detaillierte Angaben bezüglich der Indikationen zur Plasmaglukose-Selbstmessung durch den Patienten. Sie werden in der sich anschließenden Tabelle 31 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187]) einander gegenübergestellt.

Indikationen zur Durchführung von Plasmaglukose-Selbstmessungen durch den Patienten	
AWMF/NVL	NICE
Neu diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2 ¹ (nvl-001g)	
Einstell- oder Umstellphase ¹ (nvl-001g)	
Labile Stoffwechselsituation mit häufigen Unterzuckerungen ¹ (nvl-001g)	Anzeichen hypoglykämischer Episoden ² (NG28)
	Zur Bestätigung von vermuteten Hypoglykämien ³ (NG28)
Therapieeskalation ¹ (nvl-001g)	
Vortübergehend nach Rückgang von einer Insulintherapie auf eine Behandlung mit oralen Antidiabetika ¹ (nvl-001g)	
Schwere Infektionen ¹ (nvl-001g)	
Geplante Operationen ¹ (nvl-001g)	
Psychische Erkrankungen mit unzuverlässiger Therapie ¹ (nvl-001g)	
Wenn bei Sport/Bewegung unter plasmaglukosesenkenden Substanzen, die mit Hypoglykämien assoziiert sein können, entsprechende Symptome auftreten ¹ (nvl-001g)	
Krankheitsbedingte akute Änderungen der Ernährung (z. B. Durchfall und/oder Erbrechen) ¹ (nvl-001g)	
Einnahme von oralen Antidiabetika mit Hypoglykämiegefahr (Sulfonylharnstoffe, Glinide) ¹ (nvl-001g)	
Insulintherapie und Notwendigkeit der Selbstanpassung der Insulindosis ¹ (nvl-001g)	Insulintherapie ² (NG28)
Intensivierte konventionelle Insulintherapie ¹ (nvl-001g)	
Insulinpumpentherapie ¹ (nvl-001g)	
Situationen mit besonderer Gefahr ¹ (nvl-001g)	Therapie mit oraler Medikation, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko einhergeht, bei Patienten, die ein Kraftfahrzeug fahren oder Maschinen bedienen ² (NG28)
	Bestehende oder geplante Schwangerschaft ² (NG28)
	Beginn einer Therapie mit oralen oder intravenösen Glucocorticoiden ³ (NG28)

Tabelle 31: Indikationen zur Durchführung von Plasmaglukose-Selbstmessungen durch den Patienten (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187])

Legende: ¹: notwendig oder passager notwendig; ²: notwendig; ³: evtl. passager notwendig

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich ein Teil der von den Leitlinien angegebenen Indikationen zur Durchführung von Plasmaglukose-Selbstmessungen durch den Patienten ähnelt, während beide Leitlinien jeweils zusätzliche Indikationen nennen.

Erwähnenswert ist jedoch ein Dissens innerhalb der Entwicklergruppe der deutschen Leitlinie. So sind die DEGAM und die AkdÄ der Ansicht, dass es bei Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus keinen wissenschaftlichen Beleg eines Zusatznutzens der Plasmaglukose-Selbstmessung vor der preiswerteren Selbstkontrolle der Uringlukose gebe [42]. Die DDG und DGIM betonen jedoch, dass die Kontrolle der Uringlukose keinen diagnostischen Standard darstelle [42].

5.2.1.4 Therapie

Das folgende Unterkapitel enthält den Vergleich der Leitlinienempfehlungen zu den Hauptpfeilern der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Dies sind die Basistherapie, die antihyperglykämische Therapie und die Therapie der bei einem Diabetes mellitus Typ 2 häufig begleitend vorliegenden arteriellen Hypertonie und Dyslipidämie. Bezüglich des therapeutischen Vorgehens und der hierbei angestrebten Zielwerte wird sich in den Leitlinien der Register der AWMF und des NICE übereinstimmend für eine gemeinsame Entscheidungsfindung mit dem Patienten nach dessen ausführlicher Aufklärung und Beratung ausgesprochen [42, 187].

5.2.1.4.1 Basistherapie

Als Basistherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 werden lebensstilmodifizierende, nichtmedikamentöse Maßnahmen bezeichnet [42]. Die Basistherapie umfasst die Patientenschulung, Ernährungstherapie und -beratung, Steigerung der körperlichen Betätigung, Gewichtsabnahme bei bestehendem Übergewicht und Rauchentwöhnung im Falle eines Nikotinabusus [42, 187].

Die Register der AWMF und des NICE enthalten zusätzlich zu den Leitlinien nvl-001g und NG28 jeweils Leitlinien, die einzelne Teilbereiche der Basistherapie thematisieren. So führt das Register der AWMF die Nationale VersorgungsLeitlinie „Diabetes: Strukturierte Schulungsprogramme“ mit der Registernummer nvl-001f und die Leitlinie „Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums“ mit der Registernummer 076-006. Das NICE entwickelte die Leitlinien „Physical activity: brief advice for adults in primary care“ mit der Registernummer PH44, „Stop smoking interventions and services“ mit der Registernummer NG92, „Smoking: harm reduction“ mit der Registernummer PH45 und „Smoking: acute, maternity and mental health services“ mit der Registernummer PH48.

Die zu den Teilbereichen der Basistherapie angegebenen Handlungsempfehlungen werden in den nachfolgenden Tabellen 32–36 gezeigt.

Patientenschulung bei Diabetes mellitus Typ 2		
	AWMF/NVL	NICE
Art der Schulung	Erste Wahl: Gruppenschulung (nvl-001f)	Erste Wahl: Gruppenschulung (NG28)
Zeitpunkt der ersten Schulung	Unmittelbar nach der Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 2 (nvl-001f)	Unmittelbar nach der Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 2 (NG28)
Wiederholungen	Bei Indikation (nvl-001f)	Jährlich (NG28)

Tabelle 32: Patientenschulung bei Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [187, 209])

Ernährungstherapie und -beratung bei Diabetes mellitus Typ 2		
	AWMF/NVL	NICE
Zeitpunkt	Bei jedem Arztbesuch bei unzureichender metabolischer Kontrolle oder bei zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren (nvl-001g)	Laufend (NG28)
	Zu Beginn einer Insulintherapie (nvl-001g)	
	Wenn spezielle Ernährungsprobleme auftreten (z. B. erhebliche Gewichtszunahme bei Übergewicht und bei Adipositas) (nvl-001g)	
Empfehlungen	Individualisiert (nvl-001g)	Individualisiert (NG28)
	Ballaststoffreiche Ernährung (Gemüse, frisches Obst, Vollkorngetreideprodukte) (nvl-001g)	Ballaststoffreiche Ernährung (NG28)
		Kohlenhydrate mit einem niedrigen glykämischen Index (Obst, Gemüse, Vollkorngetreideprodukte, Hülsenfrüchte) (NG28)
	Ausgewogene Fettzusammensetzung der Nahrung (nvl-001g)	Kontrollierte Zufuhr von Produkten mit gesättigten Fettsäuren und Trans-Fettsäuren (NG28)
	Proteinaufnahme von 10–20 % der Gesamttagesenergie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne Anzeichen einer Nephropathie. Tägliche Eiweißzufuhr von 0,8 g/kg bei Niereninsuffizienz (nvl-001g)	
	Differenzierter Umgang mit Alkohol (nvl-001g)	
	Bevorzugung pflanzlicher Fette, z. B. Öle, Nüsse, Samen (nvl-001g)	
	Regelmäßiger Fischverzehr (nvl-001g)	Fettfisch (NG28)
Verzicht auf		Fettarme Milchprodukte (NG28)
	Industriell gefertigte Lebensmittel mit Deklaration als „Diabetesnahrung“ (nvl-001g)	Industriell gefertigte Lebensmittel mit Deklaration als „Diabetesnahrung“ (NG28)
	Große Mengen an Haushaltszucker, Fruchtzucker, Polyolen bzw. Getränke, die diese enthalten (nvl-001g)	Große Mengen an Saccharose (NG28)
	Große Portionen und häufigen Verzehr von fetten Lebensmitteln, z. B. fettes Fleisch, fette Wurstwaren, fetter Käse, fette Backwaren, fette Fertigprodukte, fettes Fast-Food, Sahne, Schokolade, Chips usw. (nvl-001g)	

Tabelle 33: Ernährungstherapie und -beratung bei Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187])

Steigerung der körperlichen Betätigung bei Diabetes mellitus Typ 2		
	AWMF/NVL	NICE
Intervention	Unstrukturierte körperliche Aktivität (Treppensteigen, Spaziergänge, Besorgungen zu Fuß, Gartenarbeit) und strukturierte körperliche Aktivität (aerobes Ausdauertraining, Krafttraining); ggf. unterstützende Trainingsprogramme (nvl-001g)	Unstrukturierte und strukturierte körperliche Aktivität (PH44)
	Bei Menschen in der zweiten Lebenshälfte: Training von Geschicklichkeit, Reaktionsfähigkeit, Koordination, Gelenkigkeit und Beweglichkeit (nvl-001g)	Bei Menschen in der zweiten Lebenshälfte: Training von Koordination und Gleichgewicht (PH44)
Zeitraumen	Regelmäßig; wenn möglich mehrmals pro Woche (nvl-001g)	Mindestens 150 Minuten körperliche Aktivität mittlerer Intensität pro Woche oder mindestens 75 Minuten körperliche Aktivität höherer Intensität pro Woche (PH44)

Tabelle 34: Steigerung der körperlichen Betätigung bei Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 210])

Gewichtsabnahme bei bestehendem Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2		
	AWMF/NVL	NICE
Orientierungsgröße des Therapieziels	5 % Gewichtsabnahme bei einem BMI von 27-35 kg/m ² , > 10 % Gewichtsabnahme bei einem BMI > 35 kg/m ² (nvl-001g)	Empfohlener initialer Gewichtsverlust bei übergewichtigen Patienten: 5–10 % (NG28)

Tabelle 35: Gewichtsabnahme bei bestehendem Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187])

Tabakentwöhnung		
	AWMF/NVL	NICE
Ziel	Keine Angaben	Behandlung von mindestens 5 % der lokalen, rauchenden Bevölkerung (NG92)
		Erfolgsrate von mindestens 35 % nach vier Wochen Behandlung (NG92)
Indikation für Aufklärung und Beratung	Bei jeder passenden Situation (nvl-001g)	Bei jeder passenden Situation (NG92)
		Vor elektiven Operationen (NG92)
		Behandlung in einer Einrichtung der Sekundärversorgung (PH48)
Nicht-medikamentöse Maßnahmen	Festlegen eines Ausstiegsdatums (nvl-001g)	Festlegen eines Ausstiegsdatums (NG92)
		Angebot einer Überweisung zum „NHS stop smoking service“ (NG92) (PH48)
	Erstellen eines Ausstiegsplans (nvl-001g)	
	Einbeziehen des sozialen Umfelds (nvl-001g)	
	Psychotherapeutische Interventionen (076-006)	Verhaltensunterstützende Maßnahmen (NG92) (PH48)
	Nachfolgetermine zur Rückfallprophylaxe (nvl-001g)	Nachfolgetermine zur Rückfallprophylaxe (PH45)
		Partner, Angehörige der Familie oder des Haushaltes und Pflegende sollten nicht in der Nähe des Patienten rauchen (PH48)
Pharmakotherapie		
Therapie der ersten Wahl	Nikotinersatztherapie (076-006)	Nikotinersatztherapie (NG92) (PH48) oder Vareniclin (NG92) (PH48) oder Bupropion (NG92) (PH48)
Bei nicht ausreichender Wirksamkeit	Vareniclin (076-006) oder	Keine Angaben
	Bupropion (076-006)	
Bei Versagen zugelassener Therapieformen	Nortriptylin (076-006) oder	Keine Angaben
	Cytisin (076-006) oder	
	Clonidin (076-006)	
Präparatkombinationen bei Nikotinersatztherapie	Zweifachkombination von Nikotinpflaster und -kaugummi, -lutschtablette, -spray oder -inhaler (076-006)	Kombination von verschiedenen Nikotinersatzpräparaten, vor allem von lang- und kurzwirksamen Präparaten (PH45) (NG92)
Kombinations-therapie	Bupropion und eine langwirksame Nikotinersatztherapie (Nikotinpflaster) (076-006)	Keine Angaben
Verlaufs-kontrollen	Keine Angaben	Messung der Konzentration von Kohlenmonoxid in der Ausatemluft (NG92) (PH45) (PH48)
Zielwert	Keine Angaben	< 10 ppm Kohlenmonoxid in der Ausatemluft nach vierwöchiger Therapie (NG92)

Tabelle 36: Tabakentwöhnung (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 211–214])

Im Ergebnis sind die Angaben der Leitlinien zur Patientenschulung, Ernährungstherapie und Ernährungsberatung, Steigerung der körperlichen Betätigung und Gewichtsabnahme bei Patienten mit Diabetes mellitus weitgehend konform.

Unterschiede in den Leitlinieninhalten bestehen bezüglich der Tabakentwöhnung bei bestehendem Nikotinabusus. Diese zeigen sich in der Priorisierung der zu verordnenden

Pharmaka sowie der Möglichkeit ihrer Kombination. Außerdem gehen die NICE-Leitlinien im Gegensatz zur AWMF-Leitlinie auf Maßnahmen zur Verlaufskontrolle ein. Mit den „*NHS stop smoking services*“ fällt zudem eine Besonderheit des Gesundheitssystems in England auf.

Die *NHS stop smoking services* wurden in England im Jahr 2001 durch den National Health Service landesweit eingeführt [215]. Dies erfolgte mit dem Ziel, durch adäquate Unterstützung im Rahmen der Tabakentwöhnung, die Rate der rauchenden Bevölkerung in England zu senken [215]. Die *NHS stop smoking services* bieten dazu kostenfrei verhaltensunterstützende Maßnahmen an [212, 213]. Diese können durch eine Pharmakotherapie unterstützt werden [212, 213]. Die Kosten werden bis auf eine Rezeptgebühr übernommen [212, 213].

In den Leitlinien des NICE werden außerdem weitere Maßnahmen zur Förderung der Tabakentwöhnung und Prävention des Tabakabusus genannt. So sollte in allen Einrichtungen der Sekundärversorgung sowohl in den Gebäuden als auch auf den Geländen das Rauchen verboten sein [213]. Ebenfalls sollte den Mitarbeitern das Rauchen während der Arbeitszeiten oder wenn sie als Mitarbeiter zu erkennen sind, nicht erlaubt sein [213].

5.2.1.4.2 Antihyperglykämische Therapie

Die antihyperglykämische Therapie dient der Senkung – im besten Fall der Normalisierung – der Blutzuckerwerte bei Patienten mit Diabetes mellitus und zielt darauf ab, die Entwicklung beziehungsweise das Fortschreiten diabetischer Folgeerkrankungen zu verhindern [42, 187, 216–218].

Beide Leitlinien gehen umfassend auf die antihyperglykämische Therapie ein, obgleich keine Indikationen für die Einleitung letzterer genannt werden. Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001g rät den Anwendern jedoch bei der Indikationsstellung für den Beginn einer antihyperglykämischen Therapie die Symptome und das individuelle Risiko des Patienten für die Entwicklung von Komplikationen sowie die (Ko-)Morbidity, das Lebensalter, die Lebenserwartung und -qualität, die Patientenpräferenz und das soziale Umfeld des Patienten zu berücksichtigen [42].

Die Leitlinien nvl-001g und NG28 empfehlen übereinstimmend zusammen mit dem Patienten ein individualisiertes Therapieziel zu vereinbaren. Dieses soll die Patientenpräferenz, das Alter und den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten berücksichtigen [42, 187]. Außerdem sollte der Zielwert von der eingesetzten Therapie und dem damit verbundenen Nutzen und den potentiellen Nebenwirkungen abhängen [42, 187]. Die Leitlinien nennen ihren Anwendern Orientierungsgrößen für die Zielwerte der antihyperglykämischen Therapie.

Diese sind der nachfolgenden Tabelle 37 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187]) zu entnehmen.

Orientierungsgrößen der Zielwerte der antihyperglykämischen Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	
AWMF/NVL	NICE
Nüchternplasmaglukose: 5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl) (nvl-001g)	
Plasmaglukose ein bis zwei Stunden postprandial: 7,8–11,0 mmol/l (140–199 mg/dl) (nvl-001g)	
HbA _{1c} : 48–58 mmol/mol (6,5–7,5 %) (nvl-001g)	HbA _{1c} : 48 mmol/mol (6,5 %) bei Patienten mit medikamentöser Monotherapie ohne Hypoglykämie-Risiko (NG28)
<i>Absenkung des HbA_{1c} < 48 mmol/mol (< 6,5 %) nur, wenn dies durch alleinige Änderung des Lebensstils erreichbar ist oder durch den Einsatz von Medikamenten, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (z. B. schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist (nvl-001g)</i>	
<i>Therapie mit Metformin: HbA_{1c} um 53 mmol/mol (7 %), ggf. bei guter Verträglichkeit auch darunter (nvl-001g)</i>	
<i>Therapie mit Glibenclamid und Insulin: maximale Senkung des HbA_{1c} auf 53 mmol/mol (7 %) (nvl-001g)</i>	

Tabelle 37: Orientierungsgrößen der Zielwerte der antihyperglykämischen Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187])

Die NICE-Leitlinie NG28 nennt nur Orientierungsgrößen des Zielwertes des HbA_{1c}, die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001g bestimmt diese auch für die Nüchternplasmaglukose und die Plasmaglukose ein bis zwei Stunden postprandial. Letztere seien allerdings entsprechend der Plasmaglukosewerte bei Menschen ohne Diabetes mellitus entwickelt worden und seien nicht evidenzbasiert [42]. Aufgrund der geringen beziehungsweise fehlenden Studienevidenz bezüglich der Zielwerte der Nüchternglukose und postprandialen Plasmaglukose entschied sich die Entwicklergruppe der NICE-Leitlinie NG28 gegen die Angabe solcher Zielwerte.

Die antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 erfolgt als Stufentherapie. In beiden Leitlinien ist ein entsprechender Therapiealgorithmus zu finden. Bei einer symptomatischen Hyperglykämie empfehlen jedoch beide Leitlinien übereinstimmend die Verwendung von Insulin oder Sulfonylharnstoffen und die Reevaluation der medikamentösen Therapie, nachdem eine Einstellung der Plasmaglukose erreicht wurde [42, 187]. Die Tabelle 38 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187]) zeigt die Algorithmen zur antihyperglykämischen Therapie und die Tabelle 39 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187]) geht näher auf die Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ein.

Antihyperglykämische Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2			
	AWMF/NVL		NICE
	DEGAM/ AkdÄ	DDG/DGIM	
1. Stufe	Basistherapie (nvl-001g)		Basistherapie (NG28)
2. Stufe	Metformin (nvl-001g)		Metformin (NG28)
Bei Unverträglichkeit oder Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber Metformin	Eines der folgenden Antidiabetika: <i>Mit Nutznachweis in klinischen Endpunktstudien:</i> - Humaninsulin (konventionelle Insulintherapie oder präprandial kurzwirksames Insulin) - Glibenclamid <i>Ohne Nutznachweis in klinischen Endpunktstudien:</i> - DPP-4-Inhibitor - Glukosidasehemmer - Weitere Sulfonylharnstoffe oder Glinide (nvl-001g)	Eines der folgenden Antidiabetika: - DPP-4-Inhibitor - Insulin (häufig Verzögerungsinsulin) - SGLT2-Inhibitor - Sulfonylharnstoff/ Glinid - Glukosidasehemmer - Pioglitazon (nvl-001g)	Eines der folgenden oralen Antidiabetika (OADs): - DPP-4-Inhibitor - Pioglitazon - Sulfonylharnstoff (NG28)
3. Stufe	Insulin allein oder Metformin in Kombination mit einem der folgenden Pharmaka: - Insulin - Glibenclamid - DPP-4-Inhibitor (nvl-001g)	Insulin allein oder eine der folgenden Zweifachkombinationen: - DPP-4-Inhibitor - GLP-1-Rezeptoragonist - Glukosidasehemmer - Insulin (häufig Verzögerungsinsulin) - SGLT2-Inhibitor - Sulfonylharnstoff/ Glinid - Pioglitazon (nvl-001g)	Metformin in Kombination mit einem der folgenden Pharmaka: - DPP-4-Inhibitor - Pioglitazon - Sulfonylharnstoff - SGLT2-Inhibitor (NG28)
4. Stufe	Intensivierte(re) Insulin- und Kombinationstherapieformen (nvl-001g)		Eine der folgenden Dreifachkombinationen aus OADs: - Metformin + Sulfonylharnstoff + DPP-4-Inhibitor - Metformin + Sulfonylharnstoff + Pioglitazon - Metformin + SGLT2-Inhibitor + Pioglitazon oder Sulfonylharnstoff (NG28) oder
			<i>Bei Ineffektivität, Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber der Dreifachkombination aus OADs:</i> Ggf. Metformin + Sulfonylharnstoff + GLP-1-Rezeptoragonist ¹ (NG28) Insulin-basierte Therapie² (NG28)

Tabelle 38: Antihyperglykämische Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187])

Legende:¹: Bei Patienten mit einem BMI ≥ 35 kg/m² und spezifischen psychologischen oder anderen medizinischen Problemen in Verbindung mit der Adipositas oder bei Patienten mit einem BMI < 35 kg/m² und für die eine Insulintherapie erhebliche berufliche Konsequenzen hätte oder für die eine Gewichtsabnahme einen Nutzen für andere Komorbiditäten, welche mit der Adipositas zusammenhängen, hat. Weiterverordnung nur bei metabolischem Ansprechen (HbA_{1c}-Reduktion $\geq 1,0$ % und Gewichtsverlust ≥ 3 % des initialen Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten; ²: Bei Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber Metformin und Nichterreichen des individuellen HbA_{1c}-Zielwertes unter medikamentöser Dualtherapie [187]

Insulintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2			
	AWMF/NVL		NICE
	DEGAM/ AkdÄ	DDG/DGIM	
Kombination mit OADs	Bei Adipositas zusätzlich Metformin (nv1-001g)	Zusätzlich zu OADs (insbesondere Metformin, eventuell DPP-4-Inhibitoren, SGLT2-Inhibitoren) (nv1-001g)	Zusätzlich zu Metformin bei Fehlen von Kontraindikationen oder Intoleranzen (NG28)
			Es besteht die Möglichkeit, Insulin mit SGLT2-Inhibitoren und mit oder ohne weitere OADs zu kombinieren (NG28)
		Verzögerungsinsulin (nv1-001g) oder	NPH-Insulin ¹ ein- oder zweimal täglich (NG28)
Kombination mit parenteralen Antidiabetika		Verzögerungsinsulin und GLP-1-Rezeptoragonist (nv1-001g)	Verordnung der Kombination aus Insulin und GLP-1-Rezeptoragonist nur, wenn eine Betreuung durch Diabetesexperten und eine laufende Unterstützung durch ein multidisziplinäres, beratendes Team besteht (NG28)
	Präprandial kurzwirkendes Insulin (SIT) (nv1-001g) oder		
	Konventionelle Insulintherapie (CT) (nv1-001g) oder		Evtl. CT: Kombination aus NPH-Insulin ¹ und kurzwirksamem Insulin ² (separat oder in fixer Kombination) (insbesondere bei einem HbA _{1c} -Wert ≥ 75 mmol/mol ($\geq 9\%$)) (NG28)
	Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) (nv1-001g)		Evtl. ICT (NPH-Insulin, Insulin detemir oder Insulin glargin als basales Insulin) (NG28)
		Evtl. kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) (nv1-001g)	

Tabelle 39: Insulintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187])

Legende:¹: Evtl. Insulin detemir oder glargin statt NPH-Insulin, wenn der Patient Unterstützung beim Spritzen des Insulins benötigt und bei Gebrauch von Insulin detemir oder glargin nur eine statt zwei Injektionen notwendig sind, rezidivierende Hypoglykämien auftreten oder der Patient bei Verwendung von NPH-Insulin zweimal täglich Injektionen in Kombination mit OADs benötigt; ²: Evtl. biphasisches Insulin mit kurzwirksamen Insulinanaloga statt kurzwirksamen humanen Insulinen, wenn der Patient das Spritzen des Insulins unmittelbar vor dem Essen bevorzugt, keine Hypoglykämien auftreten oder die Plasmaglukosewerte nach dem Essen merklich ansteigen [187]

Die Komplexität der antihyperglykämischen Therapie ist anhand der multiplen Behandlungsoptionen in den Tabellen 38 und 39 unschwer zu erkennen. So konnte auch innerhalb der an der Entwicklung der Nationalen VersorgungsLeitlinie nv1-001g beteiligten Fachgesellschaften kein Konsens für ein einheitliches Stufenschema gefunden werden.

In der Tabelle 38 fällt auf, dass die Einleitung einer Insulintherapie in beiden Therapiealgorithmen der Nationalen VersorgungsLeitlinie nv1-001g früher als Therapieoption in Betracht gezogen wird als in der NICE-Leitlinie NG28 und beide Algorithmen der Nationalen VersorgungsLeitlinie nv1-001g im Gegensatz zur NICE-Leitlinie NG28 keine Empfehlung für eine Dreifachkombination aus oralen antihyperglykämisch wirksamen Substanzen enthalten.

Bezüglich der Formen der Insulintherapie und ihrer Kombination mit oralen oder parenteralen antihyperglykämisch wirksamen Substanzen unterscheiden sich die untersuchten Leitlinien

teilweise. Auch die an der Entwicklung der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g beteiligten Fachgesellschaften sind erneut nicht derselben Ansicht.

Beide Leitlinien behandeln umfassend das Nebenwirkungsprofil der antihyperglykämisch wirksamen Substanzen und die Kontraindikationen für ihren Einsatz. Dabei fällt auf, dass sie unterschiedliche Werte der geschätzten glomerulären Filtrationsrate als Kontraindikationen für den Einsatz von Metformin nennen. In der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g findet sich der Hinweis, dass eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ laut Fachinformation eine Kontraindikation für den Einsatz von Metformin darstellt [42]. Jedoch wird als Expertenmeinung aufgeführt, dass eine Therapie mit Metformin bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen fortgesetzt werden könne [42]. In einem solchen Fall sollte allerdings engmaschig (alle drei bis sechs Monate) die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate bestimmt werden [42]. Die NICE-Leitlinie NG28 gibt an, dass Metformin mit Vorsicht verschrieben werden sollte bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer plötzlichen Nierenfunktionsverschlechterung oder einem Abfall der geschätzten glomerulären Filtrationsrate $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [187]. Als Kontraindikation für den Einsatz von Metformin wird jedoch erst eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ genannt und bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ wird die Überprüfung der Dosierung des Metformins empfohlen [187]. Die NICE-Leitlinie NG28 nennt außerdem eine Forschungsempfehlung zum Einsatz von Metformin bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [187].

Im Rahmen der antihyperglykämischen Therapie sollten regelmäßig Verlaufskontrollen durchgeführt werden. Die Empfehlungen beider Leitlinien diesbezüglich sind weitgehend übereinstimmend und werden in der nachstehenden Tabelle 40 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187]) wiedergegeben.

Verlaufskontrollen der antihyperglykämischen Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2		
	AWMF/NVL	NICE
Untersuchung	Messung des HbA _{1c} (nvl-001g)	Messung des HbA _{1c} (NG28)
Zeitabstände der Verlaufskontrollen	Alle drei bis sechs Monate (nvl-001g)	Alle drei bis sechs Monate, bis der HbA _{1c} unter Therapie stabil bleibt. Dann alle sechs Monate (NG28)
Indikation zur Therapieeskalation	Individueller HbA _{1c} -Zielwert nach drei bis sechs Monaten nicht erreicht (nvl-001g)	HbA _{1c} $\geq 58 \text{ mmol/mol}$ ($\geq 7,5 \%$) bei medikamentöser Monotherapie bzw. individueller HbA _{1c} -Zielwert nicht erreicht (NG28)

Tabelle 40: Verlaufskontrollen der antihyperglykämischen Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187])

5.2.1.4.3 Antihypertensive Therapie

Der zweite Pfeiler der Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 ist die Behandlung einer häufig begleitend vorliegenden arteriellen Hypertonie [219–222]. Die antihypertensive Therapie

dient der Vermeidung makro- sowie mikrovaskulärer Komplikationen [223]. Die Nationalen VersorgungsLeitlinien nv1-001g und nv1/001d gehen nur kurz auf die antihypertensive Therapie speziell bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein. Das NICE überarbeitete seine Empfehlungen zur antihypertensiven Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im August 2019 und führt sie seitdem in der Leitlinie „Hypertension in adults: diagnosis and management“ mit der Registernummer NG136. Der nachfolgenden Tabelle 41 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 192, 224]) sind die Leitlinieninhalte zu entnehmen.

Antihypertensive Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2		
	AWMF/NVL	NICE
Orientierungsgröße des Therapieziels	Syst. Blutdruck: < 140 mmHg, diast. Blutdruck: 80 mmHg (nv1-001g) (nv1/001d)	< 80. Lebensjahr: Blutdruck < 140/90 mmHg (bei ambulanter oder häuslicher Blutdruckmessung < 135/85 mmHg) (NG136) > 80. Lebensjahr: Blutdruck < 150/90 mmHg (bei ambulanter oder häuslicher Blutdruckmessung < 145/85 mmHg) (NG136)
Lebensstil-modifizierende Maßnahmen	Basistherapie; siehe Kapitel 5.2.1.4.1 (nv1-001g)	Gesunde Ernährung (NG136) Regelmäßige sportliche Aktivitäten (NG136) Reduktion des Alkoholkonsums (NG136) Reduktion des Koffeinkonsums (NG136) Reduktion der Salzzufuhr (NG136) Rauchverzicht (NG136)
Pharmakotherapie		
Indikation	Arterielle Hypertonie (nv1/001d)	Arterielle Hypertonie Grad 2 (Blutdruck: 160/100 mmHg–179/119 mmHg) (NG136) Ggf. bei arterieller Hypertonie Grad 1 (Blutdruck: 140/90 mmHg–159/99 mmHg) (NG136)
1. Stufe	Keine Angaben	ACE-Hemmer (NG136)
Bei Unverträglichkeit		AT1-Rezeptorantagonist (NG136)
2. Stufe		ACE-Hemmer + Kalziumantagonist (NG136) oder ACE-Hemmer + Thiazidanalogen (NG136)
3. Stufe		ACE-Hemmer + Kalziumantagonist + Thiazidanalogen (NG136)
4. Stufe		Beratung durch einen Spezialisten oder eine der folgenden Kombinationstherapien:
Serum-Kalium < 4,5 mmol/l		ACE-Hemmer + Kalziumantagonist + Thiazidanalogen + Spironolacton in niedriger Dosierung (NG136)
Serum-Kalium > 4,5 mmol/l		ACE-Hemmer + Kalziumantagonist + Thiazidanalogen + Alphablocker (NG136) ACE-Hemmer + Kalziumantagonist + Thiazidanalogen + Betablocker (NG136)
Verlaufskontrollen	Blutdruckmessung (nv1-001g)	Blutdruckmessung (NG136)
Zeitabstände der Verlaufskontrollen	Mind. einmal jährlich und darüber hinaus je nach Erfordernis (nv1-001g)	Mind. einmal jährlich (NG136)
Indikation zur Therapieeskalation	Keine Angaben	Nichterreichen des Zielwertes (NG136)

Tabelle 41: Antihypertensive Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 192, 224])

Die Tabelle 41 verdeutlicht eine unterschiedliche Gewichtung des Themas in den untersuchten Leitlinien. Im Gegensatz zu den Nationalen VersorgungsLeitlinien nvl-001g und nvl/001d nennt die NICE-Leitlinie NG136 ihren Anwendern spezifische Pharmaka.

5.2.1.4.4 Therapie der Dyslipoproteinämie

In den Leitlinien der Register der AWMF und des NICE wird die Therapie einer Dyslipoproteinämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 besprochen. Im Register des NICE handelt es sich um die Leitlinie „Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease“ mit der Registernummer CG181. Die Gegenüberstellung der Leitlinieninhalte ist in der nachfolgenden Tabelle 42 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 225]) zu sehen.

Therapie der Dyslipoproteinämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2			
	AWMF/NVL		NICE
	DEGAM/ AkdÄ	DDG/ DGIM	
Indikation	Keine Angaben		Primärprävention: - Risiko der Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung innerhalb der nächsten zehn Jahre $\geq 10\%$ (erhoben mithilfe des QRISK2-Scores) - chronische Nierenerkrankung mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² und/ oder Albuminurie; Sekundärprävention: kardiovaskuläre Erkrankung (CG181)
Orientierungsgröße des Zielwertes	Keine Angaben	LDL-Cholesterin < 100 mg/dl ($< 2,6$ mmol/l) (nvl-001g)	Entscheidung gegen die Angabe eines Zielwertes (CG181)
Nicht-medikamentöse Therapie	Basistherapie siehe Kapitel 5.2.1.4.1 (nvl-001g)		Lebensstilmodifizierende Maßnahmen (CG181)
Medikamentöse Therapie	Strategie der festen Statindosis (nvl-001g)	LDL-Cholesterin-Senkung auf einen Zielwert < 100 mg/dl ($< 2,6$ mmol/l) (nvl-001g)	Strategie der festen Statindosis (CG181)
Empfohlenes Pharmakon	Statin (nvl-001g)		Primärprävention: 20 mg Atorvastatin Sekundärprävention: 80 mg ¹ Atorvastatin (CG181)
Verlaufs-kontrollen und Zeitabstände der Verlaufs-kontrollen	Keine Lipidkontrollen unter laufender Statintherapie (nvl-001g)	Lipidkontrollen alle ein bis zwei Jahre (nvl-001g)	<u>Innerhalb von drei Monaten nach Therapiebeginn:</u> Messung der Transaminasen (CG181)
			<u>Drei Monate nach Therapiebeginn:</u> Messung von Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Non-HDL-Cholesterin (CG181)
			<u>Nach einem Jahr:</u> Ansprechen der Therapieadhärenz, Abklärung kardiovaskulärer Risikofaktoren, Messung von Non-HDL-Cholesterin in Erwägung ziehen, Messung der Transaminasen (CG181)
			<u>Anschließend einmal jährlich:</u> Ansprechen der Therapieadhärenz, Abklärung kardiovaskulärer Risikofaktoren, Messung von Non-HDL-Cholesterin in Erwägung ziehen (CG181)
Eskalation der medikamentösen Therapie	Keine Angaben		Ggf. Dosissteigerung des Atorvastatins (falls die Atorvastatin-Dosis < 80 mg beträgt) (CG181)
Indikation zur Eskalation der medikamentösen Therapie	Keine Angaben		Reduktion des Non-HDL-Cholesterins $< 40\%$ nach drei Monaten medikamentöser Therapie und ungünstigem Risikoprofil des Patienten aufgrund von Komorbiditäten, Ergebnissen des Risikoscores oder klinischer Einschätzung (CG181)

Tabelle 42: Therapie der Dyslipoproteinämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 225])

Legende: ¹: Reduktion der Atorvastatin-Dosis bei potentiellen Arzneimittelinteraktionen, hohem Nebenwirkungs-Risiko sowie Präferenz des Patienten [225]

Im Rahmen der Therapie der Dyslipoproteinämie sind zwei Strategien möglich: die Strategie der festen Statindosis oder die LDL-Cholesterinsenkung unter einen bestimmten Zielwert [42]. Die Fachgesellschaften, die an der Entwicklung der Nationalen VersorgungsLeitlinie

nvl-001g beteiligt waren, konnten sich diesbezüglich nicht auf eine gemeinsame Empfehlung einigen. Während die DDG und die DGIM die Senkung des LDL-Cholesterins $< 100 \text{ mg/dl}$ ($< 2,6 \text{ mmol/l}$) empfehlen, sind die DEGAM und die AkdÄ von der Strategie der festen Statindosis überzeugt [42]. In der NICE-Leitlinie CG181 wird ebenfalls die Therapie der Dyslipoproteinämie mithilfe der Strategie der festen Statindosis propagiert, allerdings sollen Lipidkontrollen in Erwägung gezogen werden und bei nicht adäquatem Ansprechen auf die Statintherapie kann die Dosis des Atorvastatins bis auf 80 mg täglich erhöht werden [225].

In der Tabelle 42 fallen Unterschiede in der Diagnostik der Dyslipoproteinämie auf. Im Gegensatz zur Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g empfiehlt die NICE-Leitlinie CG181, anstatt von LDL-Cholesterin Non-HDL-Cholesterin laborchemisch zu bestimmen. Non-HDL-Cholesterin ist dabei definiert als die Differenz von Gesamt-Cholesterin und HDL-Cholesterin [225]. Die Messung des Non-HDL-Cholesterins biete laut der NICE-Leitlinie CG181 den Vorteil, dass die Blutentnahme nicht nüchtern erfolgen müsse und die Triglyzerid-Werte nicht $< 81 \text{ mg/dl}$ beziehungsweise $< 4,5 \text{ mmol/l}$ betragen müssen [225].

5.2.1.5 Versorgungsmanagement

Die Langzeitbetreuung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 erfolgt im Vereinigten Königreich durch Hausärzte [187], in Deutschland entweder ebenfalls durch Hausärzte oder durch diabetologisch qualifizierte Internisten oder Diabetologen [42]. In den nachfolgenden Tabellen 43 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187, 224, 225]), 44 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 224]) und 45 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42]) finden sich die Leitlinienempfehlungen bezüglich des Schnittstellenmanagements (Überweisung zum Spezialisten, stationäre Versorgung und Rehabilitation) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001g geht hierbei auch umfassend auf die diabetischen Folgeerkrankungen ein und nennt die jeweiligen Indikationen zur Überweisung zu den entsprechenden Fachärzten beziehungsweise zur stationären Einweisung. Da diese Folgeerkrankungen in den entsprechenden Kapiteln dargestellt werden, wird zur Vermeidung von Wiederholungen im vorliegenden Kapitel auf die Wiedergabe verzichtet.

Indikationen zur Überweisung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zum Spezialisten	
AWMF/NVL	NICE
Diabetologie/Diabetologische Schwerpunktpraxis:	
Nichterreichen des individuellen HbA _{1c} -Zielwertes oder der vereinbarten Blutdruckwerte (nvl-001g)	Therapieresistente arterielle Hypertonie (NG136)
Geplante oder bestehende Schwangerschaft (nvl-001g)	
	Kombinationstherapie aus Insulin und GLP-1-Rezeptoragonisten (NG28)
	Gesamt-Cholesterin > 348 mg/dl (> 9,0 mmol/l) (CG181)
	Non-HDL-Cholesterin > 290 mg/dl (> 7,5 mmol/l) (CG181)
	Triglyzeride > 1770 mg/dl (> 20 mmol/l) (nach Ausschluss von schlechter Blutzuckereinstellung und übermäßigem Alkoholkonsum) (CG181)
	Triglyzeride wiederholt > 885 mg/dl (> 10 mmol/l) (CG181)
Psychiatrie/Psychotherapie/Nervenheilkunde:	
Unklare psychiatrische Differentialdiagnose (nvl-001g)	
Schwere Depression und/oder akute Selbst- oder Fremdgefährdung bei psychotischen Symptomen und depressivem Stupor (nvl-001g)	
Depressive Symptome, welche nach spätestens sechs Wochen keine ausreichende Besserung zeigen (nvl-001g)	
Therapieresistenz, Probleme bei der antidepressiven Pharmakotherapie und/oder in einer Psychotherapie (nvl-001g)	

Tabelle 43: Indikationen zur Überweisung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zum Spezialisten (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 187, 224, 225])

Indikationen zur stationären Einweisung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	
AWMF/NVL	NICE
Notfallindikation (nvl-001g)	Hypertensiver Notfall (NG136)
Bedrohliche Stoffwechselentgleisungen (nvl-001g)	
Nichterreichen der individuellen Therapieziele durch die Diabetesschwerpunktpraxis (nvl-001g)	
Schwere spezielle Stoffwechselentgleisungen (z. B. häufige nächtliche Hypoglykämien, Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen) (nvl-001g)	

Tabelle 44: Indikationen zur stationären Einweisung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 224])

Indikationen zur Rehabilitation bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	
AWMF/NVL	NICE
Drohende oder eingetretene Teilhabestörung (z. B. Erwerbstätigkeit, Mobilität, Selbstversorgung) (nvl-001g)	Keine Angaben
Vorliegen von Komplikationen oder Begleiterkrankungen, die ein multiprofessionelles therapeutisches Konzept erfordern (nvl-001g)	
Ungünstige Lebensverhältnisse, die eine ausreichende Versorgung in ambulanten Strukturen unmöglich machen (nvl-001g)	
Vorliegen von Hinweisen, dass Ess- und andere Verhaltensstörungen eine spezifische Rehabilitation angebracht erscheinen lassen (nvl-001g)	

Tabelle 45: Indikationen zur Rehabilitation bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42])

Im Ergebnis lässt sich eine unterschiedliche Fokussierung der Leitlinien bezüglich des Schnittstellenmanagements zwischen den Versorgungssektoren feststellen.

5.2.1.6 Prävention des Diabetes mellitus Typ 2

Die epidemiologischen Daten des Diabetes mellitus Typ 2 und die finanzielle Belastung der Gesundheitssysteme verdeutlichen die Notwendigkeit präventiver Maßnahmen.

Es gibt zwei Strategien der Prävention [226]. Der populationsbezogene Ansatz zielt auf die Reduktion der Risikofaktoren für die Entwicklung einer Erkrankung in der Gesamtbevölkerung ab [226]. Bei der Hochrisikostrategie hingegen richten sich die präventiven Maßnahmen an Gruppen mit erhöhtem Risiko der Krankheitsentwicklung [226]. Bezüglich des Diabetes mellitus Typ 2 sind dies Personen mit intermediärer Hyperglykämie [226].

Das NICE hat für beide Strategien der Prävention jeweils eine Leitlinie entwickelt. Es handelt sich um die Leitlinien „Type 2 diabetes prevention: population and community-level interventions“ mit der Registernummer PH35 und „Type 2 diabetes: prevention in people at high risk“ mit der Registernummer PH38.

In der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g werden nur Empfehlungen zur Versorgung von Menschen mit intermediärer Hyperglykämie genannt. Daher konzentrieren sich die folgenden Unterkapitel auf die Hochrisikostrategie zur Prävention des Diabetes mellitus Typ 2 und es werden die Angaben und Empfehlungen der Leitlinien zur Versorgung von Personen mit intermediärer Hyperglykämie verglichen.

5.2.1.6.1 Definition der intermediären Hyperglykämie

Sowohl die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001g als auch die NICE-Leitlinie PH38 definieren die intermediäre Hyperglykämie. Die weitgehend identischen Definitionen sind der sich anschließenden Tabelle 46 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 208]) zu entnehmen.

Definition der intermediären Hyperglykämie	
AWMF/NVL	NICE
Es gibt Gruppen von Personen, deren Plasmaglukosewerte zwar nicht die Kriterien eines Diabetes mellitus erfüllen, jedoch über dem eindeutig normalen Bereich liegen. Dies sind Personen mit gestörter Glukosetoleranz und Personen mit abnormer Nüchternglukose. Sie sind Risikopersonen für Diabetes mellitus und Makroangiopathie. (nvl-001g)	Die Bezeichnung der gestörten Glukoseregulation bezieht sich auf erhöhte (jedoch nicht diabetische) Blutzuckerwerte. Es liegt eine abnorme Nüchternglukose und/oder gestörte Glukosetoleranz vor. Personen mit „Prädiabetes“ haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und/oder anderer <i>adverse outcomes</i> . (PH38)

Tabelle 46: Definition der intermediären Hyperglykämie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 208])

5.2.1.6.2 Diagnostische Kriterien der intermediären Hyperglykämie

Eine intermediäre Hyperglykämie kann durch verschiedene laborchemische Parameter festgestellt werden [48, 227]. Zunächst wurden erhöhte, aber subdiabetische Werte der Plasmaglukose im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests definiert und als gestörte Glukosetoleranz (*impaired glucose tolerance*, IGT) bezeichnet. Es folgten Empfehlungen

bezüglich diagnostischer Kriterien zur Bestimmung der intermediären Hyperglykämie für die Nüchternplasmaglukose, welche die abnorme Nüchternglukose (*impaired fasting glucose*, IFG) definiert und für den HbA_{1c} [47].

Zwischen den verschiedenen medizinischen Organisationen herrscht jedoch kein Konsens bezüglich dieser diagnostischen Kriterien [48, 227]. Während die WHO an einem unteren Grenzwert der Nüchternplasmaglukose von 6,1 mmol/l beziehungsweise 110 mg/dl für die Diagnose der abnormen Nüchternglukose festhielt [41], entschied sich die ADA im Jahr 2003 diesen auf 5,6 mmol/l beziehungsweise 100 mg/dl zu senken [228]. Ein Grund dafür waren laut der ADA Daten von Pima-Indianern, die einen merklichen Anstieg des Risikos, einen Diabetes zu entwickeln, ab einer Nüchternplasmaglukose $\geq 5,6$ mmol/l beziehungsweise ≥ 100 mg/dl zeigten [228, 229]. Außerdem wurden durch die Messung der Nüchternplasmaglukose und der Plasmaglukose im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests unterschiedliche Populationen als solche mit einer intermediären Hyperglykämie identifiziert [228, 230]. Aus der Absenkung des unteren Grenzwertes der Nüchternplasmaglukose, welcher eine abnorme Nüchternglukose definiert, sollte eine bessere Anpassung der beiden Subgruppen (abnorme Nüchternglukose und gestörte Glukosetoleranz) resultieren [228].

Im Jahr 2009 entschied sich das International Expert Committee (IEC), bestehend aus der ADA, der European Association for the Study of Diabetes (EASD) und der IDF, einen HbA_{1c}-Bereich von 42–47 mmol/mol (6,0–6,4 %) für die Feststellung einer intermediären Hyperglykämie einzuführen [231]. Im Folgejahr senkte die ADA ihre Empfehlung für den unteren Grenzwert des HbA_{1c} auf 5,7 % [232]. Die WHO nennt keine diagnostischen Kriterien für die Feststellung einer intermediären Hyperglykämie mittels HbA_{1c}-Messung [41].

In der Tabelle 47 (mod. nach [48], Inhalte zit. nach [41, 231, 233]) folgt eine Darstellung der diagnostischen Kriterien der intermediären Hyperglykämie nach den Empfehlungen des IEC, der WHO und der ADA.

Diagnostische Kriterien der intermediären Hyperglykämie nach dem IEC, der WHO und der ADA			
Diagnostischer Parameter	IEC	WHO	ADA
Gestörte Glukosetoleranz / impaired glucose tolerance (IGT):	/	Nüchternplasmaglukose < 7,0 mmol/l (< 126 mg/dl) <u>und</u> Zwei-Stunden-Plasmaglukose (oGTT) ≥ 7,8 mmol/l (≥ 140 mg/dl) <u>und</u> < 11,1 mmol/l (< 200 mg/dl)	Zwei-Stunden-Plasmaglukose (oGTT) 7,8–11,0 mmol/l (140–199 mg/dl)
Abnorme Nüchternglukose / impaired fasting glucose (IFG):	/	Nüchternplasmaglukose 6,1–6,9 mmol/l (110–125 mg/dl) <u>und (falls gemessen)</u> Zwei-Stunden-Plasmaglukose (oGTT) < 7,8 mmol/l (< 140 mg/dl)	Nüchternplasmaglukose 5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl)
	HbA _{1c} : 42–46 mmol/mol (6,0–6,4 %)	/	HbA _{1c} : 39–46 mmol/mol (5,7–6,4 %)

Tabelle 47: Diagnostische Kriterien der intermediären Hyperglykämie nach dem IEC, der WHO und der ADA (mod. nach [48], Inhalte zit. nach [41, 231, 233])

Die Tabelle 48 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 208]) zeigt nun die diagnostischen Kriterien für die intermediäre Hyperglykämie, die in den untersuchten Leitlinien genannt werden und sich ebenfalls voneinander unterscheiden.

Diagnostische Kriterien der intermediären Hyperglykämie gemäß der Leitlinien nvl-001g und PH38			
AWMF/NVL		NICE	
IGT: Zwei-Stunden-Plasmaglukose (oGTT) ≥ 7,8 und < 11,1 mmol/l (≥ 140 und < 200 mg/dl) (nvl-001g)	IFG: Nüchternplasmaglukose ≥ 5,6 und < 7,0 mmol/l (≥ 100 und < 126 mg/dl) (nvl-001g)	IGT: Nüchternplasmaglukose < 7 mmol/l (< 126 mg/dl) <u>und</u> Zwei-Stunden-Plasmaglukose (oGTT) ≥ 7,8 mmol/l (≥ 140 mg/dl) <u>und</u> < 11,1 mmol/l (< 200 mg/dl) (PH38)	IFG: Nüchternplasmaglukose: 6,1–6,9 mmol/l (110–124 mg/dl) (PH38)
		HbA _{1c} : 42–47 mmol/mol (6,0–6,4 %) (PH38)	

Tabelle 48: Diagnostische Kriterien der intermediären Hyperglykämie gemäß der Leitlinien nvl-001g und PH38 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 208])

Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001g verwendet im Vergleich zur NICE-Leitlinie PH38 einen niedrigeren unteren Grenzwert als diagnostisches Kriterium für die abnorme Nüchternglukose. Sie nennt im Gegensatz zur NICE-Leitlinie keine HbA_{1c}-Werte zur Feststellung einer intermediären Hyperglykämie.

5.2.1.6.3 Maßnahmen bei intermediärer Hyperglykämie

Die nachfolgende Tabelle 49 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 208]) zeigt eine Gegenüberstellung der Maßnahmen, welche bei Vorliegen einer intermediären Hyperglykämie der Prävention eines Diabetes mellitus Typ 2 dienen sollen.

Maßnahmen bei intermediärer Hyperglykämie		
	AWMF/NVL	NICE
Indikation	Vorliegen einer intermediären Hyperglykämie (nvl-001g)	Nüchternplasmaglukose: 5,5–6,9 mmol/l (99–124 mg/dl) oder HbA _{1c} : 42–47 mmol/mol (6,0–6,4 %) (PH38)
1. Stufe	Aufklärung über das Diabetesrisiko (nvl-001g)	Überweisung zu einem intensiven Programm zur Lebensstilmodifikation wie beispielsweise dem „NHS Diabetes Prevention Programme“ (PH38)
	Lebensstilmodifizierende Maßnahmen (nvl-001g)	
	Behandlung von Risikofaktoren (nvl-001g)	
2. Stufe	Keine Angaben	Ggf. Kombination mit Metformin (PH38)
		Bei Personen mit einem BMI > 28,0 kg/m ² : Ggf. Kombination mit Orlistat (PH38)
Indikation zur Eskalation der Maßnahmen	Entfällt, weil keine 2. Stufe definiert	Anstieg des HbA _{1c} oder der Nüchternplasmaglukose trotz Teilnahme an einem intensiven Programm zur Lebensstilmodifikation bzw. Unvermögen an einem solchen Programm teilzunehmen (PH38)

Tabelle 49: Maßnahmen bei intermediärer Hyperglykämie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 208])

Trotz der Verwendung eines unteren Grenzwertes der Nüchternplasmaglukose von 6,1 mmol/l beziehungsweise 110 mg/dl für die Feststellung einer abnormen Nüchternplasmaglukose, wird die Einleitung präventiver Maßnahmen durch die NICE-Leitlinie PH38 bereits bei Vorliegen einer Nüchternplasmaglukose von $\geq 5,5$ mmol/l beziehungsweise ≥ 99 mg/dl empfohlen.

Die Leitlinien nvl-001g und PH38 empfehlen zur Risikoreduktion übereinstimmend lebensstilmodifizierende Maßnahmen. Sie unterscheiden sich in ihrer Haltung bezüglich einer medikamentösen Intervention. Laut der NICE-Leitlinie PH38 kann – im Gegensatz zur Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g – zusätzlich die Einleitung einer Pharmakotherapie bei intermediärer Hyperglykämie in Erwägung gezogen werden. Dabei handelt es sich um den Einsatz der oralen antihyperglykämisch wirksamen Substanz Metformin oder dem Antiadiposikum Orlistat. Letzteres reduziert durch Inhibition der gastrointestinalen Lipase die enterale Fettresorption [234].

5.2.1.6.4 Verlaufskontrollen

Beide Leitlinien enthalten Informationen bezüglich der Abstände von Verlaufskontrollen und der hierbei durchzuführenden Untersuchungen bei Personen mit intermediärer Hyperglykämie. Sie werden in der nachfolgenden Tabelle 50 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 208]) aufgeführt.

Verlaufskontrollen bei intermediärer Hyperglykämie	
AWMF/NVL	NICE
Erneute Bestimmung des Diabetesrisikos und des HbA _{1c} nach einem Jahr (nvl-001g)	Erneute Bestimmung des Körpergewichts und des BMI sowie Angebot einer Laborkontrolle mindestens einmal jährlich (PH38)
	Bei Einnahme von Metformin: HbA _{1c} alle drei Monate; Nierenfunktion zweimal pro Jahr (PH38)
	Bei Einnahme von Orlistat: Kontrolle nach zwölf Wochen (Ziel: Gewichtsverlust von mind. 5 % des initialen Körpergewichts) (PH38)

Tabelle 50: Verlaufskontrollen bei intermediärer Hyperglykämie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 208])

Die Leitlinienempfehlungen zum Ablauf der Verlaufskontrollen bei intermediärer Hyperglykämie sind weitgehend identisch. Jedoch finden sich in der NICE-Leitlinie PH38 zusätzlich Angaben zur Verlaufskontrolle bei medikamentöser Therapie. Auf letztere wird in der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g nicht eingegangen.

5.2.2 Inhaltlicher Vergleich der Leitlinien zur diabetischen Nephropathie

Im Register der AWMF wird die Nationale VersorgungsLeitlinie „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ mit der Registernummer nvl/001d geführt. Sie ist seit dem 31. Dezember 2017 in ihrer Gültigkeit abgelaufen.

Das NICE hat keine Leitlinie spezifisch zur diabetischen Nephropathie entwickelt. In der Leitlinie NG28 „Type 2 diabetes in adults: management“ findet sich bezüglich der Versorgung von Patienten mit diabetischer Nephropathie jedoch ein Verweis auf die Leitlinie „Chronic kidney disease in adults: assessment and management“. Letztere behandelt die chronische Nierenkrankheit unterschiedlicher Ätiologie und trägt die Registernummer CG182. Sie wurde im Juli 2014 veröffentlicht und zuletzt im Januar 2015 aktualisiert. Bezüglich der Therapie der Dyslipoproteinämie bei chronischer Nierenerkrankung wird in der Leitlinie CG182 auf die Leitlinie „Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification“ mit der Registernummer CG181 verwiesen. Das Register des NICE enthält des Weiteren kurze Leitlinien zu den Folgeerscheinungen bei chronischer Nierenkrankheit. Dies sind: „Chronic kidney disease: managing anaemia“ (NG8) und „Chronic kidney disease (stage 4 or 5): management of hypophosphataemia“ (CG157). Zudem wurde für den Vergleich die Leitlinie „Renal replacement therapy and conservative management“ mit der Registernummer NG107 verwendet. Auf der Webseite des NICE findet sich eine Ankündigung einer Aktualisierung und Zusammenführung der Leitlinien CG182, NG8 und CG157. Die neue Leitlinie wird voraussichtlich am 30. Juni 2021 veröffentlicht.

5.2.2.1 Definition

Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001d fasst unter der mit Diabetes mellitus assoziierten Nierenerkrankung ätiologisch und pathogenetisch verschiedene Krankheitsbilder

zusammen, welche jedoch alle bei unzureichender Behandlung eine Niereninsuffizienz zur Folge haben könnten [192]. Dazu gehören zum einen die diabetische Nephropathie als direkte Folgeerkrankung des Diabetes mellitus [192]. Andererseits könnten Nierenerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus auch als Folge der häufig gleichzeitig bestehenden arteriellen Hypertonie oder im Rahmen von eigenständigen Nierenerkrankungen auftreten [192]. Zeichen einer diabetischen Nephropathie sei eine Albuminurie oder Proteinurie [192]. Eine ausschließliche Mikroalbuminurie wird von den Autoren der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001d jedoch noch nicht als diabetische Nephropathie gewertet [192].

Die NICE-Leitlinie CG182 enthält entsprechend ihres Fokus nur eine Definition der chronischen Nierenerkrankung, nicht speziell der chronischen Nierenerkrankung infolge eines Diabetes mellitus. Die chronische Nierenerkrankung wird durch die NICE-Leitlinie CG182 definiert als Abnahme der Nierenfunktion oder Auffälligkeiten der Nierenstruktur über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten mit Auswirkungen auf die Gesundheit des Patienten [235]. Dies betreffe alle Patienten mit Zeichen einer Nierenschädigung und solche mit einer glomerulären Filtrationsrate $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ an mindestens zwei Untersuchungszeitpunkten, die wiederum mindestens 90 Tage auseinanderliegen (mit oder ohne Zeichen einer Nierenschädigung) [235]. Die NICE-Leitlinie CG182 nennt folgende Zeichen einer Nierenschädigung: Albumin-Kreatinin-Ratio $> 3 \text{ mg/mmol}$, Pathologien des Urinsediments, des Elektrolythaushaltes und/oder in der Histologie, strukturelle Auffälligkeiten in der Bildgebung oder eine vorangegangene Nierentransplantation [235].

5.2.2.2 Prävention

Um der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie vorzubeugen, sollte laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001d bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein HbA_{1c}-Zielkorridor von 48–58 mmol/mol beziehungsweise 6,5–7,5 % im Rahmen der antihyperglykämischen Therapie angestrebt werden [192]. Bestehen bei den Patienten bereits makroangiopathische diabetische Folgeerkrankungen, wird ein HbA_{1c}-Zielkorridor mit Werten von 53–58 mmol/mol (7,0–7,5 %) empfohlen [192]. Zudem sollte das Vorliegen von Risikofaktoren für eine Nierenerkrankung geprüft werden und wenn möglich behandelt werden [192]. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren neben der Hyperglykämie zählt die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001d: arterielle Hypertonie, Albuminausscheidungsrate, Nikotinabusus, Dyslipoproteinämie und erhöhter *Body-Mass-Index* [192].

In den Leitlinien des NICE finden sich keine Angaben, welche Maßnahmen der Vorbeugung einer diabetischen Nephropathie dienen.

5.2.2.3 Screening

Die Leitlinien nvl/001d und CG182 empfehlen übereinstimmend ein Screening der diabetischen Nephropathie [192, 235].

In der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001d wird der Nutzen dieses Screenings jedoch kritisch diskutiert und die Empfehlung für ein generelles Screening wird von der DEGAM nicht mitgetragen [192]. Nach Ansicht der DEGAM sollte das Screening nur bei ausgewählten Gruppen von Patienten erfolgen [192]. Diese definiert die DEGAM wie folgt:

„[...] Patienten, die einen schlecht kontrollierten Blutzucker bzw. Hochdruck haben, ggf. für letzteres noch keinen ACE-Hemmer (bzw. AT1-Rezeptorantagonisten) erhalten und die zugleich zu einer Therapieverbesserung bereit sind, wüssten sie von dem Vorhandensein des zusätzlichen Risikofaktors „Albuminurie“.“ [192]

In der nachstehenden Tabelle 51 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235]) erfolgt die Gegenüberstellung der Empfehlungen beider Leitlinien zum Screening der Nierenerkrankung bei Diabetes mellitus Typ 2.

Screening der diabetischen Nephropathie			
	AWMF/NVL		NICE
	DEGAM	Restliche Fachgesellschaften	
Indikation	Erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie (nvl/001d)	Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2 (nvl/001d)	Diabetes mellitus (CG182)
Untersucher	Das Screening erfolgt im Rahmen der Grundversorgung (Hausarzt bzw. Arzt mit der Zusatzbezeichnung Diabetologie oder diabetologisch besonders qualifizierte Einrichtung) (nvl/001d)		Keine Angaben
Untersuchungen	Quantitative Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio (AKR) im ersten Morgenurin (nvl/001d)		Quantitative Bestimmung der AKR, bevorzugt im ersten Morgenurin (CG182)
	Einschätzung der Nierenfunktion mittels glomerulärer Filtrationsrate (eGFR), bestimmt mithilfe des Serum-Kreatinins und der Cockcroft-Gault- oder MDRD-Formel (nvl/001d)		Einschätzung der Nierenfunktion mittels eGFR, bestimmt mithilfe des Serum-Kreatinins und der CKD-EPI-Formel (CG182)
Screening positiv	Das Screening ist positiv bei persistierender Mikroalbuminurie bzw. Albuminurie, d. h. die AKR im Urin beträgt in zwei Proben innerhalb von drei Monaten bei Männern > 20 mg/g (> 2,3 mg/mmol) und bei Frauen > 30 mg/g (> 3,4 mg/mmol). Bei diskrepanten Befunden gilt die „Zwei-aus-Drei-Regel“ und eine dritte Urinprobe zeigt eine Albuminurie. (nvl/001d)		Das Screening ist positiv bei Albuminurie. Bei einer AKR zwischen 27–619 mg/g (3–70 mg/mmol) soll ein Bestätigungstest mittels AKR im ersten Morgenurin erfolgen. Wenn die initiale AKR > 619 mg/g (> 70 mg/mmol) beträgt, ist kein Bestätigungstest erforderlich. (CG182)
	Keine Angaben zur eGFR		Keine Angaben zur eGFR. Jedoch sollte bei einem mithilfe des Serum-Kreatinins bestimmten Stadiums G3aA1 (siehe Tabelle 54) ggf. die eGFR mithilfe von Cystatin C bestimmt werden (CG182)
Maßnahmen bei positivem Screeningergebnis	Ggf. Ausschluss der Differentialdiagnosen + Verlaufskontrolle in sechs Monaten + Kontrolle der Komorbiditäten + Therapieintensivierung (nvl/001d)		Abklärung der Ursache der chronischen Nierenerkrankung (CG182)
Maßnahmen bei negativem Screeningergebnis	Erneutes Screening in einem Jahr; es sei denn, klinische Veränderungen und Ereignisse machen engere Kontrollen notwendig (nvl/001d)		Erneutes Screening (Messung der eGFR, bestimmt mithilfe des Serum-Kreatinins und Messung der AKR) nach Vereinbarung mit dem Patienten. Die Frequenz der Bestimmungen der eGFR sind abhängig von den letzten Messungen der eGFR und AKR, den Komorbiditäten, zwischenzeitlichen Erkrankungen und medikamentösen Therapien des Patienten (CG182)

Tabelle 51: Screening der diabetischen Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235])

Bezüglich der Untersuchungsmethoden zum Screening der diabetischen Nephropathie sind die Leitlinien nvl/001d und CG182 weitgehend im Einklang: Es sollte eine quantitative Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio erfolgen [192, 235]. Die Messung im Morgenurin wird bevorzugt, da Schwankungen in der Ausscheidungsrate von Albumin im Tagesverlauf auftreten können [192]. Da aber eine erhöhte Ausscheidung von Albumin im Urin bei

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auch andere Ursachen als eine Nierenerkrankung haben kann und die diabetische Nephropathie nicht zwingend mit einer Albuminurie einhergeht, wird in beiden Leitlinien zusätzlich die Bestimmung des Serum-Kreatinins und der geschätzten glomerulären Filtrationsrate empfohlen [192, 235]. Für Letztere stehen verschiedene Formeln zur Verfügung. Während die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001d die Verwendung der Cockcroft-Gault- oder der MDRD-Formel favorisiert, spricht sich die NICE-Leitlinie CG182 für die Nutzung der CKD-EPI-Formel aus [192, 235]. Die genannten Formeln zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate werden in der Tabelle A.6 [236–238] im Anhang dargestellt.

Die Leitlinien nennen unterschiedliche Kriterien für ein positives Screeningergebnis. Aufgrund eines Abweichungskoeffizienten der Albuminausscheidung von 40 % müssen laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001d mindestens zwei pathologische Befunde aus Urinproben von unterschiedlichen Zeitpunkten vorliegen [192]. Dies ist laut der NICE-Leitlinie CG182 ab einem Schwellenwert einer Albumin-Kreatinin-Ratio von $> 619 \text{ mg/dl}$ ($> 70 \text{ mg/mmol}$) nicht notwendig [235]. Im Gegensatz zu den Angaben der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001d sind die Grenzwerte in der NICE-Leitlinie CG182 nicht geschlechtsabhängig.

5.2.2.4 Diagnostik

Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001d behandelt ausführlich die Grunduntersuchung und differentialdiagnostische Abklärung bei Patienten, bei denen das Vorliegen einer diabetischen Nephropathie angenommen wird. Im Gegensatz dazu wird in der NICE-Leitlinie CG182 nur teilweise auf die initial durchzuführende Diagnostik bei möglicher chronischer Nierenerkrankung eingegangen.

Die nachfolgenden Tabellen 52 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235]) und 53 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235]) zeigen die Inhalte der Leitlinien bezüglich der Diagnostik bei diabetischer Nephropathie.

Grunduntersuchung und differentialdiagnostische Abklärung einer Nierenschädigung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2		
	AWMF/NVL	NICE
Anamnese	Arteriosklerose (nvl/001d)	Keine Angaben
	Hypertonus (nvl/001d)	
	Nikotinabusus (nvl/001d)	
	Dyslipoproteinämie (nvl/001d)	
	Gewicht und Größe (nvl/001d)	
	Dauer der bekannten Diabeteserkrankung (nvl/001d)	
	Retinopathie (nvl/001d)	
Familien-anamnese	Nierenerkrankung (nvl/001d)	Keine Angaben
	Arterielle Hypertonie (nvl/001d)	
Untersuchungen	Blutdruckmessung (nvl/001d)	
	Auskultation der Paraumbilikalregion und der Flanken (nvl/001d)	
	Sonographie der Nieren (nvl/001d)	Ggf. Sonographie der Nieren (CG182)
	Urinstatus mit Teststreifen und mikroskopische Untersuchung des Urins auf Erythrozyten, Leukozyten und Albumin (nvl/001d)	Untersuchung auf Hämaturie mithilfe von Teststreifen, nicht mithilfe der Mikroskopie (CG182)
	Ggf. Urinsediment (bei Hämaturie oder Leukozyturie im Urinstatus) (nvl/001d)	
	EKG (nvl/001d)	
	Untersuchung auf das Vorliegen weiterer diabetischer Folgeerkrankungen (nvl/001d)	
Laborwerte	Blutbild (nvl/001d)	
	Blutglukosetagesprofil (nvl/001d)	
	HbA _{1c} (nvl/001d)	
	Kalium (nvl/001d)	
	Serumkreatinin und eGFR (nvl/001d)	Serumkreatinin und eGFR (CG182)
	Albuminurie (nvl/001d)	AKR (CG182)
	Lipidprofil (nvl/001d)	
		Bei Niereninsuffizienz-Stadium G4 und G5: Serum-Calcium, Serum-Phosphat und Parathormon (CG182)
Indikation zur Nierenbiopsie	Das Ergebnis lässt therapeutische oder prognostische Konsequenzen erwarten (nvl/001d)	Keine Angaben

Tabelle 52: Grunduntersuchung und differentialdiagnostische Abklärung einer Nierenschädigung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235])

Verlaufsdiagnostik bei diabetischer Nephropathie		
	AWMF/NVL	NICE
Anamnese	Keine Angaben	Keine Angaben
Untersuchungen	Blutdruckmessung (nvl/001d)	Keine Angaben
	Untersuchung auf das Vorliegen weiterer diabetischer Folgeerkrankungen einmal jährlich, wenn die Untersuchungsergebnisse unauffällig sind (nvl/001d)	
Laborwerte	HbA _{1c} (nvl/001d)	
	eGFR alle drei bis sechs Monate (nvl/001d)	eGFR (CG182)
		AKR (CG182)
Zeitabstände der Verlaufskontrollen	Siehe oben unter Untersuchungen und Laborwerte	Bei GFR < 45 ml/min/1,73 m ² : Hämoglobin und Eisen-Status alle drei Monate bzw. alle ein bis drei Monate bei Hämodialyse-Behandlung (CG182)
		Zeitabstände der Verlaufskontrollen nach Vereinbarung mit dem Patienten; abhängig von der eGFR, der AKR und angepasst an die Ätiologie der chronischen Nierenerkrankung, die Komorbiditäten und zwischenzeitlichen Erkrankungen des Patienten, das therapeutische Vorgehen und Änderungen diesbezüglich (CG182)

Tabelle 53: Verlaufsdiagnostik bei diabetischer Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235])

Neben der sehr unterschiedlichen Tiefe der Leitlinien bezüglich der durchzuführenden Diagnostik bei diabetischer Nephropathie, sind die Empfehlungen zur mikroskopischen Untersuchung des Urins verschieden. Durch die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001d wird letztere unterstützt, von der NICE-Leitlinie CG182 abgelehnt.

5.2.2.5 Klassifikation

Die von den Leitlinien verwendeten Klassifikationen der diabetischen Nephropathie beziehungsweise chronischen Nierenerkrankung im Allgemeinen sind unterschiedlich.

In der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001d wird die Nierenerkrankung bei Diabetes mellitus mithilfe einer modifizierten Klassifikation der Praxis-Leitlinie der DDG aus dem Jahr 2007 eingeteilt, welche in der nachfolgenden Tabelle 54 (mod. nach [192, 239]) abgebildet ist.

Modifizierte Klassifikation der diabetischen Nephropathie nach der DDG-Praxis-Leitlinie aus dem Jahr 2007		
Stadium/Beschreibung	Albuminausscheidung (mg/l)	Glomeruläre Filtration (ml/min/1,73 m ² KO)
Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion		
1a. Mikroalbuminurie	20–200	> 90
1b. Makroalbuminurie	> 200	
Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz		
2. leichtgradige Niereninsuffizienz	> 200	60–89
3. mäßiggradige Niereninsuffizienz	abnehmend	30–59
4. hochgradige Niereninsuffizienz	unterschiedlich	15–29
5. terminale Niereninsuffizienz		< 15

Tabelle 54: Modifizierte Klassifikation der diabetischen Nephropathie nach der DDG-Praxis-Leitlinie aus dem Jahr 2007 (mod. nach [192, 239])

Die NICE-Leitlinie CG182, welche die chronische Nierenerkrankung unterschiedlicher Ätiologie behandelt, verwendet für die Stadieneinteilung eine modifizierte Version der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)-Klassifikation aus dem Jahr 2013 [235]. Das Stadium setzt sich dabei aus einem Stadium der glomerulären Filtrationsrate und einem Stadium der Albumin-Kreatinin-Ratio zusammen. So befindet sich beispielsweise ein Patient mit einer glomerulären Filtrationsrate von 48 ml/min/1,73m² und einer Albumin-Kreatinin-Ratio von 28 mg/mmol im Stadium G3aA2. Die durch NICE modifizierte KDIGO-Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung wird in der nachstehenden Tabelle 55 ([235], mod. nach [240]) wiedergegeben.

Modifizierte Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung nach der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) aus dem Jahr 2013					
Stadium der glomerulären Filtrationsrate und der Albumin-Kreatinin-Ratio sowie das Risiko für adverse outcomes			Stadium der Albumin-Kreatinin-Ratio (mg/mmol)		
			< 3 normal– leicht erhöht	3–30 moderat erhöht	> 30 stark erhöht
			A1	A2	A3
Stadium der glomerulären Filtrationsrate (ml/min/1,73 m ²)	> 90 hoch–normal	G1	Keine chronische Nierenerkrankung in der Abwesenheit von Zeichen einer Nierenschädigung		
	60–89 leicht eingeschränkt	G2			
	45–59 leicht–moderat eingeschränkt	G3a			
	30–44 moderat–stark eingeschränkt	G3b			
	15–29 stark eingeschränkt	G4			
	< 15 Nierenversagen	G5			

Tabelle 55: Modifizierte Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung nach der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) aus dem Jahr 2013 ([235], mod. nach [240])

Legende: Risiko für adverse outcomes: □ : gering □ : moderat ■ : hoch ■ : sehr hoch

5.2.2.6 Therapie

Die Therapie der diabetischen Nephropathie umfasst neben allgemeinen Behandlungsstrategien die antihyperglykämische Therapie sowie die Behandlung einer gegebenenfalls bestehenden arteriellen Hypertonie und Dyslipoproteinämie [241]. Im weiteren Verlauf der Erkrankung können Nierenersatzverfahren notwendig werden [74]. Außerdem können aus der Niereninsuffizienz eine Reihe von Folgeerscheinungen und -erkrankungen resultieren [192, 235], auf deren Behandlung die Leitlinien ebenfalls eingehen.

5.2.2.6.1 Allgemeine Behandlungsstrategien

Die nachfolgende Tabelle 56 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235]) zeigt die Empfehlungen der Leitlinien bezüglich der allgemeinen Behandlungsstrategien im Rahmen von chronischen Nierenerkrankungen infolge des Diabetes mellitus.

Allgemeine Behandlungsstrategien bei diabetischer Nephropathie	
AWMF/NVL	NICE
Körperliche Aktivität (nvl/001d)	Körperliche Aktivität (CG182)
Gewichtsreduktion (nvl/001d)	Erzielen eines gesunden Körpergewichtes (CG182)
Rauchverzicht (nvl/001d)	Rauchverzicht (CG182)
Ernährungsumstellung; Verminderung der Kochsalzzufuhr; bei Niereninsuffizienz Einschränkung der Proteinzufuhr: tägliche Eiweißzufuhr von 0,8 g/kg Körpergewicht (nvl/001d)	Ernährungstherapie, insbesondere bezüglich der Kalorienbilanz und Zufuhr von Kalium, Phosphat und Salz; keine proteinreduzierten Diäten (= tägliche Proteinzufuhr < 0,6–0,8 g/kg Körpergewicht) (CG182)
Thrombozytenaggregationshemmung: Acetylsalicylsäure in niedriger Dosis bei Vorliegen von kardiovaskulären Komplikationen zur Sekundärprophylaxe (nvl/001d)	Angebot der Thrombozytenaggregationshemmung (CG182)
	Patientenschulung (CG182)
Reduktion des Alkoholkonsums (nvl/001d)	
Vermeidung von Röntgenkontrastmittel (nvl/001d)	
Vermeidung von nichtsteroidalen Antirheumatika und der Langzeiteinnahme von Mischanalgetika (nvl/001d)	
Antibiotische Behandlung von Harnwegsinfekten (nvl/001d)	
Anpassung von Medikamenten an die reduzierte Nierenfunktion (nvl/001d)	

Tabelle 56: Allgemeine Behandlungsstrategien bei diabetischer Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235])

Die Empfehlungen beider Leitlinien zu denselben Aspekten der allgemeinen Behandlungsstrategien bei diabetischer Nephropathie sind deckungsgleich. Darüber hinaus werden vor allem durch die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001d weitere allgemeine Behandlungsstrategien genannt.

5.2.2.6.2 Antihyperglykämische Therapie

In der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001d finden sich im Gegensatz zur NICE-Leitlinie CG182 Angaben zur antihyperglykämischen Therapie bei Niereninsuffizienz. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001d spezifisch die Nierenerkrankungen in Folge eines Diabetes mellitus behandelt, während das Thema der NICE-Leitlinie CG182 die chronische Nierenerkrankung unterschiedlicher Ätiologie ist.

Die Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie werden in der nachfolgenden Tabelle 57 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192]) dargestellt. Hierbei gilt es laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001d einige Besonderheiten zu beachten [192]. So neigen Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz zu Hypoglykämien [192]. Außerdem sind bei abnehmender Nierenfunktion orale antihyperglykämisch wirksame Substanzen zunächst nur bedingt einsetzbar, später kontraindiziert [192]. Dann ist eine Umstellung auf eine Insulintherapie indiziert [192]. Bei unzureichender Stoffwechselführung unter oralen antihyperglykämisch wirksamen Substanzen, Neigung zu Hypoglykämien oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes eines Patienten mit diabetischer Nephropathie empfiehlt die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001d unabhängig von der Nierenfunktion ebenfalls eine Umstellung auf eine Insulintherapie [192].

Antihyperglykämische Therapie bei Patienten mit diabetischer Nephropathie		
	AWMF/NVL	NICE
Orientierungsgröße des Zielwertes	HbA _{1c} : < 53 mmol/mol (< 7,0 %) (nvl/001d)	Keine Angaben
Bei einer Hypoglykämie-Empfindungsstörung oder dem Vorliegen einer makroangiopathischen Folgeerkrankung:	HbA _{1c} : 53–58 mmol/mol (7,0–7,5 %) (nvl/001d)	
Medikamentöse Therapie	Therapie mit OADs oder Insulin (nvl/001d) Einsatz von OADs ab einer Clearance < 60 ml/min nur noch bedingt möglich, ab einer Clearance < 30 ml/min sind fast alle OADs kontraindiziert (nvl/001d)	
Verlaufskontrollen und Zeitabstände der Verlaufskontrollen	eGFR oder GFR alle drei bis sechs Monate bei Therapie mit OADs (nvl/001d)	

Tabelle 57: Antihyperglykämische Therapie bei Patienten mit diabetischer Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192])

5.2.2.6.3 Antihypertensive Therapie

In den Leitlinien nvl/001d und CG182 finden sich Empfehlungen zur antihypertensiven Therapie bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie, jedoch in unterschiedlicher inhaltlicher Tiefe. Ihre Gegenüberstellung erfolgt in der nachstehenden Tabelle 58 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235]).

Antihypertensive Therapie bei Patienten mit diabetischer Nephropathie		
	AWMF/NVL	NICE
Indikation	Blutdruck $\geq 130/80$ mmHg (nvl/001d)	Chronische Nierenerkrankung, Diabetes und AKR ≥ 27 mg/g (≥ 3 mg/mmol) (CG182)
Orientierungsgröße des Zielwertes	Systolischer Blutdruck: < 140 mmHg, diastolischer Blutdruck: 80 mmHg (nvl/001d) Unklar bei Niereninsuffizienz $\geq$ Stadium 4 (nvl/001d)	Systolischer Blutdruck: < 130 mmHg (120 – 129 mmHg), diastolischer Blutdruck: < 80 mmHg (CG182)
Lebensstil-modifizierende Maßnahmen	Bei einem Blutdruck von 130 – $139/80$ – 89 mmHg: zunächst dreimonatiger Therapieversuch mit lebensstilmodifizierenden Maßnahmen (nvl/001d) Bei einem Blutdruck $> 140/90$ mmHg: zusätzlich zur Pharmakotherapie (nvl/001d)	Keine Angaben
Pharmakotherapie		
1. Stufe	ACE-Hemmer (nvl/001d)	Renin-Angiotensin-Hemmstoff (CG182)
Bei Unverträglichkeit	AT1-Rezeptorantagonist (nvl/001d)	Keine Angaben
Bei Kontraindikationen ggü. ACE-Hemmern/ AT1-Rezeptor-antagonisten	Diuretikum (nvl/001d) oder Kalziumantagonist (nvl/001d) oder Betablocker (nvl/001d)	
Bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Kontrazeption	Kalziumantagonist evtl. auch Betablocker (nvl/001d)	
2. Stufe	ACE-Hemmer + Kalziumantagonist (nvl/001d) oder ACE-Hemmer + Diuretikum ¹ (nvl/001d)	Keine Angaben
Bei Patienten mit KHK	ACE-Hemmer + Betablocker (nvl/001d)	
3. Stufe	ACE-Hemmer + Diuretikum ¹ + Betablocker (nvl/001d) oder ACE-Hemmer + Betablocker + Kalziumantagonist (cave: kein Verapamil oder Diltiazem) (nvl/001d)	Keine Angaben
Bei Kontraindikation ggü. Betablockern	ACE-Hemmer + Diuretikum ¹ + Verapamil (nvl/001d)	
4. Stufe	ACE-Hemmer + Diuretikum ¹ + Betablocker + Alphablocker (nvl/001d) oder ACE-Hemmer + Betablocker + Kalziumantagonist (cave: kein Verapamil oder Diltiazem) + Alphablocker (nvl/001d) oder	Keine Angaben
Bei Kontraindikation ggü. Betablockern	ACE-Hemmer + Diuretikum ¹ + Verapamil + Alphablocker (nvl/001d)	
Verlaufskontrollen	Keine Angaben	eGFR und Serum-Kalium unter Therapie mit Renin-Angiotensin-Hemmstoffen (CG182)
Zeitabstände der Verlaufskontrollen	Keine Angaben	Ein bis zwei Wochen nach Start oder Dosisanpassung der Therapie mit Renin-Angiotensin-Hemmstoffen (CG182)
Indikation zur Therapieeskalation	Zielwert nicht erreicht; in Abhängigkeit von Begleiterkrankung, Verträglichkeit und Blutdrucksenkung (nvl/001d)	Keine Angaben

Tabelle 58: Antihypertensive Therapie bei Patienten mit diabetischer Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235])

Legende: ¹: Thiaziddiuretikum oder Thiazidanalogen bis zu einem Serumkreatinin von $1,8$ mg/dl, Schleifendiuretikum bei stärker eingeschränkter Nierenfunktion [192, 235]

Im Ergebnis zeigt die Tabelle 58, dass die Leitlinien unterschiedliche Indikationen und Zielwerte für die antihypertensive Therapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus nennen. Im Gegensatz zur NICE-Leitlinie CG182 macht die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001d Angaben zu lebensstilmodifizierenden Maßnahmen im Rahmen des therapeutischen Vorgehens und enthält einen Therapiealgorithmus mit spezifischen Pharmaka.

5.2.2.6.4 Therapie der Dyslipoproteinämie

Der Diabetes mellitus Typ 2 und die chronische Nierenerkrankung infolge der Stoffwechselerkrankung führen jeweils zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos [39].

Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001d enthält Empfehlungen, welche lipidsenkenden Maßnahmen zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie eingeleitet werden sollten.

In der NICE-Leitlinie CG182, welche die chronische Nierenerkrankung unter anderem auch infolge eines Diabetes mellitus thematisiert, wird bezüglich der lipidsenkenden Therapie auf die NICE-Leitlinie CG181 mit dem Titel „Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification“ verwiesen.

Die Inhalte der Leitlinien sind der Tabelle 59 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 225]) zu entnehmen.

Therapie der Dyslipoproteinämie bei Patienten mit diabetischer Nephropathie			
	AWMF/NVL		NICE
	DEGAM	AkdÄ/DGIM/DGK	
Indikation	Diabetische Nephropathie und erhöhte LDL-Cholesterinwerte (nvl/001d)		Primärprävention: - Risiko $\geq 10\%$ in den nächsten zehn Jahren eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln (bestimmt mithilfe der QRISK2-Beurteilungsmethode) oder - chronische Nierenerkrankung mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² und / oder Albuminurie Sekundärprävention: kardiovaskuläre Erkrankung (CG181)
Orientierungsgröße des Zielwertes	LDL-Cholesterin < 100 mg/dl ($< 2,6$ mmol/l) (nvl/001d)		Entscheidung gegen die Angabe eines Zielwertes (CG181)
Nicht-medikamentöse Maßnahmen	Keine Formulierung einer Empfehlung, da laut der Leitlinie lebensstilmodifizierende Maßnahmen bei Dyslipoproteinämie und diabetischer Nephropathie nicht systematisch untersucht worden seien (nvl/001d)		Lebensstilmodifizierende Maßnahmen (CG181)
Medikamentöse Therapie	Strategie der festen Statindosis (nvl/001d)	LDL-Cholesterinsenkung auf den Zielwert < 100 mg/dl ($< 2,6$ mmol/l) (nvl/001d)	Strategie der festen Statindosis (CG181)
Empfohlene(s) Substanzklasse / Pharmakon	Statine (nvl/001d)		Primär- und Sekundärprävention: Atorvastatin 20 mg (CG181)
Verlaufskontrollen und Zeitabstände der Verlaufskontrollen	Lipoproteinstatus und GFR alle drei bis sechs Monate (nvl/001d)		Angebot einer erneuten Bestimmung des kardiovaskulären Risikos nach Versuch der Lebensstilmodifikation (CG181)
			<u>Innerhalb von drei Monaten nach Therapiebeginn:</u> Messung der Transaminasen (CG181)
			<u>Drei Monate nach Therapiebeginn:</u> Messung von Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Non-HDL-Cholesterin (CG181)
			<u>Nach einem Jahr:</u> Messung von Non-HDL-Cholesterin in Erwägung ziehen, Messung der Transaminasen (CG181)
			<u>Anschließend einmal jährlich:</u> Messung von Non-HDL-Cholesterin in Erwägung ziehen (CG181)
Eskalation der medikamentösen Therapie	Keine Angaben		Steigerung der Atorvastatindosis (CG181)
Indikation zur Eskalation der medikamentösen Therapie	Keine Angaben		Reduktion des Non-HDL-Cholesterins $< 40\%$ nach drei Monaten medikamentöser Therapie und eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ² (CG181)

Tabelle 59: Therapie der Dyslipoproteinämie bei Patienten mit diabetischer Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 225])

Im Gegensatz zur NICE-Leitlinie CG181 geht die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001d neben der Therapie der Hypercholesterinämie auch auf die Behandlung erhöhter Triglyzerid-Werte ein. So stellen laut der Leitlinie Fibrate und Nikotinsäure die Mittel der

ersten Wahl bei erhöhten Triglyzerid-Werten dar [192]. Eine Kombination von Statinen und Fibraten sei bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz aufgrund der Gefahr einer Rhabdomyolyse kontraindiziert [192].

In der Tabelle 59 fallen vor allem unterschiedliche Angaben zur Therapieindikation und Strategie der Statintherapie auf. Bezüglich letzterer besteht auch innerhalb der Entwicklergruppe der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001d kein Konsens. Während die AkdÄ, die DGIM und die DGK eine LDL-Cholesterinsenkung auf einen Zielwert < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) favorisieren, spricht sich die DEGAM für die Strategie der festen Statindosis aus [192]. In der NICE-Leitlinie CG181 wurde sich gegen die Angabe von Zielwerten entschieden [225].

Wie bereits in Kapitel 5.2.1.4.4 festgestellt wurde, wird in den NICE-Leitlinien die Messung des Non-HDL-Cholesterins im Rahmen der Therapie der Dyslipoproteinämie bevorzugt, während die Nationalen VersorgungsLeitlinien das LDL-Cholesterin verwenden.

5.2.2.6.5 Therapie von Folgeerkrankungen beziehungsweise -erscheinungen bei diabetischer Nephropathie

Mit zunehmender Niereninsuffizienz können bei den Patienten mit diabetischer Nephropathie eine Reihe von Folgeerkrankungen beziehungsweise -erscheinungen auftreten [192, 235]. Ihre Behandlung wird in den Leitlinien der Register der AWMF und des NICE thematisiert, jedoch fällt eine unterschiedliche Fokussierung auf.

Die nachfolgenden Tabellen 60–66 zeigen die Gegenüberstellung der Empfehlungen zur Behandlung der Osteoporose, der metabolischen Azidose, der renalen Anämie, des Vitamin-D-Mangels, des *Restless-Legs*-Syndroms, des urämischen Pruritus und der sexuellen Funktionsstörungen.

Prävention bzw. Therapie der Osteoporose		
	AWMF/NVL	NICE
Indikation	Keine Angaben	Keine Angaben
Orientierungsgröße des Zielwertes		
Empfohlenes Pharmakon		Bisphosphonate, falls GFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m ² (CG182)
Verlaufskontrollen		Keine Angaben

Tabelle 60: Prävention bzw. Therapie der Osteoporose (eig. Darst., Inhalte zit. nach [235])

Therapie der metabolischen Azidose		
	AWMF/NVL	NICE
Indikation	Keine Angaben	GFR < 30 ml/min/1,73 m ² und Serum-Bikarbonat < 20 mmol/l (CG182)
Empfohlenes Pharmakon	Natriumbikarbonat oral (nvl/001d)	Ggf. Natriumbikarbonat oral (CG182)

Tabelle 61: Therapie der metabolischen Azidose (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235])

Vorgehen bei renaler Anämie		
	AWMF/NVL	NICE
Diagnostik	Keine Angaben	Messung des Hämoglobin-Wertes bei Patienten mit einer GFR < 45 ml/min/1,73m ² (CG182)
Therapieindikation	Vorliegen einer renalen Anämie (nvl/001d)	Renale Anämie bei Patienten, welche durch eine Therapie bezüglich ihrer Lebensqualität und körperlichen Leistungsfähigkeit profitieren (NG8)
Orientierungsgröße des Zielwertes	Hämoglobin: 10,5–11,5 g/dl (nvl/001d)	Hämoglobin: 10–12 g/dl (NG8)
Empfohlenes Pharmakon	Erythropoetin (nvl/001d)	Erythropoese-stimulierende Substanzen (ESA) (NG8)
Bei Eisenmangel	Eisensubstitution (nvl/001d)	Eisensubstitution (allein oder zusätzlich zur ESA-Therapie) (NG8)
Verlaufskontrollen und Zeitabstände der Verlaufskontrollen	Keine Angaben	Bei Eisensubstitution: Serum-Ferritin alle ein bis drei Monate (Beginn der Kontrollen frühestens eine Woche nach intravenöser Eisenzufuhr) (NG8) Hämoglobin: - Induktionsphase der ESA-Therapie: alle zwei bis vier Wochen - Erhaltungsphase der ESA-Therapie: alle ein bis drei Monate - Dosisänderungen der ESA-Therapie: intensiver (NG8)
Indikation zur Therapieanpassung	Keine Angaben	Nicht erst, wenn der Hämoglobin-Wert außerhalb des Zielkorridors fällt, sondern bereits vorher (zum Beispiel, wenn der Hämoglobin-Wert innerhalb der äußeren 0,05 g/dl des Zielkorridors liegt) (NG8)

Tabelle 62: Vorgehen bei renaler Anämie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235, 242])

Therapie des Vitamin-D-Mangels		
	AWMF/NVL	NICE
Indikation	Keine Angaben	Chronische Nierenerkrankung und Vitamin-D-Mangel (CG182)
Orientierungsgröße des Zielwertes		Keine Angaben
Pharmakotherapie		
1. Stufe	Keine Angaben	Cholecalciferol oder Ergocalciferol (CG182)
2. Stufe		Alfacalcidol oder Calcitriol (CG182)
Verlaufskontrollen		Serum-Calcium und -Phosphat bei Patienten unter Therapie mit Alfacalcidol oder Calcitriol (CG182)
Zeitabstände der Verlaufskontrollen		Keine Angaben
Indikation zur Therapieeskalation		Bei Persistenz der Symptome bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min/1,73 m ² trotz Korrektur des Vitamin-D-Mangels (CG182)

Tabelle 63: Therapie des Vitamin-D-Mangels (eig. Darst., Inhalte zit. nach [235])

Vorgehen bei Restless-Legs-Syndrom		
	AWMF/NVL	NICE
Diagnostik	Körperliche, v. a. neurologische Untersuchung (nvl/001d)	Keine Angaben
Indikation	Keine Angaben	
Empfohlenes Pharmakon	L-Dopa oder Dopaminagonisten (nvl/001d)	

Tabelle 64: Vorgehen bei Restless-Legs-Syndrom (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192])

Vorgehen bei urämischem Pruritus		
	AWMF/NVL	NICE
Diagnostik	Anamnese (nvl/001d)	Keine Angaben
	Inspektion der Haut: ggf. Kratzspuren (nvl/001d)	
	Ausschluss einer ausgeprägten Anämie, eines schweren sekundären Hyperparathyreoidismus oder einer Aluminiumintoxikation nach langjähriger Einnahme von aluminiumhaltigen Phosphatbindern (nvl/001d)	
Therapie		
	Korrektur, falls eine ausgeprägte Anämie, ein schwerer sekundärer Hyperparathyreoidismus oder eine Aluminiumintoxikation vorliegt (nvl/001d)	Keine Angaben
1. Stufe	Topische Therapie mit milden Seifen, Hautcremes mit hohem Feuchtigkeitsgehalt, Capsaicin- und Urea- bzw. Steroidhaltigen Cremes (nvl/001d)	
2. Stufe	Steigerung der Dialysedauer und -frequenz bei bereits dialysepflichtigen Patienten (nvl/001d)	
3. Stufe	Medikamentöser Therapieversuch (nvl/001d)	
4. Stufe	Physikalische Phototherapie mit UV-B Strahlung (nvl/001d)	

Tabelle 65: Vorgehen bei urämischem Pruritus (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192])

Therapie der sexuellen Funktionsstörungen		
	AWMF/NVL	NICE
Therapeutische Maßnahmen	Gute antihyperglykämische Einstellung (nvl/001d)	Keine Angaben
	Vermeidung von Medikamenten, die eine sexuelle Dysfunktion verschlimmern (z. B. Betablocker) (nvl/001d)	
	Therapie bei Anämie mittels Eisen- und Erythropoetingabe auf einen Hämoglobin-Wert von 10,5–11,5 g/dl (nvl/001d)	
	Erhöhung der Dialysedauer und -frequenz (nvl/001d)	
	Thematisierung und ggf. Behandlung von psychischen Störungen (z. B. Depression, Störungen in der Paarbeziehung) (nvl/001d)	
	Bei Männern: Bei Fehlen von Kontraindikationen Einsatz von Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil (nvl/001d)	
	Bei Männern: Ggf. Einsatz von intracavernosalen Injektionen mit Alprostadil oder von Vakuumpumpen (nvl/001d)	

Tabelle 66: Therapie der sexuellen Funktionsstörungen (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192])

Nur zur Therapie der renalen Anämie und metabolischen Azidose finden sich Angaben sowohl in den Leitlinien der AWMF/NVL als auch in denen des NICE. Sie sind weitgehend übereinstimmend.

5.2.2.6.6 Nierenersatzverfahren

Mit abnehmender Nierenfunktion können Nierenersatzverfahren notwendig werden [74]. Zu diesen zählen die Nierentransplantation und Dialysebehandlungen [192].

Die nachfolgende Tabelle 67 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235, 243]) zeigt die Empfehlungen der Leitlinien bezüglich der Nierenersatztherapie mittels Dialysebehandlungen.

Nierenersatztherapie mittels Dialysebehandlungen bei diabetischer Nephropathie		
	AWMF/NVL	NICE
Indikation	Indikation zum Dialysebeginn sollte sich eher nach den Symptomen und Befunden bei Nierenversagen richten und weniger nach dem Ausmaß der Nierenfunktionsschädigung (nvl/001d)	Entscheidung bezüglich des Beginns einer Nierenersatztherapie sollte gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden. Er sollte erwogen werden bei Beeinträchtigung des Alltags aufgrund von urämischen Symptomen, aufgrund biochemischer Messergebnisse, bei unkontrollierter Überwässerung oder bei einer eGFR um 5–7 ml/min/1,73 m ² und Fehlen von Symptomen (NG107)
	Frühzeitige Aufklärung über die Nierenersatztherapie und Vorbereitung des Patienten bei einer GFR < 30 ml/min/1,73 m ² (nvl/001d)	
Auswahl der Dialysebehandlung	Individualisiert (nvl/001d)	Individualisiert (CG182)
Verfahren der Wahl als Einstiegsbehandlung	Peritonealdialyse (nvl/001d)	Peritonealdialyse (CG182)

Tabelle 67: Nierenersatztherapie mittels Dialysebehandlungen bei diabetischer Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 235, 243])

Im Ergebnis wird in beiden Leitlinien die Peritonealdialyse favorisiert [192, 235].

Bezüglich der Prüfung, ob ein Patient für eine Nierentransplantation geeignet ist, empfehlen die Leitlinien die Überweisung zum Spezialisten [192, 243]. Als Kontraindikationen für eine Nierentransplantation nennt die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001d das Vorliegen hochgradiger Adipositas, chronischer Infektionen im Rahmen eines diabetischen Fußsyndroms, kardiovaskulärer Komorbidität und einer Non-Compliance [192]. Im Gegensatz dazu empfiehlt die NICE-Leitlinie NG107 ihren Anwendern, den *Body-Mass-Index* allein nicht als Ausschlusskriterium für eine Nierentransplantation zu werten [243].

5.2.2.7 Versorgungsmanagement

In den sich anschließenden Tabellen 68–70 werden die in den Leitlinien genannten Indikationen zur Überweisung zum Spezialisten, zur stationären Einweisung und zur Rehabilitation aufgeführt.

Indikationen zur Überweisung von Patienten mit diabetischer Nephropathie zum Spezialisten	
AWMF/NVL	NICE
Diabetologie / Diabetologische Schwerpunktpraxis:	
Nichterreichen der vereinbarten HbA _{1c} - und Blutdruckwerte trotz Therapietreue (nvl/001d)	
Neu aufgetretene diabetische Nephropathie, Retinopathie oder Neuropathie / Fußkomplikationen (nvl/001d)	
Nephrologie:	
Klinische Relevanz der weiteren Abklärung bei Verdacht auf eine nicht-diabetische Nephropathie (nvl/001d)	
Patienten mit einer GFR < 60 ml/min/1,73 m ² sowie Patienten über 65 Jahre mit einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m ² (nvl/001d)	Anhaltende GFR-Abnahme von ≥ 25 % oder eine Änderung in der GFR-Kategorie innerhalb der letzten zwölf Monate oder anhaltende GFR-Abnahme von ≥ 15 ml/min/1,73 m ² in den letzten zwölf Monaten (CG182)
Zur weiteren Diagnostik und Therapie bei nicht ausreichender Blutdruckkontrolle (nvl/001d)	Nicht ausreichende Blutdruckkontrolle trotz des Gebrauchs von mind. vier Antihypertensiva in therapeutischer Dosis (CG182)
Rasch progrediente Nierenfunktionsverschlechterung (nvl/001d)	
Ab Stadium 4 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) zur Vorbereitung einer Nierenersatztherapie (nvl/001d)	Ab Stadium G4 (GFR < 30 ml/min/1,73 m ²) (CG182)
	Beurteilung bezüglich einer Nierenersatztherapie mind. ein Jahr bevor diese wahrscheinlich notwendig wird (NG107)
	AKR ≥ 265 mg/g (≥ 30 mg/mmol) und Hämaturie (CG182)
	Gesamt-Cholesterin > 162 mg/dl (> 9,0 mmol/l) oder Non-HDL-Cholesterin > 135 mg/dl (> 7,5 mmol/l), auch bei negativer Familienanamnese für eine frühzeitige KHK (CG181)
	Dringlich bei Triglyzeriden > 360 mg/dl (20 mmol/l) (CG181)
	Bei wiederholter Messung von Triglyzeriden > 180 mg/dl (> 10 mmol/l) (CG181)
	Triglyzeride: 4,5–9,9 mg/dl (81–178 mmol/l) und Non-HDL-Cholesterin > 135 mg/dl (> 7,5 mmol/l) (CG181)
	Ggf. bei Unverträglichkeit gegenüber drei verschiedenen Statinen (CG181)
	Psychologie / Psychiatrie:
	Erwachsene, die für eine Nierentransplantation in Betracht gezogen werden, bei denen jedoch Risikofaktoren ¹ für schlechte Outcomes identifiziert wurden (NG107)
Transplantationszentrum:	
Patienten mit einer GFR < 30 ml/min/1,73 m ² und Diabetes mellitus Typ 2 ohne hochgradige Adipositas, chronische Infektionen im Rahmen des diabetischen Fußsyndroms, Non-Compliance und kardiovaskuläre Komorbidität (nvl/001d)	

Tabelle 68: Indikationen zur Überweisung von Patienten mit diabetischer Nephropathie zum Spezialisten (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192, 225, 235, 243])

Legende: ¹: Mangel an sozialer Unterstützung; neurokognitive Probleme; Non-Adhärenz bzgl. Medikation, Ernährung und Termine; mangelndes Verstehen des Ablaufs und der Komplexität der Therapie; schlecht eingestellte psychische Probleme oder schwerwiegende psychische Erkrankung; Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit [243]

Indikationen zur stationären Einweisung von Patienten mit diabetischer Nephropathie	
AWMF/NVL	NICE
Manifeste oder drohende schwerwiegende Komplikationen der Niereninsuffizienz (nvl/001d)	Keine Angaben
Hypertensive Entgleisung und maligne Hypertonie (nvl/001d)	
Abklärung einer nicht-diabetischen Nierenerkrankung mit invasiven Maßnahmen (nvl/001d)	
Schwerwiegende kardiovaskuläre, infektiöse, immunologische oder sonstige Komplikationen und Erkrankungen mit drohendem Nierenversagen oder drohender Lebensgefahr (nvl/001d)	
Anlage eines Dialysezugangs (nvl/001d)	
Komplikationen der Nierenersatztherapie (nvl/001d)	
Schwerwiegende Erkrankungen bei Dialysepatienten und nach Nierentransplantation oder Nieren-Pankreastreansplantation (nvl/001d)	
Entscheidungen über Dialyseabbruch oder Therapieverzicht sowie ggf. zur Einleitung von Palliativmaßnahmen (nvl/001d)	

Tabelle 69: Indikationen zur stationären Einweisung von Patienten mit diabetischer Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192])

Indikationen zur Rehabilitation bei Patienten mit diabetischer Nephropathie	
AWMF/NVL	NICE
Nach akutem oder chronischem Nierenversagen mit Dialysepflicht (nvl/001d)	Keine Angaben
Zum Erhalt der Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben bei noch nicht dialysepflichtigen Patienten mit Nephropathie (nvl/001d)	
Nach Transplantationen (nvl/001d)	
In ausgewählten Fällen: bei ausgeprägtem Risikoprofil; besonderem Schulungsbedarf; ausgeprägten Wundheilungsstörungen; nach größeren chirurgischen Eingriffen (z. B. Amputation); schweren Komplikationen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall; Adhärenzproblemen; Komorbiditäten, die die Therapie erschweren; erkrankungsbedingten Beeinträchtigungen der Aktivitäten und der Teilhabe und/oder gravierender Gefährdung oder bereits eingetretener Minderung der Erwerbsfähigkeit (nvl/001d)	

Tabelle 70: Indikationen zur Rehabilitation bei Patienten mit diabetischer Nephropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [192])

Während die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001d zu allen Bereichen des Nahtstellenmanagements zwischen den verschiedenen Versorgungssektoren Angaben macht, finden sich in den NICE-Leitlinien nur Empfehlungen bezüglich der Indikation zur Überweisung zum Spezialisten.

5.2.3 Inhaltlicher Vergleich der Leitlinien zur diabetischen Neuropathie

Die AWMF führt in ihrem Register die Nationale VersorgungsLeitlinie „Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ mit der Registernummer nvl-001e. Diese behandelt umfassend die evidenzbasierte Versorgung der verschiedenen Manifestationsformen der Neuropathie infolge eines Diabetes mellitus.

Im Leitlinienregister des NICE findet sich keine Leitlinie spezifisch zur diabetischen Neuropathie. In einer Reihe von NICE-Leitlinien werden allerdings die Therapien einzelner Unterformen der diabetischen Neuropathie besprochen. Dazu gehören die schmerzhaftesensomotorische diabetische Polyneuropathie und die im Rahmen einer autonomen diabetischen Neuropathie mögliche diabetische Gastroparese und erektile Dysfunktion. Für den Vergleich der Leitlinien zur diabetischen Neuropathie wurden daher die folgenden

Leitlinien des NICE verwendet: „Type 2 diabetes in adults: management“ mit der Registernummer NG28, „Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings“ mit der Registernummer CG173 und „Diabetic foot problems: prevention and management“ mit der Registernummer NG19.

5.2.3.1 Definition

Die nachfolgende Tabelle 71 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 191]) gibt die in den Leitlinien genannten Definitionen der diabetischen Neuropathie wieder. Sie unterscheiden sich stark in ihrem Umfang.

Definition der diabetischen Neuropathie	
AWMF/NVL	NICE
Der Begriff der diabetischen Neuropathie umfasst heterogene Erkrankungen mit unterschiedlicher klinischer Manifestation, die verschiedene Regionen des peripheren und des autonomen Nervensystems betreffen können. Die diabetischen Neuropathien sind subklinische oder manifeste Erkrankungen, die infolge eines Diabetes mellitus ohne andere Ursachen auftreten. Sie lassen sich in sensomotorische (Synonym: somatische) diabetische Polyneuropathien und autonome diabetische Neuropathien einteilen. (nvl-001e)	<u>Neuropathie:</u> Nervenschädigung oder -degeneration (NG19)

Tabelle 71: Definition der diabetischen Neuropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 191])

5.2.3.2 Prävention

Als therapeutisch beeinflussbare Risikofaktoren für die Entwicklung und Progression einer diabetischen Neuropathie nennt die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001e folgende: Hyperglykämie, Hypertonie, Lebensgewohnheiten (Bewegung, Ernährung, Alkohol und Nikotin) und Übergewicht [79]. Zur Prävention diabetesspezifischer Folgeerkrankungen wird durch die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001g ein HbA_{1c}-Zielkorridor von 48–58 mmol/mol (6,5–7,5 %) im Rahmen der antihyperglykämischen Therapie empfohlen [42].

Die Leitlinien des NICE enthalten keine Aussage dazu, wie der Entstehung einer diabetischen Neuropathie vorgebeugt werden kann.

5.2.3.3 Screening

Das Screening der diabetischen Neuropathie wird von den Leitlinien des NICE nicht behandelt. Es findet sich nur die Empfehlung, das Druck- und Berührungsempfinden mithilfe eines 10 g-Monofilamentes im Rahmen des Screenings des diabetischen Fußsyndroms zu untersuchen [191]. Die nachfolgende Tabelle 72 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 79, 191]) zeigt die daher im Umfang sehr unterschiedlichen Inhalte der Leitlinien zum Screening der diabetischen Neuropathie.

Screening der diabetischen Neuropathie		
	AWMF/NVL	NICE
Indikation	Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2 (nvl-001g) (nvl-001e)	Keine Angaben
Untersucher	Hausarzt/Diabetologe/Internist (nvl-001e)	Keine Angaben
Untersuchungen: sensomotorische diabetische Neuropathie	Anamnese mit persönlichen Grunddaten und diabetes-spezifischen Daten sowie Erfassung von Risikofaktoren, -indikatoren bzw. klinischen Korrelaten für die sensomotorische diabetische Neuropathie (nvl-001e)	
	Erfassung neuropathischer Plus- und Minussymptome, insbesondere anamnestische Erfassung von Schmerzintensität, -lokalisation und schmerzauslösenden Situationen (mithilfe validierter Fragebögen) (nvl-001e)	
	Inspektion und bilaterale klinische Untersuchung (Hautfarbe, trophische Störungen, Fußdeformität, Fußulcus, Verletzungen, Hauttemperatur) (nvl-001e)	
	Screening auf Fußkomplikationen und pAVK (bilateral) (nvl-001e)	
	Bilaterale Untersuchung des Achillessehnenreflexes, des Vibrationsempfindens mithilfe der 128 Hz-Stimmgabel und des Druck- und Berührungsempfindens mithilfe des 10 g-Monofilamentes (nvl-001e)	Untersuchung des Druck- und Berührungsempfindens mithilfe des 10 g-Monofilamentes (NG19)
Untersuchungen: autonome diabetische Neuropathie (ADN)	Geeignete Testverfahren gibt es nicht. Erfassung folgender hinweisender Symptome: Ruhetachykardie, Störungen im gastrointestinalen Bereich (dyspeptische Symptome, Obstipation, Diarrhö, Stuhlinkontinenz), gestörte Hypoglykämiewahrnehmung, Schweißsekretionsstörungen, anderweitig nicht begründete Blutglukoseschwankungen (nvl-001e)	Keine Angaben
Screening positiv: sensomotorische diabetische Neuropathie	1) Beidseitige Minderung oder Aufhebung der Auslösbarkeit des Achillessehnenreflexes 2) Vibrationsempfinden: Untere Normgrenze proximal des Großzehengrundgelenks: - Lebensalter unter 30 Jahre: 6/8 - Lebensalter über 30 Jahre: 5/8 Untere Normgrenze am Malleolus medialis: - Lebensalter unter 40 Jahre: 6/8 - Lebensalter über 40 Jahre: 5/8 3) Druck- und Berührungsempfinden: fehlende Empfindung an mind. einer Hautstelle (nvl-001e)	Keine Angaben
Screening positiv: ADN	Keine Angaben	Keine Angaben
Maßnahmen bei pos. Screeningergebnis	Sicherung der Diagnose mithilfe der Basisdiagnostik und ggf. der erweiterten Diagnostik (nvl-001e)	Keine Angaben
Maßnahmen bei neg. Screeningergebnis	Erneutes Screening in einem Jahr (nvl-001e)	Keine Angaben

Tabelle 72: Screening der diabetischen Neuropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 79, 191])

5.2.3.4 Diagnostik

In der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e wird sehr detailliert das diagnostische Vorgehen zur weiteren Abklärung nach positivem Befund in der Screeninguntersuchung beziehungsweise bei symptomatischen Patienten beschrieben. Es wird dabei sowohl auf die sensomotorische diabetische Neuropathie als auch auf die verschiedenen Manifestationen der autonomen diabetischen Neuropathie eingegangen. Letztere umfassen die kardiale autonome

diabetische Neuropathie, die autonome diabetische Neuropathie am Gastrointestinaltrakt (diabetische Gallenblasendysfunktion, Dysphagie und Refluxerkrankung, diabetische Gastroparese, diabetische Diarrhö und exokrine Pankreasinsuffizienz, diabetische Obstipation, diabetische Stuhlinkontinenz), die autonome diabetische Neuropathie am Urogenitaltrakt (diabetische Zystopathie und komplexe sexuelle Funktionsstörungen), die autonome diabetische Neuropathie der Sudomotorik, der Trophik, des neuroendokrinen und des pupillomotorischen Systems.

In den Leitlinien des NICE finden sich hingegen nur wenige Empfehlungen zur Diagnostik bei diabetischer Neuropathie. Da diese sich auf die diabetische Gastroparese und die erektile Dysfunktion beschränken, werden auch nur diese im Folgenden verglichen.

Die Tabellen 73 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 187]) und 74 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 187]) zeigen die Gegenüberstellung der Leitlinieninhalte zur Diagnostik bei diabetischer Gastroparese und erektiler Dysfunktion.

Diagnostik bei diabetischer Gastroparese		
	AWMF/NVL	NICE
Anamnese	Gastrointestinale Symptome sowie ihre Dauer und mögliche Progredienz (nvl-001e)	Es sollte an die Möglichkeit des Vorliegens einer diabetischen Gastroparese gedacht werden bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und schwankenden Plasmaglukosewerten oder unerklärten Blähungen oder Erbrechen (NG28)
	Vorliegen von B-Symptomen (Fieber, Schwäche, Gewichtsverlust) (nvl-001e)	
	Bedeutung der Beschwerden für die Lebensqualität (nvl-001e)	
1. Stufe		
Indikation	Zum Ausschluss struktureller und infektiöser Erkrankungen bei allen Beschwerden, die progredient verlaufen oder mit Warnsymptomen ¹ einhergehen (nvl-001e)	Keine Angaben
	Beschwerden, die länger als vier Wochen andauern und subjektiv belastend sind (nvl-001e)	
Untersuchungen	Abdomensonographie und ggf. sonstige bildgebende Untersuchungen (nvl-001e)	
	Laboruntersuchungen (nvl-001e)	
	Ösophagogastroduodenoskopie (nvl-001e)	
2. Stufe		
Indikation	Patienten, bei denen die Untersuchungen der ersten Stufe ohne wegweisenden Befund blieben und die nicht auf einfache therapeutische Maßnahmen (z. B. Ernährungsumstellung) ansprechen (nvl-001e)	Keine Angaben
Untersuchungen	Magenentleerungs-Szintigraphie (nvl-001e) 13C-Atemtest (mit Markierung fester Speisen) (nvl-001e)	

Tabelle 73: Diagnostik bei diabetischer Gastroparese (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 187])

Legende: ¹: z. B. Blutung, Anämie, frühe Sättigung, unerklärter Gewichtsverlust > 10 %, Dysphagie / Odynophagie, anhaltendes Erbrechen, Familien- oder Eigenanamnese mit gastrointestinalen Tumoren, frühere peptische Ulzera, Lymphknotenvergrößerungen, tastbare Resistenzen, Malnutrition, Blut im Stuhl, paradoxe Diarrhoen, Lebensalter > 50 Jahre [79]

Diagnostik bei erektiler Dysfunktion		
	AWMF/NVL	NICE
1. Stufe		
Untersuchungen	Anamnese (nvl-001e)	Männliche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sollten während ihres jährlichen Vorstellungstermins die Möglichkeit angeboten bekommen über erektile Dysfunktion zu sprechen. (NG28)
	Sexualanamnese evtl. mithilfe des standardisierten IIEF-5-Fragebogens (IIEF-5: International Index of Erectile Function 5) (nvl-001e). Letzterer ist in der Tabelle A.7 [79] im Anhang abgebildet.	
	Klinischer Befund (nvl-001e)	
	Laboruntersuchungen: Gesamttestosteron (fakultativ: freies Testosteron), Prolaktin, Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Luteinisierendes Hormon (LH) (nvl-001e)	
2. Stufe (fakultativ)	Test mit einem Phosphodiesterase-5-Hemmer (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) (nvl-001e)	Keine Angaben
3. Stufe		
Indikation	Nur wenn eine operative Therapie geplant oder sinnvoll ist (nvl-001e)	Keine Angaben
Untersuchungen	Schwellkörperinjektionstest (nvl-001e)	
	Doppler-/Duplex-Sonographie (nvl-001e)	
	Kavernosometrie und Kavernosographie (nvl-001e)	
	Nächtliche Tumescenzmessung (nvl-001e)	

Tabelle 74: Diagnostik bei erektiler Dysfunktion (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 187])

Während die NICE-Leitlinie NG28 nur oberflächlich auf die Anamnese bei diabetischer Gastroparese und erektiler Dysfunktion eingeht, sind die Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e detaillierter.

Auf die Verlaufsdiagnostik bei diabetischer Gastroparese und erektiler Dysfunktion im Rahmen einer autonomen diabetischen Neuropathie geht keine der beiden Leitlinien ein.

5.2.3.5 Therapie

Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001e bespricht die präventiven Maßnahmen und allgemeinen Behandlungsstrategien bei diabetischer Neuropathie. Thematisiert werden außerdem die Schmerztherapie bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie, die Behandlung bei kardialer autonomer diabetischer Neuropathie, bei autonomer diabetischer Neuropathie am Gastrointestinaltrakt (Gallenblasendysfunktion, Refluxerkrankung, Dysphagie, diabetische Gastropathie in Form einer beschleunigten Magenentleerung oder diabetischen Gastroparese, diabetische Diarrhö, exokrine Pankreasinsuffizienz, diabetische Obstipation und anorektale Dysfunktion) und bei autonomer diabetischer Neuropathie am Urogenitaltrakt (diabetische Zystopathie, Harnwegsinfektionen und erektile Dysfunktion).

Im Register des NICE findet sich die Leitlinie CG173 „Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings“, in der die Therapie neuropathischer Schmerzen besprochen wird. Sie befasst sich nicht explizit mit der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie, diese ist jedoch Teil der darin behandelten

Krankheitsbilder mit neuropathischen Schmerzen. Ansonsten finden sich in der NICE-Leitlinie NG28 Empfehlungen zur Behandlung der diabetischen Gastroparese und der erektilen Dysfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus. Aus diesem Grund wird im Folgenden ausschließlich auf die Behandlung jener Krankheitsbilder eingegangen, die auch in den Leitlinien des NICE besprochen werden.

5.2.3.5.1 Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie

Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001e befasst sich gezielt mit der Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie und richtet sich an Ärzte aller Versorgungsbereiche inklusive Schmerztherapeuten [79]. In der NICE-Leitlinie CG173 wird die medikamentöse Therapie neuropathischer Schmerzen besprochen und die schmerzhafte diabetische Polyneuropathie stellt dabei eine Unterform dar [244]. Die Leitlinie sollte angewandt werden in der primären und sekundären Krankenversorgung außerhalb des Fachbereichs der Schmerztherapie [244].

Die NICE-Leitlinie CG173 definiert den neuropathischen Schmerz nach der International Association for the Study of Pain (IASP) als „*Schmerz, der durch eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems hervorgerufen wird*“ [244, 245]. Dieser kann zu einer Einschränkung der Lebensqualität, der täglichen Aktivitäten (z. B. Schlafstörungen) und der sozialen Teilhabe führen [79]. Trifft dies bei einem Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie zu, ist laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e die Indikation zur Einleitung einer Therapie gegeben [79].

Im Rahmen der medikamentösen Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen steht den verschreibenden Ärzten eine große Anzahl von Medikamenten mit verschiedenen Wirkweisen und Nebenwirkungsprofilen zur Verfügung [244]. Daher empfehlen die untersuchten Leitlinien vor Einleitung einer Pharmakotherapie übereinstimmend eine gründliche Analyse der Schmerzen und eine Anamnese bezüglich Begleiterkrankungen und Komedikation [79, 244]. Zudem sollten die Patienten laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e über die realistischen Ziele der medikamentösen Schmerztherapie aufgeklärt werden. Diese umfassen demnach eine Schmerzreduktion um 30–50 %, einen besseren Schlaf, eine bessere Lebensqualität sowie den Erhalt der sozialen Aktivität und der Arbeitsfähigkeit [79]. Zur Unterstützung der medikamentösen Therapie dienen laut der Leitlinien nvl-001e und CG173 übereinstimmend nichtmedikamentöse Maßnahmen [79, 244].

In der NICE-Leitlinie CG173 wird zusätzlich zu dem klinischen *Outcome* auch die Kosteneffektivität der verschiedenen medikamentösen Therapieoptionen untersucht [244]. Hierfür wurde speziell für diese Leitlinie ein gesundheitsökonomisches Modell entwickelt [244].

Die nachfolgende Tabelle 75 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 244]) stellt die Inhalte der Leitlinien nvl-001e und CG173 bezüglich der medikamentösen Monotherapie peripherer neuropathischer Schmerzen einander gegenüber.

Pharmakotherapie bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie		
	AWMF/NVL	NICE
Antidepressiva		
Trizyklische Anti-depressiva (TZAs)	++ (nvl-001e)	Amitriptylin: Mittel der ersten Wahl (CG173) Nortriptylin und Imipramin: / (CG173)
Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)		
Duloxetin	++ (nvl-001e)	Mittel der ersten Wahl (CG173)
Venlafaxin	-- (nvl-001e)	-- ¹ (CG173)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-hemmer (SSRI)	-- (Citalopram, Fluoxetin, Escitalopram, Paroxetin) (nvl-001e)	Keine Angaben
Antikonvulsiva		
Carbamazepin	- (nvl-001e)	Keine Angaben
Lacosamid	-- (nvl-001e)	-- ¹ (CG173)
Lamotrigin	-- (nvl-001e)	-- ¹ (CG173)
Oxcarbazepin	--- (nvl-001e)	-- ¹ (CG173)
Topiramat	-- (nvl-001e)	-- ¹ (CG173)
Valproat	--- (nvl-001e)	-- ¹ (CG173)
Zonisamid	--- (nvl-001e)	Keine Angaben
Gabapentin	Kapitel ist in Überarbeitung	Mittel der ersten Wahl (CG173)
Pregabalin	++ (nvl-001e)	Mittel der ersten Wahl (CG173)
Levetiracetam	Keine Angaben	-- ¹ (CG173)
Nichtopioid-Analgetika		
Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)	--- (nvl-001e)	Keine Angaben
Paracetamol	+ (zeitlich begrenzt) (nvl-001e)	Keine Angaben
Metamizol	+ (zeitlich begrenzt) (nvl-001e)	Keine Angaben
Opioid-Analgetika	Einsatz als Mittel der ersten Wahl bei starken Schmerzen und definierten Konstellationen ² möglich (nvl-001e)	
Kurzwirksame Opioide	--- (nvl-001e)	Keine Angaben
Tilidin/Naloxon	+ ³ (nvl-001e)	Keine Angaben
Tramadol	++ ³ (nvl-001e)	Erwägen bei Bedarf einer akuten Rescue-Therapie; Langzeittherapie: -- ¹ (CG173)
Oxycodon	++ (bei starken therapieresistenten Schmerzen) (nvl-001e)	/ (CG173)
Morphin		-- ¹ (CG173)
L-Methadon		Keine Angaben
Weitere Substanzen		
Cannabinoide	-- (nvl-001e)	-- ¹ (CG173)
Vitamin B1 bzw. Benfotiamin	-- (nvl-001e)	Keine Angaben
Topische Therapien		
Capsaicin	Kapitel ist in Überarbeitung	Als Creme: Erwägen bei umschriebenen Schmerzen und Ablehnung oder Unverträglichkeit einer Therapie per os (CG173) Als Patch: -- ¹ (CG173)
Lidocain-Pflaster	- (nvl-001e)	/ (CG173)

Tabelle 75: Pharmakotherapie bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 244])

Legende: ++: sollte eingesetzt werden; +: kann eingesetzt werden; -: kann nicht empfohlen werden; --: sollte nicht eingesetzt werden; ---: soll nicht eingesetzt werden; /: Formulierung einer Empfehlung nicht möglich;
¹: außer auf Anraten eines Schmerztherapeuten; ²: z. B. Komorbidität wie Übergewicht oder Kontraindikationen ggü. TZAs oder Pregabalin; ³: wenn Opioide indiziert sind [79, 244]

Im Ergebnis unterscheiden sich die Leitlinien teilweise in ihren Empfehlungen bezüglich der medikamentösen Monotherapie bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie. Hinsichtlich einer medikamentösen Kombinationstherapie findet sich in der NICE-Leitlinie CG173 keine Empfehlung. Da sich der in der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e zuvor dargestellte Algorithmus zur Schmerztherapie in Überarbeitung befindet, enthält diese Leitlinie ebenfalls keine Empfehlung zur Kombinationstherapie. Die Leitlinien nvl-001e und CG173 stellen übereinstimmend weiteren Forschungsbedarf im Bereich der medikamentösen Mono- sowie Kombinationstherapie neuropathischer Schmerzen fest. Die vorliegenden Studien seien sehr heterogen und folglich sei die Interpretation der Ergebnisse erschwert [79, 244].

Nach Einleitung einer medikamentösen Schmerztherapie raten die Leitlinien einheitlich zu Verlaufskontrollen [79, 244]. Kann bei einem Patienten keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt werden und ist die Lebensqualität des Patienten durch den Schmerz beeinträchtigt, wird von den untersuchten Leitlinien übereinstimmend die Überweisung zu einem in der Schmerztherapie erfahrenen Arzt empfohlen [79, 244].

5.2.3.5.2 Therapie der diabetischen Gastroparese

In der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e werden zur Therapie der diabetischen Gastroparese allgemeintherapeutische, medikamentöse sowie invasive Maßnahmen besprochen, während die NICE-Leitlinie NG28 ausschließlich die Pharmakotherapie ausführt.

Als allgemeintherapeutische Maßnahme wird in der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e eine Ernährungsumstellung mit kleinen, über den Tag verteilten Mahlzeiten mit reduzierter Fettzufuhr und wenig Ballaststoffen empfohlen [79]. Außerdem sollte das Essen gründlich gekaut werden und eine aufrechte Körperhaltung für mindestens 30 Minuten nach dem Essen eingenommen werden [79]. Zudem erinnert die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001e ihre Anwender, dass bei insulinpflichtigen Patienten mit diabetischer Gastroparese eine Insulinreduktion und/oder eine Adaptation des Spritz-Ess-Abstands notwendig werden kann [79].

Sollte die Symptomatik der diabetischen Gastroparese trotz dieser allgemeintherapeutischen Maßnahmen persistieren, kann laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e ein medikamentöser Therapieversuch unternommen werden [79]. Die nachstehende Tabelle 76 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 187]) dient der Gegenüberstellung der Leitlinieninhalte zur medikamentösen Therapie bei diabetischer Gastroparese.

Medikamentöse Therapie bei diabetischer Gastroparese		
	AWMF/NVL	NICE
1. Stufe	Metoclopramid ¹ oder Domperidon ¹ (nvl-001e)	Abwechselnder Gebrauch von Erythromycin ¹ und Metoclopramid (NG28)
Indikation	Symptomatik und fehlende Wirksamkeit allgemeintherapeutischer Maßnahmen (nvl-001e)	Erbrechen infolge der diabetischen Gastroparese (NG28)
Dauer der Therapie	Zeitlich begrenzt auf wenige Wochen (ggf. wiederholt) (nvl-001e)	Metoclopramid sollte gemäß der Zulassungsbeschränkung nur für eine kurze Zeit (bis zu fünf Tage) angewandt werden. Eine längere Therapie stellt einen <i>Off-Label-Use</i> dar. Zur Dauer der Therapie mit Erythromycin finden sich keine Angaben. (NG28)
2. Stufe	Erythromycin ¹ (nvl-001e)	Domperidon ² (NG28)
Indikation zur Therapie-escalation	Bei unzureichender Wirksamkeit von Metoclopramid oder Domperidon (nvl-001e)	Bei Erbrechen infolge der diabetischen Gastroparese, fehlender Wirksamkeit von Erythromycin und Metoclopramid und wenn Domperidon die einzige effektive Therapie darstellt. (NG28)
Dauer der Therapie	Keine Angaben	In Übereinstimmung mit der Zulassungsbeschränkung sollte die Dauer der Therapie nicht länger als eine Woche betragen. Eine längere Therapie stellt einen <i>Off-Label-Use</i> dar. (NG28)

Tabelle 76: Medikamentöse Therapie bei diabetischer Gastroparese (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 187])

Legende: ¹: *Off-Label-Use*; ²: nur zugelassen zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen mit der niedrigsten effektiven Dosis und über die kurzmöglichste Zeit (für gewöhnlich nicht länger als eine Woche) [79, 187]

Die Leitlinien nvl-001e und NG28 enthalten dieselben prokinetisch wirkenden Medikamente zur Pharmakotherapie der diabetischen Gastroparese, jedoch in verschiedener Priorisierung. In beiden Leitlinien finden sich jeweils Angaben zu den Zulassungsbeschränkungen und Nebenwirkungsprofilen der Medikamente.

Versagt die Pharmakotherapie, kann laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e die Implantation eines gastralen Neurostimulators erwogen werden [79]. Bei schweren refraktären Formen der diabetischen Gastroparese nennt sie die dauerhafte enterale Ernährung und als *ultima ratio* die parenterale Ernährung als therapeutische Maßnahmen [79].

5.2.3.5.3 Therapie der erektilen Dysfunktion im Rahmen einer autonomen diabetischen Neuropathie

Die nachfolgende Tabelle 77 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 187]) veranschaulicht die in den Leitlinien nvl-001e und NG28 empfohlenen Therapieoptionen zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Männern mit Diabetes mellitus.

Therapie bei erektiler Dysfunktion im Rahmen einer autonomen diabetischen Neuropathie		
	AWMF/NVL	NICE
1. Stufe	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (nvl-001e)	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (NG28)
2. Stufe	Schwellkörperautoinjektionstherapie mit Alprostadil (nvl-001e) oder	Überweisung an Anbieter weiterer medizinischer, operativer oder psychologischer Therapieoptionen (NG28)
	Physikalische Therapie mit Vakuum-Erektionspumpe (nvl-001e)	
3. Stufe	Implantation einer Penisprothese (nvl-001e)	

Tabelle 77: Therapie bei erektiler Dysfunktion im Rahmen einer autonomen diabetischen Neuropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 187])

Die Leitlinien sind konform bezüglich des Einsatzes von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren bei Männern mit Diabetes mellitus Typ 2 und erektiler Dysfunktion [79, 187]. Zuvor sollte jedoch das Vorliegen von Kontraindikationen geprüft werden [79, 187]. Darüber hinaus nennt die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001e im Gegensatz zur NICE-Leitlinie NG28 weitere Therapiemöglichkeiten. Auf die von der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e empfohlene physikalische Therapie mittels Vakuum-Erektionspumpe geht die NICE-Leitlinie NG28 nicht ein und für die von der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e ebenfalls empfohlene intracavernosale Injektion mit Alprostadil bestehe laut der NICE-Leitlinie NG28 ein Mangel an Evidenz [187]. Aus diesem Grund findet sich in der NICE-Leitlinie NG28 eine Forschungsempfehlung bezüglich des weiteren therapeutischen Vorgehens bei Versagen der Therapie mit Phosphodiesterase-5-Hemmern [187].

5.2.3.6 Versorgungsmanagement

Die Grundversorgung der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Neuropathie wird in Deutschland durch den Hausarzt oder den diabetologisch qualifizierten Internisten oder Diabetologen übernommen [79]. Im Vereinigten Königreich erfolgt sie durch den Hausarzt [187].

Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001e nennt umfassend die Indikationen zur Überweisung von Patienten mit diabetischer Neuropathie an Fachärzte anderer Fachrichtungen beziehungsweise spezialisierte Einrichtungen. Sie befasst sich dabei mit den verschiedenen Manifestationsformen der diabetischen Neuropathie. Da die NICE-Leitlinien nur Teilaspekte der diabetischen Neuropathie behandeln, ist ein Vergleich der Indikationen zur Überweisung von Patienten mit diabetischer Neuropathie zum Spezialisten schwierig. In der nachfolgenden Tabelle 78 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 187, 244]) werden daher nur die von den Leitlinien genannten Indikationen zur Überweisung zum Spezialisten aufgrund einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie, einer diabetischen Gastroparese und einer erektilen Dysfunktion einander gegenübergestellt. Abgesehen von der unterschiedlichen Fokussierung der Leitlinien, sind in den Empfehlungen keine Unterschiede festzustellen.

Indikationen zur Überweisung von Patienten mit diabetischer Neuropathie zum Spezialisten	
AWMF/NVL	NICE
Erfahrener Arzt in der Schmerztherapie:	Specialist pain services:
Keine ausreichende Schmerzlinderung sowie Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen trotz Schmerztherapie über maximal zwölf Wochen (nvl-001e)	Ausgeprägte Schmerzen sowie Beeinträchtigung des Lebensstils, der täglichen Aktivitäten (einschließlich Schlafstörungen) und der Partizipation des Patienten (CG173)
Unklare oder therapieresistente Schmerzen (nvl-001e)	
Gastroenterologie:	Spezialisten:
Zum Ausschluss struktureller und/oder infektiöser Erkrankungen bei progredient verlaufenden gastrointestinalen Beschwerden oder solchen, welche mit neu aufgetretenen Warnsymptomen einhergehen (nvl-001e)	Verdachtsdiagnose einer diabetischen Gastroparese und Bedarf einer differential-diagnostischen Abklärung (NG28)
Länger andauernde Beschwerden, die subjektiv belastend sind und auf einfache therapeutische Maßnahmen wie z. B. Ernährungsumstellung nicht ansprechen (nvl-001e)	Verdachtsdiagnose einer diabetischen Gastroparese und persistierendes oder ausgeprägtes Erbrechen (NG28)
Urologie:	Überweisung an Dienstleister, welche weitere medizinische, operative oder psychologische Therapieoptionen anbieten nach erfolgloser Pharmakotherapie bei erektiler Dysfunktion (NG28)
Komplexe sexuelle Funktionsstörungen (nvl-001e)	

Tabelle 78: Indikationen zur Überweisung von Patienten mit diabetischer Neuropathie zum Spezialisten (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79, 187, 244])

Auf die Indikationen zur stationären Aufnahme und zur Rehabilitation bei Patienten mit diabetischer Neuropathie geht nur die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001e ein. Sie werden in den Tabellen 79 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79]) und 80 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79]) gezeigt.

Indikationen zur stationären Einweisung von Patienten mit diabetischer Neuropathie	
AWMF/NVL	NICE
Notfallindikation (nvl-001e)	Keine Angaben
Bedrohliche Stoffwechselentgleisungen (nvl-001e)	
Schwere spezielle Stoffwechselentgleisungen (z. B. häufige nächtliche Hypoglykämien, Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen) (nvl-001e)	

Tabelle 79: Indikationen zur stationären Einweisung von Patienten mit diabetischer Neuropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79])

Indikationen zur Rehabilitation bei Patienten mit diabetischer Neuropathie	
AWMF/NVL	NICE
Trotz adäquater ärztlicher Betreuung liegen beeinträchtigende körperliche, soziale oder psychische Krankheitsfolgen vor, die die Möglichkeit von normalen Aktivitäten bzw. die Teilhabe am normalen beruflichen und privaten Leben behindern. (nvl-001e)	Keine Angaben
Gefährdung der Berufs- und Erwerbsfähigkeit, eines geeigneten und angemessenen Schulabschlusses bzw. einer Berufsausbildung (nvl-001e)	
Drohende Pflege- und Hilfsbedürftigkeit (nvl-001e)	
Notwendigkeit von rehabilitationsspezifischen, nichtmedikamentösen Therapieverfahren, wenn diese ambulant nicht im erforderlichen Ausmaß erfolgen können (z. B. Schulungen, Physiotherapie, medizinische Trainingstherapie, psychologische Hilfen) (nvl-001e)	

Tabelle 80: Indikationen zur Rehabilitation bei Patienten mit diabetischer Neuropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [79])

5.2.4 Inhaltlicher Vergleich der Leitlinien zum diabetischen Fußsyndrom

Sowohl die AWMF als auch das NICE führen in ihrem Register jeweils eine Leitlinie zum diabetischen Fußsyndrom.

Die Nationale VersorgungsLeitlinie „Typ-2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen“ mit der Registernummer nvl/001c wurde im November 2006 veröffentlicht und die letzte Aktualisierung erfolgte im Februar 2010. Sie ist seit dem 31. Oktober 2011 in ihrer Gültigkeit abgelaufen. Als Referenz-Leitlinie diente der Entwicklergruppe die Leitlinie des NICE zum diabetischen Fußsyndrom aus dem Jahr 2004 [90]. Initial wurde ein neues Leitlinienvorhaben am 1. November 2011 angemeldet und die Fertigstellung der aktualisierten Leitlinie war eigentlich bis zum 31. Oktober 2016 geplant. Am 13.06.2017 erfolgte allerdings die Anmeldung der Erstellung einer neuen Nationalen VersorgungsLeitlinie zum Typ-2-Diabetes, welche die Versorgung der diabetesspezifischen Folgeerkrankungen einschließen soll und daher das initiale Vorhaben ersetzt.

Die Leitlinie des NICE mit dem Titel „Diabetic foot problems: Prevention and management“ mit der Registernummer NG19 wurde im August 2015 veröffentlicht und zuletzt im Oktober 2019 aktualisiert.

5.2.4.1 Definition

Unter dem diabetischen Fußsyndrom werden, wie in Kapitel 2.2.3 erläutert wurde, zwei Gruppen von Erkrankungen zusammengefasst. Während die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001c eine allgemeine Definition nennt, definiert die NICE-Leitlinie NG19 ausschließlich das Krankheitsbild des diabetischen Fußulcus. Die in den Leitlinien angegebenen Definitionen sind der Tabelle 81 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191]) zu entnehmen.

Definition des diabetischen Fußsyndroms	
AWMF/NVL	NICE
Unter dem Begriff des diabetischen Fußsyndroms werden verschiedene Krankheitsbilder zusammengefasst, die durch unterschiedliche Ätiologie und Pathomechanismen gekennzeichnet sind. Allen gemeinsam ist, dass Läsionen am Fuß des Patienten mit Diabetes mellitus zu Komplikationen führen können, die bei verzögerter oder ineffektiver Behandlung die Amputation der gesamten Extremität zur Folge haben können (nvl/001c)	<u>Diabetisches Fußulcus:</u> Lokalisierte Verletzung der Haut und/oder des darunter liegenden Gewebes unterhalb des Fußknöchels bei einem Patienten mit Diabetes mellitus (NG19)

Tabelle 81: Definition des diabetischen Fußsyndroms (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])

5.2.4.2 Prävention

Die untersuchten Leitlinien gehen beide auf Maßnahmen zur Vorbeugung von Fußkomplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein. Die weitgehend konformen Empfehlungen diesbezüglich werden in der nachfolgenden Tabelle 82 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191]) einander gegenübergestellt.

Prävention des diabetischen Fußsyndroms	
AWMF/NVL	NICE
Einstellung eines HbA _{1c} -Zielkorridors von 48–58 mmol/mol (6,5–7,5 %) im Rahmen der antihyperglykämischen Therapie unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele (nvl/001g)	
Sachgerechte Fuß- und Nagelpflege, ggf. podologische Behandlung (nvl/001c)	Sachgerechte Fußpflege (NG19)
Regelmäßige Selbstuntersuchung der Füße und Schuhe durch den Patienten bzw. den Pflegenden (nvl/001c)	Regelmäßige Selbstuntersuchung der Füße und Schuhe durch den Patienten bzw. den Pflegenden (NG19)
Regelmäßige professionelle Fußuntersuchung (nvl/001c)	Regelmäßige professionelle Fußuntersuchung (NG19)
Versorgung mit geeignetem Schuhwerk (nvl/001c)	Versorgung mit geeignetem Schuhwerk (NG19)
Schulung von Patienten, Familienangehörigen und an der Behandlung Beteiligten (nvl/001c)	
	Reduktion des Drucks auf die Fersen mithilfe geeigneter Vorrichtungen während eines Krankenhausaufenthalts von Personen mit moderatem und hohem Risiko, ein diabetisches Fußsyndrom zu entwickeln (NG19)

Tabelle 82: Prävention des diabetischen Fußsyndroms (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])

5.2.4.3 Screening

Die untersuchten Leitlinien nennen Empfehlungen zur Durchführung eines Screenings auf das Vorliegen eines diabetischen Fußsyndroms. Die Tabelle 83 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191]) dient ihrer übersichtlichen Gegenüberstellung.

Screening des diabetischen Fußsyndroms		
	AWMF/NVL	NICE
Indikation	Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2 (nvl-001g)	Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2 (NG19)
		Auftreten eines Krankheitszeichens am Fuß eines Patienten mit Diabetes mellitus (NG19)
		Bei jedem Krankenhausaufenthalt und einer Statusveränderung während eines Krankenhausaufenthalts (NG19)
Untersucher	Behandelnder Primärarzt (nvl-001g)	Keine Angaben
Untersuchung	Anamnese (nvl/001c)	
	Untersuchungen der Beine und Füße beidseits und seitenvergleichend: - Erfassung der Berührungssensibilität mithilfe eines 10 g-Monofilamentes oder alternativ des Vibrationsempfindens mit dem Stimmgabeltest. Symptome sollten mithilfe des Neuropathie-Symptom-Scores (NSS) angegeben werden. Letzterer wird in der Tabelle A.8 [79, 90] im Anhang dargestellt. - Erfassung des peripheren Pulsstatus - Erfassung von Fußdeformitäten - Erfassung von Hyperkeratosen und Nagelerkrankungen - Muskel- und Gelenkfunktion - DNOAP - Hautstatus (Integrität, trophische Störungen, Farbe, Turgor) und Schweißbildung - Infektion (nvl/001c)	Untersuchung der vollständig entkleideten Beine im Seitenvergleich: - Neuropathie (Berührungsempfinden soll mithilfe eines 10 g-Monofilamentes untersucht werden) - Extremitätenischämie; Bestimmung des Knöchel-Arm-Indexes - Fußdeformität - Kallus - DNOAP - Gangrän - Ulzeration - Infektion und/oder Entzündung (NG19)
Screening positiv	Keine Angaben	Vorliegen eines diabetischen Fußsyndroms: Fußulcus, Infektion, kritische Extremitätenischämie, Gangrän oder Verdachtsdiagnose einer DNOAP oder unklare Rötung, Schwellung und Überwärmung des Fußes mit oder ohne Schmerzen (NG19)
Maßnahmen bei pos. Screening-ergebnis	Keine Angaben	Überweisung innerhalb eines Tages an einen „multidisciplinary foot care service“ oder „foot protection service“ (gemäß lokaler Protokolle und Behandlungspfade). Dort sollte eine Triage innerhalb des nächsten Arbeitstages erfolgen. (NG19)
		Bei diabetischem Fußsyndrom mit Gefahr einer Extremitätenamputation oder Lebensgefahr (Fußulcus mit Fieber oder Sepsiszeichen, Fußulcus mit Extremitätenischämie, Verdachtsdiagnose einer tiefen Weichteilgewebsinfektion oder Knocheninfektion, Gangrän) sofortige stationäre Einweisung und Information an den multidisciplinary foot care service (NG19)

Tabelle 83: Screening des diabetischen Fußsyndroms (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])

Fiel die Screeninguntersuchung negativ aus, erfolgen die weiteren Vorsorgeuntersuchungen entsprechend des individuellen Risikos des Patienten, zukünftig ein diabetisches Fußsyndrom zu entwickeln [90, 191]. Dafür wird gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001c das

Risikoklassifizierungssystem der International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) verwendet [90]. Das NICE empfiehlt den Gebrauch des Risikoklassifizierungssystems des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) mit der Anpassung, dass Patienten unter Nierenersatztherapie als solche mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms eingestuft werden sollen [191]. In der nachstehenden Tabelle 84 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191]) werden die Risikoklassifizierungssysteme und die risikoadaptierten Screeningintervalle gemäß der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

Empfohlene Maßnahmen bei negativem Ergebnis des Screenings des diabetischen Fußsyndroms		
	AWMF/NVL	NICE
Niedriges Risiko für das Auftreten von Fußläsionen		
Charakteristika	Keine sensorische Neuropathie (nvl/001c)	Keine Risikofaktoren oder nur Kallus (NG19)
Maßnahmen	Nächstes Screening in einem Jahr (nvl/001c)	Nächstes Screening in einem Jahr (NG19)
Erhöhtes Risiko für das Auftreten von Fußläsionen		
Charakteristika	Sensorische Neuropathie (nvl/001c) oder	Fußdeformität (NG19) oder
	Sensorische Neuropathie und Zeichen einer pAVK und/oder Fußdeformitäten (nvl/001c)	Neuropathie (NG19) oder
		Nicht-kritische Ischämie (NG19)
Maßnahmen	Bei sensorischer Neuropathie: Screening alle sechs Monate; Bei sensorischer Neuropathie und Zeichen einer pAVK und/oder Fußdeformitäten: Screening alle drei Monate (nvl/001c)	Überweisung zum <i>foot protection service</i> . Dieser sollte den Patienten innerhalb von sechs bis acht Wochen sehen. (NG19)
		Screening alle drei bis sechs Monate (NG19)
Hohes Risiko für das Auftreten von Fußläsionen		
Charakteristika	Früheres Ulcus (nvl/001c)	Früheres Ulcus (NG19) oder
		Erfolgte Amputation (NG19) oder
		Nierenersatztherapie (NG19) oder
		Kombination von Neuropathie und nicht-kritischer Ischämie (NG19) oder
		Kombination von Neuropathie und Kallus und/oder Fußdeformität (NG19) oder
Maßnahmen	Screening alle ein bis drei Monate (nvl/001c)	Überweisung zum <i>foot protection service</i> . Dieser sollte den Patienten innerhalb von zwei bis vier Wochen sehen. (NG19)
		Screening alle ein bis zwei Monate; bei Beunruhigung alle ein bis zwei Wochen (NG19)

Tabelle 84: Empfohlene Maßnahmen bei negativem Ergebnis des Screenings des diabetischen Fußsyndroms (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])

Die Leitlinien sprechen sich übereinstimmend für einen Beginn des Screenings des diabetischen Fußsyndroms unmittelbar nach der Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2 aus. Außerdem sind die Empfehlungen zum Untersuchungsablauf des Screenings weitgehend konform. Als Unterschied lassen sich verschiedene Risikoklassifizierungssysteme zur Bestimmung der risikoadaptierten Screeningintervalle feststellen. Zudem fallen mit dem „*foot protection service*“ und dem „*multidisciplinary foot care service*“ Besonderheiten der

Versorgung von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom im Vereinigten Königreich auf. In Kapitel 5.2.4.8 wird auf diese näher eingegangen.

5.2.4.4 Untersuchung auf Infektionen

Liegt der Verdacht einer Infektion vor, empfehlen die Leitlinien das in der Tabelle 85 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191]) beschriebene weitgehend einheitliche Vorgehen.

Diagnostik bei der Verdachtsdiagnose einer Infektion	
AWMF/NVL	NICE
Inspektion auf das Vorliegen einer Hautläsion als Eintrittspforte (nvl/001c)	
Entnahme tiefer Gewebeproben zur Keimgewinnung nach erfolgter mechanischer Wundreinigung bei länger als 30 Tage persistierenden Ulzera (nvl/001c)	Tiefe Gewebe- oder Knochenprobe (falls nicht möglich: tiefer Wundabstrich) nach einem Wunddébridement zur mikrobiologischen Untersuchung und Resistenztestung (NG19)
Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Osteomyelitis:	
Goldstandard: Knochenbiopsie (nvl/001c)	
Konventionelles Röntgen, MRT und Knochenszintigraphie sind möglich, haben aber aufgrund der häufig vorbestehenden Deformierungen nur eine eingeschränkte Aussagekraft. (nvl/001c)	Konventionelles Röntgen (NG19) Bei unauffälligem Röntgenbild: ggf. MRT (NG19)

Tabelle 85: Diagnostik bei der Verdachtsdiagnose einer Infektion (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])

5.2.4.5 Weiterführende Diagnostik

Die weiterführende Diagnostik des diabetischen Fußsyndroms umfasst die Gefäßdiagnostik und die Diagnostik bei der Verdachtsdiagnose einer diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie [90].

Die weitgehend einheitlichen Empfehlungen der Leitlinien zur Gefäßdiagnostik werden in der Tabelle 86 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191]) wiedergegeben.

Gefäßdiagnostik bei diabetischem Fußsyndrom		
	AWMF/NVL	NICE
Zur Orientierung	Knöchel-Arm-Index (nvl/001c)	Knöchel-Arm-Index (NG19)
Bei der Verdachtsdiagnose einer pAVK	Duplexsonographie als Erstuntersuchung (nvl/001c)	Duplexsonographie bei Patienten mit pAVK, die für Revaskularisationsmaßnahmen in Betracht gezogen werden (CG147)
	Bei nicht aussagekräftigem Befund der Duplexsonographie und/oder pAVK-Stadium > II: Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (MRA) oder intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA) (nvl/001c)	Kontrastmittelverstärkte MRA (bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit: Computertomographische Angiographie), falls es einer weiteren Bildgebung bedarf (CG147)

Tabelle 86: Gefäßdiagnostik bei diabetischem Fußsyndrom (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])

Besteht bei einem Patienten der Verdacht des Vorliegens einer diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie, sind sich die Leitlinien nvl/001c und NG19 bezüglich der weiteren Abklärung einig. Welche Maßnahmen erfolgen sollen, wird in der nachfolgenden Tabelle 87 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191]) dargestellt.

Diagnostik bei der Verdachtsdiagnose einer diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie		
	AWMF/NVL	NICE
Initial	Röntgenaufnahme des betroffenen Fußes in zwei Ebenen (möglichst im Stehen bei Belastung des Fußes) (nvl/001c)	Röntgenaufnahme des betroffenen Fußes und Sprunggelenks unter Belastung (NG19)
Bei neg. Befund	Ggf. Magnetresonanztomographie (MRT) (nvl/001c)	Ggf. MRT (NG19)

Tabelle 87: Diagnostik bei der Verdachtsdiagnose einer diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])

5.2.4.6 Klassifikation diabetischer Fußulzerationen

Die untersuchten Leitlinien raten einheitlich zur Beurteilung und Dokumentation des Schweregrads von Fußulzerationen anhand eines Klassifikationsschemas [90, 191]. Die von ihnen empfohlenen Klassifikationsschemata sind jedoch verschieden. So befürwortet die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001c die Einteilung nach Wagner-Armstrong [90], während die NICE-Leitlinie NG19 die Klassifikation nach SINBAD (Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial Infection and Depth) und die University of Texas-Klassifikation favorisiert [191]. Die genannten Klassifikationsschemata werden in den Tabellen 88 [90], 89 [191, 246] und 90 [191, 247] veranschaulicht.

Klassifikation von Fußulzerationen nach Wagner-Armstrong							
Wagner-Grad →		0	1	2	3	4	5
		Prä- oder postulzerative Läsion	Oberflächliche Wunde	Wunde bis zur Ebene von Sehne oder Gelenkkapsel	Wunde bis zur Ebene von Knochen oder Gelenk	Nekrose von Fußteilen (Vorderfuß, Ferse)	Nekrose des gesamten Fußes
Armstrong- Stadium ↓	A	Keine Infektion und keine Ischämie					
	B	Vorliegen einer Infektion					
	C	Vorliegen einer Ischämie					
	D	Kombiniertes Vorliegen von Infektion und Ischämie					

Tabelle 88: Klassifikation von Fußulzerationen nach Wagner-Armstrong [90]

Klassifikation von Fußulzerationen nach SINBAD		
Betroffene Stelle (Site)	Vorderfuß	0
	Mittel- und Rückfuß	1
Ischämie (Ischemia)	Arterielle Versorgung des Fußes intakt: mindestens ein Puls palpabel	0
	Klinische Anzeichen einer reduzierten Blutversorgung des Fußes	1
Neuropathie (Neuropathy)	Intakte Empfindung	0
	Eingeschränkte Empfindung	1
Bakterielle Infektion (Bacterial infection)	Keine	0
	Vorhanden	1
Horizontale Ausdehnung des Ulcus (Area)	< 1 cm ²	0
	≥ 1 cm ²	1
Tiefenausdehnung des Ulcus (Depth)	Begrenzt auf die Haut und das subkutane Gewebe	0
	Ulcus betrifft auch Muskulatur, Sehne und tieferliegendes Gewebe	1

Tabelle 89: Klassifikation von Fußulzerationen nach SINBAD [191, 246]

Klassifikation von Fußulzerationen nach der University of Texas					
Grad →		0	1	2	3
		Prä- oder postulzerative Läsion	Oberflächliches Ulcus	Wunde bis zur Ebene von Sehne oder Gelenkkapsel	Wunde bis zur Ebene von Knochen oder Gelenk
Stadium ↓	A	Keine Infektion und keine Ischämie			
	B	Vorliegen einer Infektion			
	C	Vorliegen einer Ischämie			
	D	Kombiniertes Vorliegen von Infektion und Ischämie			

Tabelle 90: Klassifikation von Fußulzerationen nach der University of Texas [191, 247]

Die SINBAD-Klassifikation berücksichtigt im Gegensatz zur Wagner-Armstrong-Klassifikation und Klassifikation der University of Texas folgende Wundaspekte: Vorliegen einer Neuropathie, horizontale Ausdehnung der Läsion und anatomische Lokalisation. Dahingegen geht die SINBAD-Klassifikation weniger detailliert auf die Tiefe des Fußulcus ein. Letzteres wird am ausführlichsten in der Wagner-Armstrong-Klassifikation beschrieben.

5.2.4.7 Klassifikation der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie

Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001c empfiehlt die Beschreibung des Verlaufsstadiums der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie mithilfe des Klassifikationsschemas nach Levin und die Angabe des Befallsmusters in Form des Klassifikationsschemas nach Sanders-Frykberg [90]. Die beiden Klassifikationsschemata sind den nachfolgenden Tabellen 91 [90] und 92 [90] zu entnehmen. Die NICE-Leitlinie NG19 enthält im Gegensatz dazu keine Empfehlung bezüglich einer zu verwendenden Klassifikation der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie.

Verlaufsstadien der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie nach Levin	
I	Akutes Stadium: Fuß gerötet, geschwollen, überwärmt (Röntgen ggf. noch normal)
II	Knochen und Gelenkveränderungen, Frakturen
III	Fußdeformität: ggf. Plattfuß, später Wiegefuß durch Frakturen und Gelenkzerstörungen
IV	Zusätzlich plantare Fußläsion

Tabelle 91: Verlaufsstadien der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie nach Levin [90]

Befallsmuster der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie nach Sanders	
I	Interphalangealgelenke, Metatarso-Phalangealgelenke, Metatarsalia
II	Tarso-Metatarsalgelenke
III	Naviculo-Cuneiforme-Gelenke, Talonaviculargelenk, Calcaneo-Cuboid-Gelenk
IV	Sprunggelenke
V	Calcaneus

Tabelle 92: Befallsmuster der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie nach Sanders [90]

5.2.4.8 Therapie

Nachfolgend werden die Leitlinieninhalte bezüglich der Therapie des diabetischen Fußulcus, der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie, von Infektionen, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und der Amputation der unteren Extremität besprochen.

5.2.4.8.1 Therapie des diabetischen Fußulcus

Die Leitlinien nennen zur Therapie des diabetischen Fußulcus die in der nachfolgenden Tabelle 93 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191]) aufgeführten Empfehlungen. Sie entsprechen einander weitgehend.

Therapie des diabetischen Fußulcus		
	AWMF/NVL	NICE
Maßnahmen	Wunddébridement (nvl/001c)	Wunddébridement ggf. mit nachfolgender Unterdrucktherapie (NG19)
	Vollständige Entlastung jeder Läsion durch protektives Schuhwerk und orthopädische Zurichtungen, Vollkontakt-Gips oder konfektionierte bzw. maßgefertigte Orthesen ggf. unterstützt durch Gehstützen, Rollstuhl oder initiale Bettruhe (nvl/001c)	Druckentlastung; bei plantaren neuropathischen, nicht ischämischen und nicht infizierten Ulzerationen des Vor- und Mittelfußes mittels nicht abnehmbarem Gipsverband (NG19)
	Lokale Wundbehandlung (nvl/001c)	Wundbehandlung (NG19)
		Behandlung bei vorliegenden Infektionen (NG19)
		Behandlung bei vorliegender Ischämie (NG19)
Bei ausbleibender Wundheilung	Ggf. plastisch-rekonstruktive Verfahren (nvl/001c)	Ggf. Vollhaut- oder Spalthauttransplantation (NG19)
Verlaufskontrollen	Keine Angaben	Keine Angaben
Zeitabstände der Verlaufskontrollen	Keine Angaben	Abhängig vom allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten, vom Fortschritt der Wundheilung und vom Auftreten von Verschlechterungen (NG19)

Tabelle 93: Therapie des diabetischen Fußulcus (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])

5.2.4.8.2 Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Die Leitlinien nvl/001c und NG19 sind bezüglich ihrer Empfehlungen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit im Einklang: sie raten zur Einleitung revaskularisierender Maßnahmen [90, 191].

5.2.4.8.3 Therapie der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie

Die nachstehende Tabelle 94 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191]) dient der Übersicht der Therapie bei vorliegender diabetisch-neuropathischer Osteoarthropathie gemäß der Leitlinien nvl/001c und NG19. Es lässt sich hierbei eine hohe Übereinstimmung in den Empfehlungen der beiden Leitlinien feststellen.

Therapie der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie		
	AWMF/NVL	NICE
Maßnahmen	Umgehende Druckentlastung (nvl/001c)	Umgehende Druckentlastung, möglichst mit nicht abnehmbaren Maßnahmen (NG19)
Verlaufskontrollen	Erfassung der Hauttemperaturdifferenz der Beine (nvl/001c)	Erfassung der Hauttemperaturdifferenz der Beine (NG19)
		Röntgenaufnahmen (NG19)
Zeitabstände der Verlaufskontrollen	Keine Angaben	Keine Angaben

Tabelle 94: Therapie der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])

5.2.4.8.4 Therapie von Infektionen

In beiden Leitlinien wird die Wundinfektion bei diabetischem Fußsyndrom definiert als das Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Entzündungszeichen: lokale Schwellung oder Verhärtung, Erythem, (Druck-) Schmerz, lokale Überwärmung und/oder eitrige Exsudation [90, 191]. Es wird zudem einheitlich betont, dass klinisch nicht infizierte Wunden nicht präventiv antibiotisch behandelt werden sollten [90, 191]. Liegt eine Infektion vor, unterscheiden beide Leitlinien milde, moderate und schwere Wundinfektionen nach der Klassifikation der Infectious Diseases Society of America (IDSA) [90, 191]. Diese wird in der Tabelle 95 [248] wiedergegeben.

Klassifikation der Wundinfektion bei diabetischem Fußsyndrom nach der Infectious Diseases Society of America (IDSA)	
Mild	Lokale Infektion nur der Haut und des subkutanen Gewebes; Größe eines ggf. bestehenden Erythems mind. 0,5 cm und max. 2 cm um das Fußulcus (nach Ausschluss anderer Gründe für die Entzündungsreaktion wie Verletzung, Gicht, DNOAP, Fraktur, Thrombose und venöse Insuffizienz)
Moderat	Lokale Infektion mit einem Erythem von > 2 cm um das Fußulcus oder Beteiligung tieferer Strukturen (wie beispielsweise Abszesse, Osteomyelitis, septische Arthritis oder Faszitis) und Fehlen systemischer Entzündungszeichen
Schwer	Lokale Infektion mit systemischen Entzündungszeichen (Körpertemperatur > 38 °C oder < 36 °C, erhöhte Herz- oder Atemfrequenz)

Tabelle 95: Klassifikation der Wundinfektion bei diabetischem Fußsyndrom nach der Infectious Diseases Society of America (IDSA) [248]

In ihren Empfehlungen bezüglich der antibiotischen Behandlungen von Wundinfektionen bei diabetischem Fußsyndrom sind die Leitlinien der AWMF/NVL und des NICE unterschiedlich detailliert. Mit dem Ziel der Optimierung der Verwendung von Antibiotika und der Reduktion der Resistenzentwicklung hat das NICE im Oktober 2019 seine Empfehlungen umfassend überarbeitet und empfiehlt im Gegensatz zur Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001c neuerdings dem Anwender gezielt bestimmte Wirkstoffe [191]. Bezüglich der Materialgewinnung zur mikrobiologischen Untersuchung vor Einleitung der kalkulierten Antibiose sind sich beide Leitlinien einig: Sie sollte erfolgen, damit im Therapieverlauf die Antibiose gemäß der Ergebnisse gegebenenfalls angepasst werden kann [90, 191].

Die nachfolgende Tabelle 96 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191]) zeigt die Leitlinieninhalte zur Therapie bei milder Wundinfektion und diabetischem Fußsyndrom.

Therapie bei milder Wundinfektion		
	AWMF/NVL	NICE
	Ggf. Antibiotikabehandlung (nvl/001c)	Antibiotikabehandlung s. u. (NG19)
Wahl des Antibiotikums, Anwendungsart und Therapiedauer	Die Auswahl des Antibiotikums erfolgt nach empirischen Kriterien. Die Therapie sollte die häufigsten Keime, grampositive aerobe Erreger erfassen und gewebe­gänglich sein. Therapiedauer: ein bis zwei Wochen (bis zu vier Wochen) Anwendungsart: p.o. (nvl/001c)	1. Wahl: Flucloxacillin 500 mg–1 g 4x tgl. p.o. über sieben Tage
		<i>Alternativen bei Penicillinallergie oder bei nachgewiesener Resistenz gegenüber Flucloxacillin:</i>
		Clarithromycin 500 mg 2x tgl. p.o. über sieben Tage oder
		Erythromycin (während einer Schwangerschaft) 500 mg 4x tgl. p.o. über sieben Tage oder Doxycyclin 200 mg p. o. am ersten Tag, anschließend 100 mg (Erhöhung auf 200 mg täglich möglich) 1x tgl. p.o. über sieben Tage

Tabelle 96: Therapie bei milder Wundinfektion (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])

Die Leitlinienempfehlungen zur antibiotischen Therapie bei moderater und schwerer Wundinfektion bei diabetischem Fußsyndrom werden in der nachfolgenden Tabelle 97 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191]) dargestellt.

Muss eine antibiotische Therapie hierbei zunächst intravenös appliziert werden, sollte laut der Leitlinien nvl/001c und NG19 auf eine orale Verabreichung umgestellt werden, sobald dies möglich ist [90, 191]. Die NICE-Leitlinie NG19 empfiehlt diesbezüglich eine Neubewertung 48 Stunden nach Einleitung der Therapie [191].

Handelt es sich nicht nur um eine Weichteilinfektion, sondern liegt bei einem Patienten eine Osteitis beziehungsweise Osteomyelitis vor, ist laut der NICE-Leitlinie NG19 in der Regel eine antibiotische Behandlung über sechs Wochen notwendig [191]. Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001c nennt diesbezüglich als Therapieoptionen einerseits die limitierte Knochenresektion und andererseits die langfristige antibiotische Therapie [90].

Therapie bei moderater bis schwerer Wundinfektion					
	AWMF/NVL	NICE			
Therapie	Antibiotika- behandlung (nvl/001c)	Antibiotikabehandlung s.u. (NG19)			
Wahl des Antibiotikums und Anwendungsart	Die Auswahl des Antibiotikums erfolgt nach empirischen Kriterien. Die Therapie sollte die häufigsten Keime, grampositive aerobe Erreger erfassen und gewebegängig sein. (nvl/001c) Anwendungsart bei moderater Infektion: p.o. (evtl. initial parenteral); bei schwerer Infektion: initial parenteral; Wechsel auf p.o., wenn möglich (nvl/001c)	Flucloxacillin	1 g 4x tgl. p.o.	oder 1–2 g 4x tgl. i.v.	
		mit oder ohne			
		Gentamicin	zunächst 5–7 mg/kg Körpergewicht 1x tgl. i.v.; nachfolgende Dosierung entsprechend der Gentamicin-Konzentration im Serum		
		und/oder			
		Metronidazol	400 mg 3x tgl. p.o.	oder	500 mg 3x tgl. i.v.
		Amoxicillin/ Clavulansäure	500/125 mg 3x tgl. p.o.	oder	1,2 g 3x tgl. i.v.
		mit oder ohne			
		Gentamicin	zunächst 5–7 mg/kg Körpergewicht 1x tgl. i.v.; nachfolgende Dosierung entsprechend der Gentamicin-Konzentration im Serum		
		Cotrimoxazol (bei Penicillin-allergie)	960 mg 2x tgl. p.o.	oder	960 mg 2x tgl. i.v. (Erhöhung auf 1,44 g 2x tgl. möglich)
		mit oder ohne			
		Gentamicin	zunächst 5–7 mg/kg Körpergewicht 1x tgl. i.v.; nachfolgende Dosierung entsprechend der Gentamicin-Konzentration im Serum		
		und/oder			
		Metronidazol	400 mg 3x tgl. p.o.	oder	500 mg 3x tgl. i.v.
		Ceftriaxon	2 g 1x tgl. i.v.		
		mit			
		Metronidazol	400 mg 3x tgl. p.o.	oder	500 mg 3x tgl. i.v.
		Bei Verdachtsdiagnose einer Infektion oder gesicherter Infektion mit Pseudomonas aeruginosa:			
		Piperacillin/ Tazobactam	4,5 g 3x tgl. i.v. (Erhöhung auf 4,5 g 4x tgl. i.v. möglich)		
		Clindamycin	150–300 mg 4x tgl. p.o. (Erhöhung auf 450 mg 4x tgl. p.o. möglich)	oder	600 mg–2,7 g tgl. i.v. aufgeteilt in zwei bis vier Dosen (Erhöhung bis 4,8 g tgl. möglich; maximale Dosierung pro Gabe: 1,2 g)
		mit			
		Ciprofloxacin	500 mg 2x tgl. p.o.	oder	400 mg 2–3x tgl. i.v.
		und/oder			
		Gentamicin	zunächst 5–7 mg/kg Körpergewicht 1x tgl. i.v.; nachfolgende Dosierung entsprechend der Gentamicin-Konzentration im Serum		
		Bei Verdachtsdiagnose einer Infektion oder gesicherter Infektion mit Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA) sollte zusätzlich eines der folgenden Antibiotika gegeben werden:			
		Vancomycin	15–20 mg/kg Körpergewicht 2–3x tgl. i.v. (maximale Dosierung pro Gabe: 2 g); nachfolgende Dosierung entsprechend der Vancomycin-Konzentration im Serum		
		Teicoplanin	Zunächst 6 mg/kg Körpergewicht 3x alle zwölf Stunden, anschließend 6 mg/kg Körpergewicht 1x tgl. i.v.		
		Linezolid	600 mg 2x tgl. p.o.	oder	600 mg 2x tgl. i.v.
Therapie- dauer	Zwei bis vier Wochen (nvl/001c)	Mindestens sieben Tage; bis zu sechs Wochen bei Osteomyelitis (NG19)			

Tabelle 97: Therapie bei moderater bis schwerer Wundinfektion (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])

5.2.4.8.5 Amputation

Im Gegensatz zur NICE-Leitlinie NG19 befasst sich in der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001c ein ganzer Abschnitt mit der Amputation der unteren Extremität aufgrund eines diabetischen Fußsyndroms. Die Leitlinie betont, dass Amputationen durch die zuvor genannten Therapien – insbesondere durch antiinfektiöse Maßnahmen – vermieden werden können [90]. Des Weiteren könne durch plastisch-rekonstruktive Maßnahmen versucht werden, die betroffene Extremität zu erhalten [90]. Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001c nennt die Indikationen für Minor- und Majoramputationen, welche in der Tabelle 98 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90]) aufgelistet werden. Vor einer Amputation empfiehlt sie die Sanierung bestehender Infektionen sowie die Abklärung der Durchblutung des Amputationsgebietes [90].

Indikationen zur Amputation		
	AWMF/NVL	NICE
Indikationen zur Minoramputation	Offenes Gelenk (nvl/001c)	Keine Angaben
	Freiliegender Knochen (mit Zeichen einer Osteitis) (nvl/001c)	
	Feuchte Gangrän (nvl/001c)	
	Trockene Nekrose (nvl/001c)	
Indikationen zur Majoramputation	Aszension einer bestehenden distalen Infektion (nvl/001c)	
	Verminderte Durchblutung führt zum Untergang von Muskelgewebe mit daraus folgender Bedrohung anderer Organfunktionen (nvl/001c)	
	Therapieresistente, vom Patienten nicht mehr tolerierbare Ruheschmerzen (nvl/001c)	

Tabelle 98: Indikationen zur Amputation (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90])

5.2.4.9 Versorgungsmanagement

Die Tabellen 99 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90]) und 100 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [191]) geben die durch die Leitlinien genannten Indikationen zur Überweisung des Patienten an spezialisierte Einrichtungen gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001c beziehungsweise der NICE-Leitlinie NG19 wieder. Die Tabelle 101 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191]) enthält die von den untersuchten Leitlinien angegebenen Indikationen zur stationären Einweisung.

Indikationen zur Überweisung von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom an spezialisierte Einrichtungen gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001c	
Ambulantes spezialisiertes Zentrum:	
Ggf. bei Vorliegen von akuten, unkomplizierten Fußläsionen (Wagner-Armstrong-Stadien 1A/B und 2A) bei Patienten ohne klassische Risikofaktoren (traumatische Verletzung) (nvl/001c)	
Patienten mit Neuropathie und Fußdeformitäten (nvl/001c)	
Spezialisiertes Zentrum mit angeschlossener stationärer Versorgungsmöglichkeit:	
Vorliegen akuter, komplexer Fußläsionen (Wagner-Stadien 2–5 und/oder Armstrong-Grade B/C/D) (nvl/001c)	
Spezialisierte Einrichtung, die im Umgang mit der DNOAP vertraut ist:	
Verdachtsdiagnose einer DNOAP (nvl/001c)	
Nachbetreuung von Patienten mit DNOAP (nvl/001c)	

Tabelle 99: Indikationen zur Überweisung von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom an spezialisierte Einrichtungen gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001c (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90])

Indikationen zur Überweisung von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom an spezialisierte Einrichtungen gemäß der NICE-Leitlinie NG19
Foot protection service:
Patienten mit moderatem und hohem Risiko, ein diabetisches Fußsyndrom zu entwickeln (NG19)
Zustand nach DNOAP (NG19)
Multidisciplinary foot care service oder foot protection service:
Aktives diabetisches Fußsyndrom (NG19)
Multidisciplinary foot care service:
Verdachtsdiagnose einer akuten DNOAP (NG19)
Stationäre Aufnahme eines Patienten mit diabetischem Fußsyndrom (NG19)

Tabelle 100: Indikationen zur Überweisung von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom an spezialisierte Einrichtungen gemäß der NICE-Leitlinie NG19 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [191])

Indikationen zur stationären Einweisung von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom	
AWMF/NVL	NICE
Patienten mit Fußläsionen vom Wagner-Armstrong-Grad A3–5, B2–5, C2–5 und D1–5 sollen von Kompetenzzentren oder vergleichbaren Einrichtungen (z. B. stationäre Behandlung) betreut werden (nvl/001c)	Ulzeration mit Fieber oder Sepsiszeichen (NG19)
	Ulzeration und Ischämie (NG19)
	Verdachtsdiagnose einer tiefen Weichteilinfektion oder Infektion des Knochens (NG19)
	Gangrän (mit oder ohne Ulzeration) (NG19)

Tabelle 101: Indikationen zur stationären Einweisung von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom (eig. Darst., Inhalte zit. nach [90, 191])

In den Tabellen 99 und 100 werden die Versorgungsstrukturen für Patienten mit diabetischem Fußsyndrom in Deutschland und dem Vereinigten Königreich genannt. Nachfolgend werden diese näher erläutert und die staatspezifischen Besonderheiten der Versorgung herausgearbeitet.

In Deutschland begann im Jahr 2003 die Etablierung sogenannter ambulanter und stationärer Fußbehandlungseinrichtungen im Rahmen einer Zertifizierung durch die Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß der DDG [249]. In einer solchen Fußbehandlungseinrichtung erfolgt die Untersuchung und Behandlung durch einen Arzt, welcher in der Regel ein Diabetologe ist [68, 250]. Kooperationspartner der Fußbehandlungseinrichtung aus den verschiedenen medizinischen Fachdisziplinen ermöglichen bei entsprechender Indikation eine zeitnahe Durchführung weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen [250]. Die Fußbehandlungseinrichtungen haben in manchen Regionen untereinander Netzwerke gebildet mit dem Ziel der stetigen Verbesserung der Patientenversorgung [251].

Im Vereinigten Königreich ist die Prävention sowie die ambulante Versorgung des diabetischen Fußsyndroms Aufgabe des *foot protection service* [191]. Der *foot protection service* wird von einem auf das diabetische Fußsyndrom spezialisierten Podologen geleitet und sollte Zugang zu medizinischem Fachpersonal aus den Bereichen der Diabetologie, der Biomechanik und der Wundversorgung haben [191]. Stationäre Patienten sowie ambulante Patienten, bei denen der *foot protection service* die Behandlung nicht bewerkstelligen kann, werden vom *multidisciplinary foot care service* versorgt [191]. Dieser wird von einer dazu benannten medizinischen Fachkraft geleitet und besteht aus Experten aus dem Bereich der

Diabetologie, Podologie, Diabetes-Fachpflege, Gefäßchirurgie, Mikrobiologie, Orthopädie, Biomechanik und Orthetik, interventionellen Radiologie, ruhigstellenden Verbandslehre und Wundversorgung [191]. Darüber hinaus sollte der *multidisciplinary foot care service* über Zugang zu Rehabilitationseinrichtungen, plastischer Chirurgie, psychologischer Versorgung und Ernährungsberatung verfügen [191].

In der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001c wird auch auf podologische Behandlungen bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom eingegangen. Laut der Leitlinie ist sie als zusätzliche Maßnahme indiziert, wenn der Patient selbst eine sachgerechte Fuß- und Nagelpflege nicht durchführen kann [90]. Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001c betont jedoch ausdrücklich, dass die Behandlung von Hautdefekten und Entzündungen sowie von eingewachsenen Zehennägeln von einem Arzt durchgeführt werden muss [90]. Während im Vereinigten Königreich die Versorgung von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom also zum Teil von Podologen durchgeführt wird, ist sie in Deutschland nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001c eine ärztliche Aufgabe.

Bezüglich der Einleitung von Rehabilitationsmaßnahmen bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom nennen sowohl die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001c als auch die NICE-Leitlinie NG19 keine Indikationen. Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001c erwähnt jedoch, dass Rehabilitationsmaßnahmen bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom im Rahmen einer Anschlussheilbehandlung sinnvoll sein können [90] und laut der NICE-Leitlinie NG19 sollte im Vereinigten Königreich ein Zugang zu Rehabilitationseinrichtungen über den *multidisciplinary foot care service* bestehen [191].

5.2.5 Inhaltlicher Vergleich der Leitlinien zur diabetischen Retinopathie

Die Versorgung von Patienten mit diabetischer Retinopathie wird im Register der AWMF in der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“ mit der Registernummer nvl-001b behandelt. Im Register des NICE ist sie Teil der Leitlinie „Type 2 diabetes in adults: management“, welche die Registernummer NG28 trägt. Eine spezifische Leitlinie zur diabetischen Retinopathie existiert im Register des NICE nicht.

5.2.5.1 Definition und Einteilung

Eine Definition der diabetischen Retinopathie findet sich in der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001b, jedoch nicht in der NICE-Leitlinie NG28.

In ihrer Definition beschreibt die deutsche Leitlinie, dass im Rahmen einer diabetischen Retinopathie Gefäßveränderungen auftreten, welche einen Sehverlust zur Folge haben können [105]. Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001b unterscheidet eine nichtproliferative von

einer proliferativen diabetischen Retinopathie [105]. Erstere wird weiter in drei Schweregrade unterteilt. In der Tabelle 102 [105] folgt eine Übersicht über die in der Leitlinie angegebenen Charakteristika der verschiedenen Formen der diabetischen Retinopathie.

Charakteristika der verschiedenen Formen der diabetischen Retinopathie	
Nichtproliferative diabetische Retinopathie	Störung der inneren Blut-Retina-Schranke und progressiver Verschluss von Retinagefäßen (nvl-001b)
Mild	Nur einzelne Mikroaneurysmen (nvl-001b)
Mäßig	Weniger Mikroaneurysmen und intraretinale Blutungen als bei der schweren nichtproliferativen diabetischen Retinopathie; in max. einem Quadranten perlschnurartige Venen (nvl-001b)
Schwer	Mind. eine der folgenden Konstellationen liegt vor („4-2-1“-Regel): - Mehr als 20 Mikroaneurysmen und intraretinale Blutungen in jedem der vier Quadranten - Perlschnurartige Venen in mindestens zwei Quadranten - Intraretinale mikrovaskuläre Anomalien in mind. einem Quadranten (nvl-001b)
Proliferative diabetische Retinopathie	Neubildung von irregulären und stark fragilen Gefäßen mit erheblichem Blutungsrisiko (nvl-001b)

Tabelle 102: Charakteristika der verschiedenen Formen der diabetischen Retinopathie [105]

Die diabetische Makulopathie ist laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001b die Folge einer „Permeabilitätsstörung und/oder Kapillarokklusion von perimakulären Gefäßen mit Ödembildung in der Makula“ [105]. Darüber hinaus nennt die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001b Kriterien, die den Begriff des „klinisch signifikanten Makulaödems“ bestimmen. Sie sind der Tabelle 103 [105] zu entnehmen.

Kriterien für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Makulaödems
Netzhautödem im oder bis zu 500 µm entfernt vom Zentrum der Makula (nvl-001b) und/oder
Harte Exsudate in oder innerhalb von 500 µm vom Zentrum der Makula entfernt mit Ödem der umgebenden Netzhaut (nvl-001b) und/oder
Netzhautödem mit einer Fläche eines Sehnervenkopf-Durchmessers, das zumindest teilweise in einer Zone von der Fläche eines Sehnervenkopf-Durchmessers um das Zentrum der Makula liegt (nvl-001b)

Tabelle 103: Kriterien für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Makulaödems [105]

5.2.5.2 Prävention

Die von den Leitlinien genannten Maßnahmen zur Prävention der diabetischen Retinopathie sind in der Mehrzahl übereinstimmend.

Als therapierbare Risikofaktoren gelten laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001b der Grad der Hyperglykämie, das Vorliegen beziehungsweise der Grad einer arteriellen Hypertonie und das Vorliegen einer Nephropathie [105]. Für Empfehlungen bezüglich der Therapie dieser Pathologien verweist die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001b an die entsprechenden Nationalen VersorgungsLeitlinien.

Laut der NICE-Leitlinie NG28 sind die antihyperglykämische und antihypertensive Therapie sowie die Behandlung der Dyslipidämie präventive Maßnahmen zur Vorbeugung von Netzhautkomplikationen im Rahmen eines Diabetes mellitus [187].

5.2.5.3 Screening

In Deutschland und im Vereinigten Königreich sind Screeningprogramme zur Früherkennung von Netzhautkomplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 etabliert worden.

Eine Übersicht über die Inhalte der Leitlinien zum Screening der diabetischen Retinopathie findet sich in der nachfolgenden Tabelle 104 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 105, 187]).

Screening der diabetischen Retinopathie		
	AWMF/NVL	NICE
Indikation	Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2 (nvl-001b) (nvl-001g)	Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2 (NG28)
Untersucher	Augenarzt (nvl-001b) (nvl-001g)	„Local eye screening service“ (NG28)
Untersuchungen	Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe (Refraktion) (nvl-001b)	Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe (NG28)
	Spaltlampenuntersuchung der vorderen Augenabschnitte (Rubeosis iridis) (nvl-001b)	
	Binokulare biomikroskopische Untersuchung des Augenhintergrundes bei dilatierter Pupille (nvl-001b)	Retinafotografie bei dilatierter Pupille (NG28)
Screening positiv	Diabetische Netzhautveränderungen: - Nichtproliferative diabetische Retinopathie (mild, mäßig, schwer) - Proliferative diabetische Retinopathie - Diabetische Makulopathie (Ischämie oder Ödem) ohne oder mit Foveabeteiligung - Periphere Netzhautveränderungen (nvl-001b)	Es werden nur die Indikationen zur Überweisung zum Augenarzt genannt.
Maßnahmen bei positivem Screening-ergebnis	Patienten mit diabetischen Netzhautveränderungen sollen je nach Befund einmal jährlich oder häufiger untersucht werden. Über den Termin der nächsten Untersuchung soll der Augenarzt entscheiden (nvl-001b)	Überweisung zum Augenarzt bei gegebener Indikation (NG28)
Maßnahmen bei negativem Screening-ergebnis	Erneutes Screening in zwei Jahren bei bekanntem geringen Risiko (= kein ophthalmologisches Risiko und kein allgemeines Risiko) (nvl-001b)	Erneutes Screening in einem Jahr, ggf. früher (NG28)
	Erneutes Screening in einem Jahr bei Vorliegen von allgemeinen Risikofaktoren oder wenn diese dem Augenarzt nicht bekannt sind (nvl-001b)	

Tabelle 104: Screening der diabetischen Retinopathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [42, 105, 187])

Im Ergebnis besteht eine Gemeinsamkeit der Leitlinienempfehlungen bezüglich des Zeitpunktes der ersten Vorsorgeuntersuchung. Sie wird übereinstimmend umgehend nach der Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 2 empfohlen, da zu diesem Zeitpunkt bereits Netzhautkomplikationen bestehen können [42, 105, 187]. Bezüglich des Untersuchers, des Ablaufs des Screenings und des Zeitpunktes einer erneuten Untersuchung nach negativem Screeningergebnis finden sich jedoch unterschiedliche Empfehlungen in den Leitlinien nvl-001b und NG28. Im Folgenden werden die Abläufe der Vorsorgeuntersuchungen in Deutschland und England konzentriert dargestellt. Da die NICE-Leitlinie NG28 hierzu keinen Überblick gibt, erfolgte bezüglich der Vorgehensweise in England eine weiterführende Literaturrecherche.

In Deutschland werden die Vorsorgeuntersuchungen auf Netzhautkomplikationen bei Diabetes mellitus Typ 2 durch einen Augenarzt durchgeführt [105]. Dieser bestimmt die bestkorrigierte Sehschärfe des Patienten, untersucht den vorderen Augenabschnitt mithilfe der Spaltlampe auf das Vorliegen einer Rubeosis iridis und führt eine binokulare biomikroskopische Untersuchung des Augenhintergrundes bei dilatierter Pupille durch [105]. Zwischen den Augen- und Hausärzten sollte eine standardisierte Kommunikation und Dokumentation der Untersuchungsergebnisse mithilfe von Dokumentationsbögen erfolgen, welche in der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001b enthalten sind [105]. Bezüglich der nachfolgenden Untersuchungen empfiehlt die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001b ein risikoadaptiertes Vorgehen [105]. Werden diabetische Netzhautveränderungen bei der Untersuchung festgestellt, sollte der Patient einmal jährlich oder häufiger durch den Augenarzt untersucht werden [105]. Ist die augenärztliche Untersuchung unauffällig, ist der Zeitpunkt des nächsten Screenings abhängig von dem durch den Hausarzt eingeschätzten und auf dem Dokumentationsbogen angegebenen allgemeinen Risiko des Patienten für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie [105]. Besteht ein allgemeines Risiko oder liegt dem Augenarzt keine Angabe diesbezüglich vor, sollte die nächste Untersuchung in einem Jahr erfolgen [105]. Weist der Patient kein allgemeines Risiko auf, ist laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001b die nächste Untersuchung in zwei Jahren ausreichend [105].

In England erhalten alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 per Post eine Einladung zur Teilnahme am Screening der diabetischen Retinopathie. Davon ausgenommen sind Patienten, die bereits in augenärztlicher Behandlung sind oder beispielsweise unheilbar erkrankt sind [252]. Die Vorsorgeuntersuchung sollte innerhalb von drei Monaten in einem sogenannten „*local eye screening service*“ durchgeführt werden [253]. Die Leitung der *local eye screening services* erfolgt durch einen Facharzt für Ophthalmologie oder Diabetologie, die Vorsorgeuntersuchungen werden von nichtärztlichem Personal mit einer Ausbildung als „*screener*“ durchgeführt [253]. Im Screening wird die bestkorrigierte Sehschärfe bestimmt und es erfolgt eine Retinafotografie [252]. Nach Applikation von Tropicamid zur Erzeugung einer Mydriasis werden Zwei-Feld-Fotografien der Retina aufgenommen [252]. Auf einem Foto wird dabei die Makula lutea fokussiert, auf dem anderen die Papilla nervi optici [252]. Die Aufnahmen werden von nichtärztlichem Personal mit einer Ausbildung als „*grader*“ ausgewertet und der Patient erhält innerhalb von sechs Wochen schriftlich das Ergebnis der Vorsorgeuntersuchung und erfährt, wann er sich zu einem erneuten Screening oder ob er sich beim Augenarzt vorstellen muss [252, 253]. Die Auswertung der Retinafotografien erfolgt entsprechend der Klassifikation, welche in der nachfolgenden Tabelle 105 [254] dargestellt ist.

Klassifikation des Screenings der diabetischen Retinopathie im Rahmen des NHS Diabetic Eye Screening Programme		
Bezeichnung		Charakteristika
R: Retinopathy		
R0: No retinopathy		/
R1: Background retinopathy	Microaneurysm(s)	
	Retinal haemorrhage(s)	
	Venous loop	
	Any exsudate in the presence of other features of diabetic retinopathy	
	Any number of cotton wool spots in the presence of other features of diabetic retinopathy	
R2: Pre-proliferative retinopathy	Venous beading	
	Venous reduplication	
	Multiple blot haemorrhages	
	Intraretinal microvascular abnormality (IRMA)	
R3: Proliferative retinopathy		
R3s: Stable post treatment	Stable pre-retinal fibrosis + peripheral retinal scatter laser	
	Stable fibrous proliferation (disc or elsewhere) + peripheral retinal scatter laser	
	Stable R2 features (from feature based grading) + peripheral retinal scatter laser	
	R1 features (from feature based grading) + peripheral retinal scatter laser	
R3a: Active proliferative Retinopathy	New vessels on disc	
	New vessels elsewhere	
	New pre-retinal or vitreous haemorrhage	
	New pre-retinal fibrosis	
	New tractional retinal detachment	
	Reactivation in a previous stable R3s eye	
M: Maculopathy		
M0	No maculopathy	Absence of any M1 features
		Any microaneurysm or haemorrhage within one disc diameter of the centre of the fovea if associated with a best visual acuity of $\leq 6/12$ where the cause of the reduced vision is known and is not diabetic macular oedema
M1: Maculopathy	Exsudate within one disc diameter of the centre of the fovea	
	Group of exsudates within the macula	A group of exsudates is an area of exsudates that is greater than or equal to half the disc area and this area (of greater than or equal half the disc area) is all within the macular area
	Retinal thickening within one disc diameter of the centre of the fovea (if stereo available)	
	Any microaneurysm or haemorrhage within one disc diameter of the centre of the fovea only if associated with a best visual acuity of $\leq 6/12$ (if no stereo)	
P: Photocoagulation		
P0		No evidence of previous photocoagulation
P1		Focal/ grid to macular or peripheral scatter
U: Ungradable		An image set that cannot be graded

Tabelle 105: Klassifikation des Screenings der diabetischen Retinopathie im Rahmen des NHS Diabetic Eye Screening Programme [254]

5.2.5.4 Weiterführende Diagnostik

Es finden sich nur in der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001b Angaben zur weiteren Diagnostik und zur Verlaufsdagnostik bei Netzhautkomplikationen infolge des Diabetes mellitus Typ 2. Diese werden in den nachstehenden Tabellen 106 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [105]) und 107 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [105]) dargestellt.

Weiterführende Diagnostik bei diabetischer Retinopathie		
	AWMF/NVL	NICE
Untersuchungen	Augeninnendruckmessung bei fortgeschrittenen Stadien der diabetischen Retinopathie (nvl-001b)	Keine Angaben
	Ggf. Fluoreszeinangiographie - Zur differentialdiagnostischen Abklärung - Zur Darstellung von Leckagestellen bei der Indikationsstellung für eine fokale Lasertherapie (nvl-001b)	
	Ggf. optische Kohärenztomographie (OCT) - Zur Differentialdiagnose einer potentiell therapiebedürftigen Makulopathie - Zur Indikationsstellung einer Therapie des diabetischen Makulaödems mit intravitrealen Medikamenten (nvl-001b)	

Tabelle 106: Weiterführende Diagnostik bei diabetischer Retinopathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [105])

Verlaufsdagnostik bei diabetischer Retinopathie		
	AWMF/NVL	NICE
Untersuchungen	Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe (Refraktion) (nvl-001b)	Keine Angaben
	Spaltlampenuntersuchung der vorderen Augenabschnitte (Rubeosis iridis) (nvl-001b)	
	Binokulare biomikroskopische Untersuchung des Augenhintergrundes bei dilatierter Pupille (nvl-001b)	
	Ggf. Messung des Augeninnendrucks (nach intravitrealer operativer Medikamenteneingabe (IVOM) mit Kortikosteroiden) (nvl-001b)	
	Ggf. OCT (zur Verlaufskontrolle einer Therapie des diabetischen Makulaödems mit intravitrealen Medikamenten (nvl-001b)	
	Ggf. Fluoreszeinangiographie (nvl-001b)	
Zeitabstände der Verlaufskontrollen	Stadiengerecht durch den Augenarzt (nvl-001b)	

Tabelle 107: Verlaufsdagnostik bei diabetischer Retinopathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [105])

5.2.5.5 Therapie

Die Therapie der diabetischen Retinopathie umfasst hausärztliche/internistische sowie augenärztliche Maßnahmen [105]. Während die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001b umfassend die Therapie der diabetischen Retinopathie behandelt, ist sie nicht Teil der NICE-Leitlinie NG28.

5.2.5.5.1 Hausärztliche / Internistische Therapie

Durch den Hausarzt beziehungsweise Internisten sollen die Risikofaktoren für Netzhautkomplikationen (Hyperglykämie, arterielle Hypertonie und diabetische Nephropathie) behandelt werden [105]. Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001b verweist diesbezüglich auf die entsprechenden Nationalen VersorgungsLeitlinien.

5.2.5.5.2 Augenärztliche Therapie

Die nachfolgende Tabelle 108 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [105]) gibt die Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001b zur augenärztlichen Therapie bei diabetischer Retinopathie wieder. Tritt als Komplikation der diabetischen Retinopathie eine nicht resorbierbare Glaskörperblutung auf oder droht beziehungsweise ist eine traktive zentrale

Netzhautablösung vorhanden, empfiehlt die Nationale VersorgungsLeitlinie nv1-001b die Durchführung einer Vitrektomie [105].

Augenärztliche Therapie bei diabetischer Retinopathie		
	AWMF/NVL	NICE
Nichtproliferative diabetische Retinopathie		
Ohne klinisch signifikantes Makulaödem	Keine Therapie ¹ (nv1-001b)	Keine Angaben
Mit klinisch signifikantem Makula-ödem ohne Foveabeteiligung	Abwartendes Vorgehen oder evtl. fokale Laserkoagulation ¹ (nv1-001b)	
Mit klinisch signifikantem Makulaödem mit Foveabeteiligung	IVOM ^{1,2} primär mit VEGF-Inhibitoren, bei unzureichendem oder fehlendem Ansprechen ggf. mit Steroiden (nv1-001b)	
Proliferative diabetische Retinopathie		
Ohne klinisch signifikantes Makulaödem	Panretinale Laserkoagulation (nv1-001b)	Keine Angaben
Mit klinisch signifikantem Makula-ödem ohne Foveabeteiligung	Fokale Laserkoagulation, anschließend panretinale Laserkoagulation (nv1-001b)	
Mit klinisch signifikantem Makulaödem mit Foveabeteiligung	IVOM ² primär mit VEGF-Inhibitoren, bei unzureichendem oder fehlendem Ansprechen ggf. mit Steroiden, anschließend panretinale Laserkoagulation (nv1-001b)	

Tabelle 108: Augenärztliche Therapie bei diabetischer Retinopathie (eig. Darst., Inhalte zit. nach [105])

Legende:¹: Bei fortgeschrittener, nichtproliferativer Retinopathie kann eine panretinale Laserkoagulation sinnvoll sein; ²: additiv oder alternativ eventuell fokale Laserkoagulation [105]

5.2.5.6 Versorgungsmanagement

Die Leitlinien nv1-001b und NG28 nennen Indikationen zur Überweisung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 an einen Augenarzt. Sie werden in der nachstehenden Tabelle 109 (eig. Darst., Inhalte zit. nach [105, 187]) dargestellt. Indikationen zur stationären Einweisung oder zur Rehabilitation aufgrund einer diabetischen Retinopathie finden sich in den untersuchten Leitlinien nicht.

Indikationen zur Überweisung von Patienten mit dem Risiko der Entwicklung einer diabetischen Retinopathie bzw. bei bestehender diabetischer Retinopathie zum Ophthalmologen	
AWMF/NVL	NICE
Screeninguntersuchung in regelmäßigen Abständen nach Ermessen des Augenarztes, spätestens jedoch alle zwei Jahre (nv1-001b)	Feststellung eines überweisungsbedürftigen Befundes im Screening, entsprechend einer sog. „referable pre-proliferative retinopathy“, „referable maculopathy“ oder einer ausgedehnten, plötzlichen und unerklärlichen Abnahme der Sehschärfe (NG28)
Bei diabetischer Retinopathie im Rahmen von Verlaufskontrollen als engmaschige Überwachung oder nach erfolgten Behandlungen oder im Rahmen von augenärztlichen Behandlungen; Zeitabstände werden vom Augenarzt bestimmt (nv1-001b)	
Zeitnahe Vorstellung beim Augenarzt bei neu auftretenden Symptomen wie Sehverschlechterung, verzerrtem Sehen, Verschwommensehen und „Rußregen“ vor den Augen (nv1-001b)	Notfallmäßige Vorstellung beim Augenarzt bei plötzlichem Sehverlust, Rubeosis iridis, präretinaler Blutung oder Glaskörperblutung und Netzhautablösung (NG28)
	Zeitnahe Vorstellung beim Augenarzt bei Feststellung von Neovaskularisationen (NG28)

Tabelle 109: Indikationen zur Überweisung von Patienten mit dem Risiko der Entwicklung einer diabetischen Retinopathie bzw. bei bestehender diabetischer Retinopathie zum Ophthalmologen (eig. Darst., Inhalte zit. nach [105, 187])

Entsprechend der unterschiedlichen Durchführung des Screenings der diabetischen Retinopathie durch einen Augenarzt in Deutschland beziehungsweise durch nichtärztliches Personal in England, finden sich in der Tabelle 109 Unterschiede in den Indikationen zur Überweisung von Patienten mit dem Risiko der Entwicklung einer diabetischen Retinopathie oder bei bestehender diabetischer Retinopathie an einen Augenarzt.

6 Diskussion

6.1 Diskussion der Ergebnisse

6.1.1 Diskussion der vergleichenden Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Hauptleitlinien

Leitlinien sollen die Umsetzung der *Evidence-based Medicine* erleichtern und folglich die klinische Versorgung verbessern. Voraussetzung hierfür ist eine hohe Qualität der Leitlinien. Insofern wurden Anforderungen an die methodische Qualität der Entwicklungs- und Evaluationsprozesse von Leitlinien im Rahmen von Bewertungsinstrumenten wie dem AGREE-II-Instrument aufgestellt [132, 255]. Auf diese bauen sowohl die Leitfäden der AWMF-Leitlinien und Nationalen VersorgungsLeitlinien als auch jener der NICE-Leitlinien auf [1, 27, 28]. Die Empfehlungen zu den nachfolgenden Schlüsselementen qualitativ hochwertiger Leitlinien [3, 256, 257] zeigten in der Analyse dieser Leitfäden dementsprechend große Ähnlichkeit:

- multidisziplinär zusammengesetzte Leitliniengremien
- Patientenbeteiligung
- systematische Evidenzsuche und -auswahl nach im Voraus aufgestellten gesundheitsrelevanten Fragen
- Bewertung der Qualität der Evidenz mithilfe eines Klassifikationssystems
- Graduierung der Empfehlungen mithilfe eines Klassifikationssystems
- Verknüpfung der Empfehlungen mit der jeweils verfügbaren Evidenz
- redaktionelle Unabhängigkeit
- transparenter Umgang mit Interessenkonflikten und gegebenenfalls Ausschlüsse
- externe Begutachtung der Leitlinien
- Implementierung
- Berücksichtigung ökonomischer Aspekte
- Evaluation der Leitlinien mithilfe von Qualitätsindikatoren
- Überprüfung der Aktualität der Leitlinien in regelmäßigen Zeitabständen und anschließende Aktualisierung bei Bedarf sowie Aktualisierung der Leitlinien im Falle neuer Erkenntnisse

Bezüglich der Verabschiedung von Leitlinienempfehlungen zeigte sich jedoch ein unterschiedliches Vorgehen bei der AWMF/dem Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien und dem NICE. Während erstere formale Konsensusmethoden verwenden [1, 27], handelt es sich bei der Erstellung der NICE-Leitlinien in der Regel um informelle Verfahren [28].

Die Mitglieder der Leitliniengremien bei NICE sollen die Gelegenheit erhalten, ihre Ansichten darzustellen und es sollte genügend Zeit für konstruktive Diskussionen eingeräumt werden [28]. Dies gilt als Stärke informeller Konsensusverfahren [258]. Im Gegensatz dazu beschreibt das „AWMF-Regelwerk Leitlinien“, dass aus folgenden Gründen formale Konsensusmethoden bei der Erstellung ihrer Leitlinien angewandt werden sollen:

„Wesentliche Rationale für den Einsatz formaler Verfahren sind die Anfälligkeit von Entscheidungen des Einzelnen und von Gruppen für eine Vielzahl unerwünschter Einflüsse, die Überlegenheit formaler Verfahren bezüglich Repräsentativität, Effizienz, Reproduzierbarkeit und Akzeptanz der Ergebnisse gegenüber informellen Verfahren“ [1].

Die methodischen Vorgaben zur Erstellung der Leitlinien der AWMF/NVL und des NICE ähnelten sich – wie zuvor aufgezeigt – bis auf die Konsensusverfahren in ihren Empfehlungen bezüglich der zuvor genannten Schlüsselemente sehr. Jedoch ließ sich feststellen, dass die methodischen Vorgaben durch die untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien nicht uneingeschränkt umgesetzt wurden. So ist die geplante Aktualisierung der Nationalen VersorgungsLeitlinien noch ausstehend und in der Folge die Gültigkeitsdauer bei drei der fünf Leitlinien überschritten. Die Berücksichtigung ökonomischer Aspekte sowie der transparente Umgang mit Interessenkonflikten zeigten sich ebenfalls nicht einheitlich. In den nachfolgenden Unterkapiteln werden daher diese drei Schlüsselemente von Leitlinien näher beleuchtet.

6.1.1.1 Aktualisierung von Leitlinien

Die wissenschaftliche Kenntnis unterliegt einer ständigen Weiterentwicklung, weshalb Aktualisierungen von Leitlinien die Voraussetzung für ihre Zuverlässigkeit sind [259]. Barrieren hierfür stellen der zeitliche sowie monetäre Aufwand der Aktualisierungsprozesse dar [260]. Die Bedeutung regelmäßiger Aktualisierungen wird jedoch durch die Publikation von Martínez García et al. aus dem Jahr 2014 unterstrichen. Die Autoren kamen in ihren Untersuchungen von Leitlinien zu dem Ergebnis, dass 20 % der Empfehlungen nach drei Jahren überholt sind [261]. Der Zeitraum, in dem Leitlinienempfehlungen gültig sind, variiert aufgrund unterschiedlich rapiden Wissenszuwachses je nach Gültigkeitsbereich [261, 262]. Martínez García et al. schlussfolgerten, dass eine Aktualisierung nach über drei Jahren potentiell unzureichend sein könnte [261]. Im Idealfall sollte der Aktualisierungsprozess von Leitlinien kontinuierlich erfolgen. Dies entspricht dem Konzept der „living guidelines“ [259, 263]. Hierunter werden Leitlinien verstanden, welche stets dem neuesten wissenschaftlichen Stand entsprechen [259, 263].

6.1.1.2 Berücksichtigung ökonomischer Aspekte in Leitlinien

Die Frage, wie mit den begrenzten finanziellen Ressourcen im Gesundheitswesen verfahren werden sollte, erscheint insbesondere hinsichtlich des demographischen Wandels bei gleichzeitigem medizinischem Fortschritt mit in der Regel additiven und kostenintensiven Innovationen relevant [264].

Der Leitfaden zur Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinien enthält die Vorgabe, dass ökonomische Erwägungen bei der Vergabe von Empfehlungsgraden berücksichtigt werden sollten [27], ohne dies jedoch weiter auszuführen. In der Analyse der Nationalen VersorgungsLeitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 und den diabetesspezifischen Folgeerkrankungen zeigte sich jedoch, dass bei der Mehrzahl von ihnen ökonomische Aspekte nicht berücksichtigt wurden beziehungsweise sich diesbezüglich keine expliziten Angaben finden.

Die Leitlinien des NICE sind hingegen sogenannte „kostensensible Leitlinien“. Sie betrachten zusätzlich zur klinischen Evidenz stets auch die Evidenz zur Kosteneffektivität [265]. Bei Bedarf werden zudem eigene ökonomische Analysen durchgeführt [265]. Zwar sind die Empfehlungen der NICE-Leitlinien nicht bindend für den National Health Service, jedoch bilden sie eine wichtige Entscheidungsgrundlage in der Evaluierung der medizinischen Standards [265].

In Deutschland erfolgen bisher implizite Leistungsbeschränkungen im Gesundheitswesen [264]. Als Beispiele dieser verdeckten Formen der Leistungssteuerung sind Budgetierungen im ambulanten Sektor, das pauschalisierte Abrechnungsverfahren mittels diagnosebezogener Fallgruppen im stationären Sektor sowie Zuzahlungen durch die Patienten zu nennen [264]. Der interdisziplinäre Forschungsverbund „Allokation“ behandelte in einem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung finanzierten Projekt die Fragestellung, welche Form der notwendigen Leistungseinschränkungen im Gesundheitswesen aus medizinischen, ökonomischen, ethischen sowie rechtlichen Aspekten in Deutschland am besten geeignet ist [264]. Der Forschungsverbund schlägt die Einführung kostensensibler Leitlinien als explizite, also offene Form der Leistungsbegrenzung vor [264]. Dies sei bereits in vielen Staaten, zu denen – wie in dieser Arbeit bereits dargestellt wurde – auch das Vereinigte Königreich mit den NICE-Leitlinien gehört, etabliert [264]. Laut dem Forschungsverbund erfolgen explizite Leistungsbeschränkungen oberhalb der Arzt-Patienten-Beziehung und seien daher gerechter und transparenter [264]. Der Ansatz solcher expliziter Leistungsbeschränkungen mittels kostensensibler Leitlinien und die Möglichkeit einer Einführung in das deutsche Gesundheitssystem werden aktuell weiterhin diskutiert [266].

6.1.1.3 Interessenkonflikte in Leitliniengremien

Interessenkonflikte, beispielsweise finanzieller oder intellektueller Art, können – bewusst oder unbewusst – Entscheidungen im Rahmen der Entwicklung von Leitlinien verzerren [267]. Die gänzliche Vermeidung von Interessenkonflikten erscheint schwierig, da auf die großen Erkenntnisgewinne durch die gegebenenfalls betroffenen Experten andererseits nur schwerlich verzichtet werden kann [267, 268]. Es gilt daher, bestehende Interessenkonflikte unabhängig zu bewerten, um das Risiko einer Einflussnahme durch diese so gering wie möglich zu halten [267, 268]. Dazu ist gegebenenfalls auch der Ausschluss von Personen mit Interessenkonflikten notwendig [267]. In jedem Fall ist ein transparenter Umgang mit Interessenkonflikten im Rahmen der Entwicklung von Leitlinien erforderlich [3, 268]. Dies dürfte Vertrauen bei den Anwendern schaffen und die Anwendung der Leitlinien fördern [3].

6.1.2 Diskussion des inhaltlichen Vergleichs der Leitlinien

Die Leitlinien der AWMF / NVL und des NICE zum Diabetes mellitus Typ 2 und den diabetesspezifischen Folgeerkrankungen zeigten trotz unterschiedlicher Erstellungs- und Aktualisierungszeitpunkte eine hohe inhaltliche Übereinstimmung.

In der vorliegenden Arbeit manifestierten sich jedoch auch Unterschiede in den Inhalten der Leitlinien der AWMF/NVL und des NICE. In den sich anschließenden Unterkapiteln sollen die folgenden Unterschiede in den Leitlinieninhalten näher beleuchtet werden:

- Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Werte der geschätzten glomerulären Filtrationsrate hinsichtlich der Kontraindikation einer Therapie mit Metformin; Zeitpunkt für den Beginn einer Insulintherapie; Möglichkeit des Einsatzes einer Dreifachkombination oraler antihyperglykämisch wirksamer Substanzen)
- Strategie im Rahmen der Therapie der Dyslipoproteinämie (Titration mithilfe eines Zielwertes oder feste Statindosis)
- intermediäre Hyperglykämie (diagnostische Kriterien; Einsatz von Medikamenten)
- Klassifikation der diabetischen Nephropathie
- medikamentöse Therapie neuropathischer Schmerzen
- Präferenz der Prokinetika im Rahmen der medikamentösen Therapie der diabetischen Gastroparese
- intracavernosale Injektion von Alprostadil im Rahmen der Therapie der erektilen Dysfunktion
- Zeitintervalle des Screenings des diabetischen Fußsyndroms
- Klassifikation des diabetischen Fußulcus
- Screening der diabetischen Retinopathie (diagnostisches Vorgehen; Zeitintervalle)
- Aufgabenneuverteilung zwischen ärztlichem und nichtärztlichem Personal

Um herauszuarbeiten, ob die unterschiedlichen Empfehlungen der untersuchten Leitlinien aufgrund bisher noch nicht erfolgter Aktualisierung der Nationalen VersorgungsLeitlinien zu erklären sind, wurden – falls möglich – unter anderem die DDG-Praxisempfehlungen aus dem Jahr 2019 herangezogen. Die Praxisempfehlungen werden von der DDG jährlich herausgegeben. Sie lehnen sich an die Nationalen VersorgungsLeitlinien an, nehmen allerdings Modifikationen entsprechend der aktuellen Studienlage vor.

6.1.2.1 Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2

Bisher besteht international kein Konsens bezüglich der Auswahl der Pharmaka, ihrer Reihenfolge und Kombination im Rahmen der antihyperglykämischen Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2. Die in den Leitlinien nvl-001g und NG28 angegebenen Therapiealgorithmen unterscheiden sich und auch innerhalb der Entwicklergruppe der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g werden durch die beteiligten Fachgesellschaften unterschiedliche Empfehlungen vertreten. Letzteres unterstreicht die Komplexität der antihyperglykämischen Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 und den Bedarf weiterer hochwertiger Studienergebnisse.

Die Leitlinien nvl-001g und NG28 sind konkordant bezüglich der Erstlinientherapie mit dem Biguanid Metformin [42, 187]. Die Leitlinien nennen jedoch unterschiedliche Werte der geschätzten glomerulären Filtrationsrate als Kontraindikationen für den Einsatz von Metformin. Laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g ist Metformin bereits ab einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kontraindiziert [42], laut der NICE-Leitlinie NG28 jedoch erst ab einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [187].

Aufgrund neuerer Publikationen wurden die Anwendungsbeschränkungen von Metformin in Deutschland angepasst [269]. Dementsprechend wird in der DDG-Praxisempfehlung „Therapie des Typ-2-Diabetes“ aus dem Jahr 2019 als Kontraindikation für den Einsatz von Metformin ebenfalls erst eine geschätzte glomerulären Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ genannt [270]. Die Angaben in der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g sind folglich bisher noch nicht angepasst worden und im Rahmen der Aktualisierung ist diesbezüglich eine Änderung zu erwarten.

Ein weiterer Unterschied in den Empfehlungen der untersuchten Leitlinien zur antihyperglykämischen Therapie besteht darin, zu welchem Zeitpunkt die Einleitung einer Insulintherapie erwogen werden sollte. Dieser ist in beiden Therapieschemata der Nationalen VersorgungsLeitlinie (DEGAM / AkdÄ versus DDG / DGIM) früher als in dem Schema des NICE angesetzt [42, 187]. Erwähnt werden sollte allerdings, dass sich die Empfehlungen bezüglich der antihyperglykämischen Pharmakotherapie in der DDG-Praxisempfehlung

„Therapie des Typ-2-Diabetes“ aus dem Jahr 2019 von dem Therapieschema aus der Nationalen VersorgungsLeitlinie unterscheiden [270]. Insulin wird darin zwar weiterhin als Therapieoption bei Kontraindikation gegenüber einer Medikation mit Metformin genannt, davon abgesehen befindet sich Insulin jedoch auf der letzten Stufe des Algorithmus [270].

Einig sind sich die Leitlinien nvl-001g und NG28, dass der Beginn einer Insulintherapie in Erwägung gezogen werden sollte bei Patienten mit symptomatischer Hyperglykämie und bei Patienten mit hohen HbA_{1c}-Werten [42, 187]. Letztere werden durch die NICE-Leitlinie NG28 als HbA_{1c}-Werte ≥ 75 mmol/mol ($\geq 9,0$ %) definiert [187]. Bei Vorliegen einer solchen Hyperglykämie besteht eine ausgeprägte Glukosetoxizität und die Insulinsekretion der β -Zellen ist bei erhöhter Nüchtern glukose deutlich eingeschränkt [271]. Die Durchbrechung dieses Teufelskreises gelingt aufgrund der eingeschränkten endogenen Insulinsekretionskapazität häufig nicht mithilfe oraler antihyperglykämisch wirksamer Substanzen; in diesem Fall ist daher eine zeitnahe Insulintherapie – möglicherweise zunächst nur vorübergehend – erforderlich [272]. Von diesen beiden Indikationen abgesehen, besteht jedoch in den untersuchten Leitlinien Unstimmigkeit, zu welchem Zeitpunkt im Therapieverlauf Insulin eingesetzt werden sollte. Die Vor- und Nachteile einer Insulintherapie werden daher nachfolgend dargestellt.

Als Vorteil einer Insulintherapie ist zunächst die mit ihr verbundene umfangreiche klinische Erfahrung zu nennen, da es sich bei Insulin um das älteste Medikament zur Blutzuckersenkung handelt [272]. Der Nutzen einer Insulintherapie kann zudem mit Endpunktstudien belegt werden [217, 273]. Es bestehen nur wenige Kontraindikationen für eine Insulintherapie und das Medikament gilt als gut steuerbar [272]. Darüber hinaus ist Insulin besonders effektiv: so kann durch Insulin der HbA_{1c}-Wert um 1,5–3,5 % gesenkt werden, während die Reduktion durch orale antihyperglykämisch wirksame Substanzen nur bei etwa 1 % liegt [274]. Die Befürworter einer früheren Insulintherapie führen außerdem als Argument den durch Insulin hervorgerufenen Schutz der β -Zellen des Pankreas und die dadurch bedingte Verzögerung der Progression des Diabetes mellitus Typ 2 an [273]. Zudem können nach einer Publikation von Ahlqvist et al. anhand des Alters, des *Body-Mass-Index*, der Glutamatdecarboxylase (GAD)-Antikörper und anhand von Markern für die Insulinresistenz und -sekretion fünf verschiedene Untergruppen des „*adult-onset diabetes*“ unterschieden werden [275]. Diese Untergruppen erfordern ein individuelles therapeutisches Vorgehen und so ist bei dem Subtyp „schwere Insulin-Defizienz“ ein zeitgerechter Ersatz des fehlenden Hormons Insulin zum Erreichen der HbA_{1c}-Zielwerte und zum Schutz der β -Zellreserve früher notwendig als bei den anderen Subgruppen [274]. Zwar gibt es positive Endpunktdaten für SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten, jedoch fehlen bisher Studien mit harten Endpunkten für die Kombinationstherapien und Vergleichsstudien mit Insulin [276]. Durch die Therapie mit mehreren oralen antihyperglykämisch wirksamen

Substanzen erhöhe sich laut Befürworter einer früheren Insulintherapie das Risiko unerwünschter Arzneimittelinteraktionen [42]. Außerdem kann es bei oralen antihyperglykämisch wirksamen Substanzen, wie beispielsweise den Sulfonylharnstoffen, zu einem Wirkverlust im Therapieverlauf kommen, während ein solcher bei einer Therapie mit Insulin nicht auftritt [42]. Insulin zeigt darüber hinaus einen anabolen Effekt und kann daher bei Patienten mit Sarkopenie gegebenenfalls vorteilhaft sein [276].

Die Gegner eines früheren Einsatzes von Insulin führen die möglichen Nebenwirkungen an: dies sind zum einen Hypoglykämien, welche auch einen schweren, protrahierten Verlauf mit letalem Ausgang nehmen können [43, 217, 277], und zum anderen eine mögliche Gewichtszunahme [43, 217, 278]. Zudem können einige Patienten den Beginn einer Insulintherapie als schwerwiegenden Eingriff in ihre Lebensqualität erleben und die Spritzenapplikation fürchten [279, 280]. Mittlerweile stehen viele orale antihyperglykämisch wirksame Substanzen zur Verfügung, welche sich in ihrer Wirkweise unterscheiden und somit in Kombination annähernd additiv in der HbA_{1c}-Senkung wirken [281]. Kritisch angeführt wird außerdem die Betrachtung einer Insulintherapie als potentieller kardiovaskulärer Risikofaktor [282]. SGLT2-Inhibitoren hingegen könnten gemäß neuerer Studien von Vorteil sein bezüglich kardiovaskulärer und renaler Endpunkte [283–286]. Dasselbe gilt für GLP-1-Rezeptoragonisten [287–289]. GLP-1-Rezeptoragonisten wurden zunächst parenteral verabreicht [290]. Mit Semaglutid ist es jedoch gelungen, einen oral applizierbaren GLP-1-Rezeptoragonisten zu entwickeln [290]. In Studien, welche die zusätzliche parenterale Applikation von Insulin oder eines GLP-1-Rezeptoragonisten zur bestehenden oralen antihyperglykämischen Therapie verglichen, waren die Einflüsse beider Therapien auf die glykämische Kontrolle ähnlich, jedoch mit einem geringeren Risiko für Hypoglykämien und einem vorteilhaften Effekt auf das Körpergewicht beim Einsatz des GLP-1-Rezeptoragonisten [291–293]. Allerdings ließen sich gastrointestinale Nebenwirkungen bei der Therapie mit dem GLP-1-Rezeptoragonisten feststellen [291, 292].

Die unterschiedlichen Empfehlungen der untersuchten Leitlinien bezüglich des Zeitpunktes der Einleitung einer Insulintherapie spiegeln sich auch im Versorgungsalltag wider. Khunti et al. zeigten in einer retrospektiven Datenanalyse aus den Jahren 2011–2014 im Rahmen der DISCOVER-Studie, dass die Insulintherapie als medikamentöse Zweitlinientherapie weitaus häufiger in Deutschland verordnet wird als im Vereinigten Königreich [294]. Während in Deutschland Insulin bei 4,8 % der Patienten als medikamentöse Zweitlinientherapie verschrieben wurde, war dies im Vereinigten Königreich bei nur 0,3 % der Patienten der Fall [294].

Außer beim Zeitpunkt der Einleitung einer Insulintherapie sind die untersuchten Leitlinien auch diskordant bezüglich des Einsatzes von Triple-Therapien mit oralen

antihyperglykämisch wirksamen Substanzen. Die NICE-Leitlinie NG28 nennt drei mögliche Kombinationstherapien aus drei oralen antihyperglykämisch wirksamen Substanzen (Metformin + Sulfonylharnstoff + DPP-4-Inhibitor; Metformin + Sulfonylharnstoff + Pioglitazon; Metformin+SGLT2-Inhibitor + Pioglitazon oder Sulfonylharnstoff) [187]. Dahingegen werden in der Nationalen VersorgungsLeitlinie nv1-001g weder durch die DDG/DGIM noch durch die DEGAM/AkdÄ konkrete Wirkstoffkombinationen für eine orale Triple-Therapie empfohlen [42, 187]. Die DDG/DGIM äußert sich gegenüber der oralen Triple-Therapie wie folgt:

„Zur Dreifachkombination mit oralen Antidiabetika liegen keine Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten vor und das Sicherheitsprofil und die Therapieadhärenz werden durch mögliche steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen eingeschränkt. Dennoch können Dreifachkombinationen wünschenswert und sinnvoll sein, insbesondere wenn sie keine hypoglykämisierenden Substanzen enthalten.“ [42]

Die DEGAM/ AkdÄ vertritt diesbezüglich folgende Ansicht:

„Zu Dreifachkombinationen mit oralen Antidiabetika liegen keine Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten vor, [sic!] und das Sicherheitsprofil wird durch steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen eingeschränkt. Dreifachkombinationen werden daher nicht empfohlen.“ [42]

Als Argumente für eine Triple-Therapie mit oralen antihyperglykämisch wirksamen Substanzen werden von den Befürwortern die oben genannten Nebenwirkungen der Insulintherapie sowie die subkutane Verabreichung des Insulins angeführt. Letztere kann von einigen Patienten als Einschränkung der Lebensqualität empfunden werden [279, 280]. Die verschiedenen oralen antihyperglykämisch wirksamen Substanzen würden additiv wirken und ihr Einsatz sei nur bei einer höhergradigen Niereninsuffizienz eingeschränkt [281]. Aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierung der verschiedenen oralen antihyperglykämisch wirksamen Substanzen sei außerdem kaum mit Arzneimittelinteraktionen zu rechnen [281].

In der DDG-Praxisempfehlung „Therapie des Typ-2-Diabetes“ aus dem Jahr 2019 wird mittlerweile eine konkrete orale Dreifachkombination (Metformin + DPP-4-Inhibitor + SGLT2-Inhibitor) genannt [270]. Diese könne eingesetzt werden, wenn noch keine Indikation für die Behandlung mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten oder Insulin besteht, diese hinausgezögert werden soll oder der Patient eine Spritzentherapie fürchtet [270]. Erwähnenswert ist, dass die in der DDG-Praxisempfehlung genannte Dreifachkombination oraler antihyperglykämisch wirksamer Substanzen sich von den drei Therapieoptionen aus der NICE-Leitlinie NG28 unterscheidet.

Im Ergebnis unterstreichen die Ausführungen den weiteren Forschungsbedarf bezüglich der antihyperglykämischen Therapie bei Typ-2-Diabetes. Aktuell gilt es, unter Abwägung der Nebenwirkungen der einzelnen Pharmaka, die für den jeweiligen Patienten individuell

günstigste Therapie zu finden. Eine Insulintherapie sollte, falls sie notwendig ist, rechtzeitig mit dem Patienten besprochen werden und nicht verzögert werden. Hierbei sollten Kommentare, durch die der Patient die Insulintherapie als Bestrafung oder individuelles Versagen deutet, unbedingt vermieden werden.

6.1.2.2 Therapie der Dyslipoproteinämie bei Diabetes mellitus Typ 2 oder diabetischer Nephropathie

Bezüglich der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Dyslipoproteinämie sind zwei verschiedene Strategien Gegenstand intensiver Diskussionen: zum einen die Strategie „*Treat-to-Target*“, wonach eine Titration mithilfe festgelegter Zielwerte erfolgt, zum anderen die Strategie „*Fire-and-Forget*“, die die Gabe einer festen Statindosis beschreibt [295]. Bislang wurde kein prospektiver Vergleich der beiden Präventionsstrategien durchgeführt [296].

Galten zuvor LDL-Cholesterin-Zielwerte als Gütekriterien der Therapie von Hypercholesterinämien, wurden diese in einer gemeinsamen Leitlinie des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) im Jahr 2013 verlassen und durch das Prinzip einer festen Statindosis zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse ersetzt [297]. Als Argument hierfür diente die Tatsache, dass keine randomisierte kontrollierte Studie als Evidenz für die Titration mithilfe von Zielwerten im Rahmen der Therapie von Hypercholesterinämien vorlag [297]. So habe in allen randomisierten kontrollierten Studien eine feste Statindosis Anwendung gefunden [297]. Außerdem führe diese zu einer Vereinfachung der Lipidtherapie [295].

In der NICE-Leitlinie „Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification“ mit der Registernummer CG181, welche zuletzt im September 2016 aktualisiert wurde, wird ebenfalls das Prinzip der festen Statindosis vertreten [225]. Die Patienten sollen eine intensive Statintherapie mit Atorvastatin erhalten, welche zu einer Reduktion des Non-HDL-Cholesterins > 40 % führen soll [225]. Eine Lipidkontrolle nach drei Monaten beziehungsweise gegebenenfalls weitere jährliche Lipidkontrollen dienen wie in der ACC/AHA-Leitlinie aus dem Jahr 2013 der Überprüfung des Therapieansprechens sowie der Therapieadhärenz [225]. Abgesehen von einer Steigerung der Statindosis bei nicht ausreichendem Therapieansprechen, werden keine weiteren Therapieeskalationen genannt [225]. Die DEGAM und AkdÄ empfehlen in der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ mit der Registernummer nvl-001g, welche zuletzt im April 2014 aktualisiert wurde, eine weitere Vereinfachung dieser Präventionsstrategie; so sind nach ihrer Ansicht unter laufender Statintherapie keine Lipidkontrollen erforderlich [42].

Die DDG/DGIM und die AkdÄ/DGIM/DGK lehnen in den Nationalen VersorgungsLeitlinien „Therapie des Typ-2-Diabetes“ mit der Registernummer nvl-001g beziehungsweise „Nierenerkrankung bei Diabetes im Erwachsenenalter“ mit der Registernummer nvl/001d eine feste Statindosis ab [42, 192]. So spreche gegen die Präventionsstrategie mithilfe einer festen Statindosis, dass diese keine individualisierte und patientenorientierte Behandlung ermögliche [295]. Die Strategie „*Treat-to-Target*“ verbessere die Arzt-Patienten-Kommunikation [296, 298, 299] und durch die Verwendung von Zielwerten würden Anreize geschaffen, welche die Therapieadhärenz erhöhen [295, 296, 298–300].

Das stärkste Argument für Lipidkontrollen und den Vergleich mit zuvor gemeinsam mit dem Patienten vereinbarten Zielwerten sind jedoch Erkenntnisse zu neuen Ansätzen in der Therapie der Dyslipoproteinämie. So kann durch die Steigerung der Statindosis nur eine geringe weitere LDL-Cholesterin-Senkung erzielt werden [301]. Nach Einführung der ACC/AHA-Leitlinie im Jahr 2013 wurde jedoch in Studien die Möglichkeit einer weiteren Senkung des LDL-Cholesterins und des damit verbundenen kardiovaskulären Risikos durch die Kombinationstherapie von Statinen mit Ezetimib [302] und/oder PCSK9-Antikörpern [303–305] nachgewiesen. In der DDG-Praxisempfehlung „Positionspapier zur Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus“, welche im Jahr 2019 zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) und der DGK herausgegeben wurde, werden Ezetimib und PCSK9-Antikörper als Therapieoption bereits aufgeführt [306]. Für die Indikationsstellung bezüglich des Beginns einer Kombinationstherapie bei Hypercholesterinämie sind Lipidkontrollen erforderlich und Zielwerte nützlich [299]. Daher wurden letztere auch in der aktuellen ACC/AHA-Leitlinie aus dem Jahr 2018 wieder eingeführt [307].

In den untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien nvl-001g und nvl/001d wird von den Fachgesellschaften, welche die „*Treat-to-Target*“-Strategie vertreten, ein Zielwert von LDL-Cholesterin < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) empfohlen [42, 192]. Die Zielwerte anderer entsprechender Leitlinien, beispielsweise der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) [298] oder der Leitlinie der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) [307], sind risikoadaptiert und bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko niedriger als jener der Nationalen VersorgungsLeitlinien nvl-001g und nvl/001d. Die niedrigeren Zielwerte werden auch in der DDG-Praxisempfehlung „Positionspapier zur Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus“ verwendet [306]. Der Grund für die Absenkung der Zielwerte der Therapie der Hypercholesterinämie ist der Nachweis eines nahezu linearen Zusammenhangs zwischen der Höhe des LDL-Cholesterins und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen [308]. Eine Senkung des LDL-Cholesterins durch Kombinationstherapien in der

IMPROVE-IT-Studie auf durchschnittlich 53,7 mg/dl (1,4 mmol/l) und in der FOURIER-Studie auf durchschnittlich 30 mg/dl (0,8 mmol/l) zeigte jeweils eine weitere Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, ohne dass dadurch signifikant häufiger *serious adverse events* auftraten [302, 305]. Das Prinzip der Therapie bei erhöhtem LDL-Cholesterin wird daher häufig beschrieben als „*the lower – the better*“ [309].

Zusammenfassend lassen sich große Fortschritte feststellen im Bereich der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Personen mit entsprechendem Risiko, zu denen Patienten mit Typ-2-Diabetes gehören [109, 110]. Diese neuen Erkenntnisse finden sich in den untersuchten Leitlinien sowohl der AWMF/NVL als auch des NICE im Gegensatz zu anderen entsprechenden Leitlinien [298, 307] bisher noch nicht.

6.1.2.3 Intermediäre Hyperglykämie

Es besteht international kein Konsens, welche diagnostische Methode zur Feststellung einer intermediären Hyperglykämie am besten geeignet ist und welche Grenzwerte gelten sollen [48]. So existieren, wie in Tabelle 47 dargestellt, unterschiedliche Empfehlungen verschiedener Organisationen wie der WHO, der ADA beziehungsweise des IEC bezüglich der diagnostischen Kriterien der intermediären Hyperglykämie mittels HbA_{1c}-Messung sowie bezüglich des unteren Grenzwertes der Nüchternplasmaglukose, bei dem eine abnorme Nüchternglukose (*impaired fasting glucose*, IFG) festgestellt wird [41, 48, 231, 233].

Diese Unklarheit zeigt sich auch bei Analyse der Leitlinien der AWMF/NVL und des NICE. Während in der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g keine diagnostischen Kriterien für den HbA_{1c}-Wert angegeben werden, besteht eine intermediäre Hyperglykämie laut der NICE-Leitlinie PH38 bei einem HbA_{1c}-Wert von 42–47 mmol/mol beziehungsweise 6,0–6,4 % [208]. Als unterer Grenzwert für eine abnorme Nüchternglukose gilt in der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g eine Nüchternplasmaglukose von bereits $\geq 5,6$ mmol/l beziehungsweise ≥ 100 mg/dl [42], laut der NICE-Leitlinie PH38 hingegen erst von $\geq 6,1$ mmol/l beziehungsweise ≥ 110 mg/dl [208]. Die Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g zeigen sich hierbei konkordant zu jenen der DDG-Praxisempfehlung „Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus“ aus dem Jahr 2019 [310].

Zur Bestimmung einer intermediären Hyperglykämie stehen je nach Expertenmeinung folgende drei diagnostische Verfahren zur Verfügung: die Messung der Nüchternplasmaglukose, der Plasmaglukose zwei Stunden nach Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests sowie die Bestimmung des HbA_{1c} [311]. Sie identifizieren verschiedene, sich jedoch überlappende Personengruppen als solche mit intermediärer Hyperglykämie und unterscheiden sich in ihrer Sensitivität und Spezifität [312–314]. Zunächst wurde im Jahr

1979 die Diagnose der gestörten Glukosetoleranz/*impaired glucose tolerance* (IGT) eingeführt, welche auf erhöhte, jedoch noch nicht diabetische Werte im oralen Glukosetoleranztest basiert [315]. Es folgte die Einführung der Diagnose der abnormen Nüchternglukose/*impaired fasting glucose* (IFG), welche mittels Messung der Nüchternplasmaglukose festgestellt werden kann [311]. Einige Experten vertreten außerdem die Möglichkeit der Diagnostik der intermediären Hyperglykämie durch die Bestimmung des HbA_{1c} [311]. Letztere ist nicht Bestandteil der Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001g. Die Messung des HbA_{1c} hat den Vorteil der einfachen Durchführbarkeit unabhängig vom Nüchternzustand des Patienten [42]. Als Nachteil kann es jedoch bei diversen Erkrankungen zu einer Verfälschung der Werte kommen und es lässt sich eine eingeschränkte Aussagekraft bei einigen ethnischen Gruppen und im hohen Lebensalter feststellen [42].

Bezüglich der Feststellung einer abnormen Nüchternglukose wird die Höhe des unteren Grenzwertes der Nüchternplasmaglukose diskutiert. Die Verfechter der Verwendung eines niedrigeren unteren Grenzwertes der Nüchternplasmaglukose argumentieren, dass dieser die Sensitivität des Tests erhöhe [48]. Das Risiko der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 steige zwar mit Zunahme der Nüchternplasmaglukose-Werte [316], jedoch liege bereits bei den niedrigeren Grenzwerten der ADA-Definition ein entsprechendes Risiko vor [317]. Zudem seien diese mit einem kardiovaskulären Risiko verbunden [318, 319]. Personen, welche jene Risiken aufweisen, könnten von Präventionsmaßnahmen profitieren und ihnen sollten diese nicht vorenthalten werden [317].

Gegen die Verwendung eines niedrigeren unteren Grenzwertes der Nüchternplasmaglukose für die Definition der abnormen Nüchternglukose spreche laut der Gegner, dass dieser zwar die Sensitivität des Tests erhöhe, dies erfolge jedoch auf Kosten der Spezifität und sei verbunden mit einer höheren Falsch-positiv-Rate [48, 312]. Die Prävalenz der abnormen Nüchternglukose steigt bei Gebrauch der ADA-Definition im Vergleich zur WHO-Definition etwa um das Zwei- bis Vierfache [313]. In Staaten wie den Vereinigten Staaten von Amerika oder China fallen dann 33,3 % [320] beziehungsweise 50,1 % [321] der Bevölkerung unter diese Definition.

Die Feststellung einer intermediären Hyperglykämie, insbesondere unter Nutzung der bedrohlicher wirkenden Bezeichnung „Prädiabetes“, kann sich negativ auf das Selbstbild der betroffenen Personen auswirken [311] sowie aufgrund häufigerer Arztbesuche [322] eine zeitliche Belastung darstellen. Dabei kann der Begriff „Prädiabetes“ irreführend sein, da viele Personen mit intermediärer Hyperglykämie keinen manifesten Diabetes mellitus Typ 2 entwickeln [323].

Der beträchtliche Anstieg der Prävalenz der intermediären Hyperglykämie kann außerdem zu einer Belastung der Gesundheitssysteme führen. Die Kohorte, die unter die ADA-Kriterien der intermediären Hyperglykämie fällt, zeigt im Vergleich zu jener, die durch die WHO/IEC-Kriterien definiert wird, ein niedrigeres Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 [312] sowie ein günstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil [313, 314]. Einerseits könne laut Gegner eines niedrigeren unteren Grenzwertes dadurch der Anreiz für präventive Maßnahmen sinken [313]. Andererseits habe sich teilweise, insbesondere im Hinblick auf medikamentöse Therapien, ein lukrativer Markt entwickelt [49, 311, 322]. Dieser stehe, so Kritiker, unter dem Einfluss von Lobbyismus durch die pharmazeutische Industrie [47, 49].

Die Leitlinien der AWMF/NVL und des NICE vergleichend, lässt sich feststellen, dass ihre Empfehlungen bezüglich der einzuleitenden Maßnahmen bei intermediärer Hyperglykämie differieren. So rät die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001g zur Einleitung lebensstilmodifizierender Maßnahmen [42]. In den DDG-Praxisempfehlungen aus dem Jahr 2019 finden sich bezüglich der Präventionsstrategie bei intermediärer Hyperglykämie keine Angaben. Gemäß der NICE-Leitlinie PH38 kann zusätzlich zu lebensstilmodifizierenden Maßnahmen eine medikamentöse Therapie mit dem antihyperglykämisch wirksamen Biguanid Metformin und / oder bei bestehendem *Body-Mass-Index* $> 28,0 \text{ kg/m}^2$ mit dem Fettresorptionshemmer Orlistat in Erwägung gezogen werden [208]. Dabei ist an dieser Stelle erwähnenswert, dass die NICE-Leitlinie PH38 zwar einen höheren unteren Grenzwert der Nüchternplasmaglukose zur Diagnose einer abnormen Nüchternglukose ($6,1 \text{ mmol/l}$ beziehungsweise 110 mg/dl) verwendet, Präventionsmaßnahmen jedoch nach derselben Leitlinie bereits bei einer Nüchternplasmaglukose von $5,5 \text{ mmol/l}$ beziehungsweise 99 mg/dl eingeleitet werden sollen [208].

Die präventiven Maßnahmen bei intermediärer Hyperglykämie sollen die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 verhindern beziehungsweise hinauszögern sowie das kardiovaskuläre Risiko der betroffenen Personen senken. Im Rahmen von Präventionsstudien wurden lebensstilmodifizierende Maßnahmen und der Einsatz diverser Pharmaka untersucht. Bei den Studienpopulationen handelte es sich dabei größtenteils um Personen mit einer gestörten Glukosetoleranz, bei welchen die Plasmaglukose nach den Kriterien der WHO und der ADA übereinstimmend $\geq 7,8 \text{ mmol/l}$ und $< 11,1 \text{ mmol/l}$ (≥ 140 und $< 200 \text{ mg/dl}$) im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests misst [41, 233]. Kritiker stellen daher die Übertragbarkeit dieser Studienergebnisse auf alle Subgruppen, welche unter der intermediären Hyperglykämie zusammengefasst werden, infrage [47].

Lebensstilmodifizierende Maßnahmen erwiesen sich in Präventionsstudien als effektiv [53, 324]. Im Diabetes Prevention Program (DPP) wurde durch lebensstilmodifizierende

Maßnahmen über einen Zeitraum von 2,8 Jahren eine 58 %-ige relative Risiko-Reduktion bezüglich des Auftretens eines Diabetes mellitus Typ 2 erreicht [53]. Auch 15 Jahre später zeigte sich im Rahmen der Diabetes Prevention Program Outcome Study (DPPOS) in der Interventionsgruppe des DPP noch eine Risikoreduktion von 27 % im Vergleich zur Kontrollgruppe [325].

Doch nicht alle Patienten sind bereit beziehungsweise körperlich in der Lage, ihren Lebensstil zu verändern. Außerdem profitieren nicht alle Patienten ausreichend von lebensstilmodifizierenden Maßnahmen. So entstand der Ansatz einer alleinigen beziehungsweise additiven medikamentösen Therapie, welcher jedoch kontrovers diskutiert wird. Es stellt sich diesbezüglich die Frage, ob die intermediäre Hyperglykämie eine angemessene Indikation für einen zeitgerechten Medikamenteneinsatz darstellt und die Personen bezüglich der Verhinderung beziehungsweise Verzögerung eines Diabetes mellitus Typ 2 und einer kardiovaskulären Risikoreduktion profitieren [317] oder ob es sich hierbei schlicht um eine Übertherapie handelt [47]. Es werden größtenteils orale antihyperglykämisch wirksame Medikamente wie Metformin bei intermediärer Hyperglykämie angewandt [326]. Im DPP wurde durch die alleinige Therapie mit Metformin das relative Risiko, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln, um 31 % reduziert [53]. Die antihyperglykämische Pharmakotherapie setze laut Kritiker jedoch nur an einem der häufig multipel vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren bei der intermediären Hyperglykämie an [47]. Zudem könne die Einnahme dieser Medikamente mit Nebenwirkungen verbunden sein [47, 49, 53].

Das Antiadiposum Orlistat, dessen Einsatz bei intermediärer Hyperglykämie und einem *Body-Mass-Index* $> 28,0 \text{ kg/m}^2$ laut der NICE-Leitlinie PH38 in Betracht gezogen werden kann, ist in Deutschland zur Behandlung einer Adipositas zugelassen [327]. Die Analyse von Heymsfield et al. [328] und die Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS)-Studie [55] zeigten, dass durch die Kombination von Orlistat mit lebensstilmodifizierenden Maßnahmen die Probanden einen höheren gewünschten Gewichtsverlust erzielten sowie die Rate der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 gesenkt werden konnte. Aufgrund der reduzierten enteralen Fettresorption können allerdings gastrointestinale Nebenwirkungen wie Steatorrhö, Flatulenz, vermehrte Darmperistaltik und Inkontinenz auftreten [329].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es bezüglich der diagnostischen Maßnahmen und Kriterien der intermediären Hyperglykämie und der Frage der Angemessenheit medikamentöser Präventionsstrategien weiterer, unabhängiger Forschung bedarf. Denn die intermediäre Hyperglykämie bietet großes Potential, durch angemessene Präventionsmaßnahmen die Gesundheit vieler Menschen und die Ressourcen der Gesundheitssysteme zu erhalten.

6.1.2.4 Klassifikation der diabetischen Nephropathie

Im Rahmen des Leitlinienvergleichs ließ sich die Verwendung unterschiedlicher Klassifikationen der diabetischen Nephropathie feststellen. Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001d bildet eine modifizierte Klassifikation der DDG Praxis-Leitlinie aus dem Jahr 2007 ab [192]. Diese enthält Angaben zur Albumin-Kreatinin-Ratio, wenngleich die Werte im Gegensatz zu jenen der restlichen Leitlinie nicht geschlechtsabhängig sind, sowie Angaben zur geschätzten glomerulären Filtrationsrate. Die Albumin-Kreatinin-Ratio und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate können bei der Einschätzung des Stadiums der diabetischen Nephropathie nach dieser Klassifikation nicht unabhängig voneinander betrachtet werden. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate soll mithilfe des Serum-Kreatinins und der Cockcroft-Gault- oder MDRD-Formel berechnet werden [192]. Die NICE-Leitlinie CG182 verwendet eine modifizierte Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung nach der KDIGO-Leitlinie aus dem Jahr 2012 [235]. In dieser setzt sich im Gegensatz zur Klassifikation der DDG Praxis-Leitlinie von 2007 das Stadium der chronischen Nierenerkrankung separat aus Angaben über die Höhe der Albumin-Kreatinin-Ratio und der geschätzten glomerulären Filtrationsrate zusammen. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate soll mithilfe des Serum-Kreatinins und der CKD-EPI-Formel bestimmt werden [235].

Der Krankheitsverlauf der Nierenerkrankung bei Diabetes mellitus Typ 2 kann von den typischen Stadien der diabetischen Nephropathie bei einem Typ-1-Diabetes abweichen [70, 330] und ist variabel [330], wie Daten der NHANES-Studie zeigen [331]. Dies kann durch Klassifikationen wie jener aus der DDG Praxis-Leitlinie von 2007 nicht abgebildet werden [70]. Aus diesem Grund entschied sich die DDG in ihrer Praxisempfehlung von 2019 dazu, die Verwendung der KDIGO-Klassifikation zu befürworten [70]. Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001d erscheint diesbezüglich aktualisierungsbedürftig. Dies wurde ebenfalls im Artikel von Lindner festgestellt [332].

Die DDG-Praxisempfehlung aus dem Jahr 2019 rät ebenfalls abweichend von der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001d und in Übereinstimmung mit der NICE-Leitlinie CG182 zur Verwendung der CKD-EPI-Formel, um die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate zu berechnen [70]. Ebenfalls könne weiterhin die MDRD-Formel benutzt werden [70]. Die Cockcroft-Gault-Formel schätzt im Gegensatz zu der CKD-EPI- und MDRD-Formel nicht die glomeruläre Filtrationsrate sondern die Kreatinin-Clearance [332, 333]. Da Kreatinin zusätzlich tubulär sezerniert wird, führt die Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel folglich zu einer Überschätzung der glomerulären Filtrationsrate [333].

6.1.2.5 Medikamentöse Therapie neuropathischer Schmerzen

Die Gegenüberstellung der Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e und der NICE-Leitlinie CG173 hinsichtlich der medikamentösen Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie zeigte keine einheitlichen Ergebnisse. Die Empfehlungen der DDG-Praxisempfehlung „Diabetische Neuropathie“ sind hierbei konform zu jenen der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e [76]. Es finden sich allerdings zusätzliche Angaben zu jenen Unterkapiteln, die in der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e in Überarbeitung sind [76, 79]. Mögliche Gründe für die inhaltlichen Unterschiede der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e und der NICE-Leitlinie CG173 erscheinen vielfältig und werden im Folgenden aufgezeigt.

Zunächst behandelt die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001e explizit neuropathische Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie [79], während letztere in der NICE-Leitlinie CG173 nur eine unter mehreren möglichen Ätiologien des neuropathischen Schmerzes darstellt [244]. Beide Leitlinien betonen zudem übereinstimmend, dass die Interpretation der Evidenz zur Pharmakotherapie bei neuropathischen Schmerzen durch heterogene Studien und Publikationsbias erschwert werde [79, 244]. Außerdem unterscheiden sich die Adressaten der untersuchten Leitlinien: während die NICE-Leitlinie CG173 Anwender außerhalb des Fachbereichs der Schmerztherapie anspricht [244], sind Schmerztherapeuten Teil der Adressaten der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e [79]. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Haltungen der untersuchten Leitlinien bezüglich der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie mit Opioiden sein. Im Gegensatz zur NICE-Leitlinie CG173 steht die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001e einer Therapie mit Morphin nicht ablehnend gegenüber, die Indikation bedürfe jedoch eines interdisziplinären Konsenses bezüglich des Therapieversagens gegen medikamentöse Basistherapien [79]. Darüber hinaus enthält sie folgenden Hinweis: *„Die Behandlung mit Opioiden sollte [...] möglichst im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes und in Zusammenarbeit mit einem in der Schmerztherapie erfahrenen Kollegen erfolgen“* [79]. Nicht zuletzt zeigten sich in der Leitliniensynopse staatspezifische Besonderheiten in der Auswahl der Analgetika. So sind Metamizol und Tilidin/Naloxon häufig eingesetzte Schmerzmittel in Deutschland, im Vereinigten Königreich jedoch nicht zugelassen [23, 334, 335].

Abschließend ist zu resümieren, dass bezüglich der medikamentösen Therapie bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie weiterer Forschungsbedarf besteht und qualitativ hochwertige direkte Vergleichsstudien gefordert werden [79, 336].

6.1.2.6 Medikamentöse Therapie bei diabetischer Gastroparese

Zur Pharmakotherapie der diabetischen Gastroparese können Prokinetika wie Metoclopramid, Domperidon und Erythromycin eingesetzt werden [337]. Die Entwicklung von Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie der diabetischen Gastroparese wird dabei aufgrund folgender Punkte erschwert:

- schwache Evidenzgrundlage mit methodischen Limitationen wie beispielsweise geringen Probandenzahlen [187]
- fehlende eindeutige Korrelation der Beschleunigung der Magenentleerung mit einer verbesserten Symptomatik [79]
- Tachyphylaxie bei allen genannten Prokinetika [79]
- Assoziation von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei allen genannten Prokinetika [79, 187]
- fehlende Zulassungen der genannten Prokinetika für die Indikation der diabetischen Gastroparese [79, 187]

Als Nebenwirkungen unter Gebrauch von Metoclopramid können extrapyramidalmotorische Störungen auftreten [338, 339]. Bei Einsatz von Domperidon besteht ein Risiko für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Herztod [340–342]. Erythromycin hingegen zeigt neben seiner prokinetischen Wirkung eine bei diabetischer Gastroparese ungewollte antibiotische Wirkung und ungünstige Verschlechterung der Akkomodationsfähigkeit des Magens [79].

Die untersuchten Leitlinien nennen die aufgeführten Nebenwirkungen der Prokinetika und kommen im Rahmen ihrer Abwägung zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001e – im Einklang mit der DDG-Praxisempfehlung „Diabetische Neuropathie“ aus dem Jahr 2019 – Erythromycin nachrangig einordnet [79], ist dies in der NICE-Leitlinie NG28 für Domperidon der Fall [187].

6.1.2.7 Intracavernosale Injektion von Alprostadil im Rahmen der Therapie der erektilen Dysfunktion bei Diabetes mellitus Typ 2

Die untersuchten Leitlinien unterscheiden sich bezüglich ihrer Empfehlungen zur Therapie der erektilen Dysfunktion mittels Autoinjektion des Vasodilatators Alprostadil in die Corpora cavernosa bei Männern mit Diabetes mellitus Typ 2. Während die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001e – im Einklang mit der DDG-Praxisempfehlung „Diabetische Neuropathie“ aus dem Jahr 2019 – eine positive Empfehlung hierfür ausspricht [79], sei dies laut der NICE-Leitlinie NG28 aufgrund eines Mangels an Evidenz nicht möglich [187].

Bei den Empfehlungen zur Therapie der erektilen Dysfunktion der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e handelt es sich um eine Adaptation der Leitlinie der European

Association of Urology (EAU) zu männlichen Sexualstörungen aus dem Jahr 2009 [79]. Die Leitlinie der EAU aus dem Jahr 2019 [343] nennt als Nachweis für die Effektivität der intracavernosalen Injektion von Alprostadil zwei Quellen [344, 345]. Bei letzteren handelt es sich nicht um randomisierte kontrollierte Studien, welche bei der Erstellung der NICE-Leitlinie NG28 gefordert wurden [187]. Die Leitlinie der EAU aus dem Jahr 2019, dessen Vorgänger für eine Leitlinienadaptation im Rahmen der Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001e genutzt wurde, und die NICE-Leitlinie NG28 wählten die Evidenz also mithilfe unterschiedlicher Einschlusskriterien aus.

6.1.2.8 Intervalle im Rahmen des Screenings des diabetischen Fußsyndroms

Nicht alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 weisen dasselbe Risiko für die Entwicklung von Fußulzerationen auf. Um die begrenzten Ressourcen im Gesundheitswesen möglichst effektiv zu nutzen und Über- und Unterversorgung zu vermeiden, können Screeninguntersuchungen in risikoadaptierten Intervallen erfolgen. Hierfür wurden mehrere Risikoklassifizierungssysteme entwickelt.

Die untersuchten Leitlinien unterscheiden sich in ihren Empfehlungen, welches Risikoklassifikationssystem verwendet werden sollte. Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001c rät zu jenem der IWGDF aus dem Jahr 2003 [90]. Die NICE-Leitlinie NG19 spricht sich hingegen für die Nutzung einer Modifikation des SIGN-Risikoklassifizierungssystems aus [191]. Letzteres wurde dahingehend modifiziert, dass Patienten unter Nierenersatztherapie zusätzlich als solche mit einem hohen Risiko für die Entwicklung diabetischer Fußulzerationen klassifiziert werden [191].

Den beiden Risikoklassifizierungssystemen gemeinsam ist der Einschluss folgender Risikofaktoren: sensorische Neuropathie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Fußdeformitäten und ein diabetischer Fußulcus in der Vorgeschichte. Sie unterscheiden sich insofern, dass das Risikoklassifizierungssystem, welches in der NICE-Leitlinie NG19 abgebildet ist, im Gegensatz zu jenem aus der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001c außerdem die beiden Risikofaktoren „Nierenersatztherapie“ und „erfolgte Amputation der unteren Extremität“ beinhaltet.

Das Risikoklassifizierungssystem der IWGDF wurde mehrfach geändert und die Abbildung in der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001c entspricht nicht der aktuell gültigen Version. Die Fassung aus dem Jahr 2019 wird in der nachfolgenden Tabelle 110 [346] abgebildet. In der DDG-Praxisempfehlung „Diabetisches Fußsyndrom“ aus dem Jahr 2019 wurde das Risikoklassifizierungssystem aus der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001c verändert [92]. Es entspricht nicht der Version der IWGDF aus dem Jahr 2019 und wird daher in der nachfolgenden Tabelle 111 [92] gezeigt. Das Risikoklassifizierungssystem der IWGDF aus

dem Jahr 2019 enthält wie das Risikoklassifizierungssystem aus der NICE-Leitlinie NG19 die beiden Risikofaktoren „terminale Niereninsuffizienz“ und „erfolgte Amputation der unteren Extremität“. Jenes der DDG-Praxisempfehlung „Diabetisches Fußsyndrom“ aus dem Jahr 2019 hat den zusätzlichen Risikofaktor „erfolgte Amputation der unteren Extremität“ aufgenommen.

Risikoklassifizierungssystem der IWGDF von 2019 für das Auftreten von Fußläsionen und empfohlene Screeningintervalle			
Kategorie	Risiko für die Entwicklung eines Fuß-ulcus	Befunde	Screening-intervalle
0	Sehr niedrig	Keine sensorische Neuropathie und keine pAVK	Einmal jährlich
1	Niedrig	Sensorische Neuropathie oder pAVK	Alle sechs bis zwölf Monate
2	Moderat	Sensorische Neuropathie und pAVK oder	Alle drei bis sechs Monate
		Sensorische Neuropathie und Fußdeformitäten oder pAVK und Fußdeformitäten	
3	Hoch	Sensorische Neuropathie oder pAVK <u>und</u> eines der folgenden: - früheres Ulcus - erfolgte Amputation der unteren Extremität (Minor/Major) - terminale Niereninsuffizienz	Alle ein bis drei Monate

Tabelle 110: Risikoklassifizierungssystem der IWGDF von 2019 für das Auftreten von Fußläsionen und empfohlene Screeningintervalle [346]

Risikoklassifizierungssystem der DDG-Praxisempfehlung „Diabetisches Fußsyndrom“ aus dem Jahr 2019 für das Auftreten von Fußläsionen und empfohlene Screeningintervalle		
Risikokategorie	Risikoprofil	Untersuchung
0	Keine periphere Neuropathie	Einmal jährlich
1	Periphere Neuropathie	Einmal alle sechs Monate
2	Periphere Neuropathie mit pAVK und/oder Fußdeformität	Alle drei bis sechs Monate (Spezialist)
3	Periphere Neuropathie und Ulcus oder Amputation in der Vorgeschichte	Alle ein bis drei Monate (Spezialist)

Tabelle 111: Risikoklassifizierungssystem der DDG-Praxisempfehlung „Diabetisches Fußsyndrom“ aus dem Jahr 2019 für das Auftreten von Fußläsionen und empfohlene Screeningintervalle [92]

In ihren Untersuchungen stellten Monteiro-Soares et al. fest, dass sämtliche Risikoklassifizierungssysteme hoch präzise sind [347, 348]. Die Entwicklergruppe der NICE-Leitlinie NG19 entschloss sich letztlich für die Empfehlung des SIGN-Risikoklassifizierungssystems, da sie den Gebrauch eines einheitlichen Klassifikationssystems fördern wollte und es sich bei letzterem laut des Gremiums um das am häufigsten genutzte Risikoklassifizierungssystem im Vereinigten Königreich handelte [191].

Ungeachtet davon, welches Risikoklassifizierungssystem verwendet wird, besteht weiterer Forschungsbedarf bezüglich der Zeitabstände der Screeninguntersuchungen. Denn die entsprechenden Leitlinienempfehlungen basieren aufgrund mangelnder Evidenz auf Expertenmeinungen [191, 346].

6.1.2.9 Klassifikation diabetischer Fußulzerationen

Zur Einteilung des Schweregrades diabetischer Fußulzerationen ist eine Vielzahl von Klassifikationssystemen entwickelt worden [191, 346, 349, 350]. Während die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl/001c – in Übereinstimmung mit der DDG-Praxisempfehlung „Diabetisches Fußsyndrom“ aus dem Jahr 2019 [92] – zur Verwendung der Wagner-Armstrong-Klassifikation rät [90], wird in der NICE-Leitlinie NG19 nur die Nutzung einer systematischen Klassifikation empfohlen und lediglich von der Wagner-Klassifikation abgeraten [191]. Als Beispiele möglicher zu verwendender Klassifikationen werden die SINBAD-Klassifikation oder die Klassifikation der University of Texas genannt [191].

Die Wagner-Klassifikation, von der die NICE-Leitlinie NG19 explizit abrät, wurde im Jahr 1981 verbreitet und beschreibt ausschließlich die Tiefe von Fußulzerationen [351]. In der Leitlinie „IWGDF Guideline on the classification of diabetic foot ulcers“, welche vor allem auf einem *Review* von Monteiro-Soares et al. [349] basiert, wird jedoch ein Einfluss von insgesamt acht Faktoren auf das klinische *Outcome* gesehen [346]. Es handelt sich dabei um die Folgenden: terminale Niereninsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, sensorische Neuropathie, horizontale Ausdehnung des Ulcus, Tiefenausdehnung des Ulcus, betroffene Stelle (Vorderfuß / Rückfuß), Anzahl der Ulcera (einzeln / multipel) und Infektion [346]. Keine der aktuell verfügbaren Klassifikationen enthält alle diese Faktoren [346]. Aus diesem Grund resümieren die Autoren, dass keine der Klassifikationen ideal für die Routineversorgung sei und die Bevorzugung einer bestimmten Klassifikation infolgedessen von dem Verwendungszweck und dem klinischen Umfeld abhängen [346].

In Deutschland und dem Vereinigten Königreich lassen sich unterschiedliche Präferenzen in der Auswahl der Klassifikationssysteme feststellen [68, 191]. In diesem Fall kann daher die bisherige Praxis zu einer Beeinflussung der Leitlinienempfehlungen geführt haben [191].

6.1.2.10 Screening der diabetischen Retinopathie

Die diabetische Retinopathie ist in ihren frühen Stadien in der Regel asymptomatisch [100, 104, 105, 352]. Wenn Visusminderungen auftreten, sind diese häufig trotz therapeutischer Maßnahmen irreversibel [353]. International wurden daher Screeninguntersuchungen eingeführt, durch welche diabetische Netzhautveränderungen frühzeitig erkannt werden sollen. Dadurch sollen Visusminderungen und Erblindungen durch eine rechtzeitige Therapieeinleitung verhindert werden [353]. Es ist jedoch festzustellen, dass international die im Screening durchgeführten Untersuchungen, die Screeningintervalle und das Personal, welches die Untersuchungen durchführt und auswertet, nicht einheitlich sind [354]. Dies gilt ebenfalls für das leitliniengerechte Screening der diabetischen Retinopathie in Deutschland und im Vereinigten Königreich.

Die Nationale VersorgungsLeitlinie nvl-001b empfiehlt als Screeningmethode die augenärztliche Untersuchung der bestkorrigierten Sehschärfe sowie eine Spaltlampenuntersuchung der vorderen Augenabschnitte und eine binokulare biomikroskopische Untersuchung des Augenhintergrundes bei dilatierter Pupille [105]. Dies ist im Einklang mit der DDG-Praxisempfehlung aus dem Jahr 2019 [102].

Gemäß der NICE-Leitlinie NG28 erfolgt das Screening der diabetischen Retinopathie durch nichtärztliches Personal in sogenannten „*local eye screening services*“ [187]. Dort soll ebenfalls die bestkorrigierte Sehschärfe bestimmt werden [187]. Außerdem sollte eine Zwei-Feld-Retinafotografie bei Mydriasis durch hierfür ausgebildete „*screener*“ angefertigt und durch „*grader*“ ausgewertet werden [187]. Eine binokulare biomikroskopische Untersuchung der Retina durch einen Augenarzt sollte als Screeningmethode im Vereinigten Königreich nur erfolgen, wenn die Fundusfotografien nicht auswertbar sind [187]. Besteht nach Auswertung der Fundusfotografie eine Indikation zur weiteren augenärztlichen Abklärung, erhält der Patient eine postalische Mitteilung mit der Bitte, sich bei einem Augenarzt vorzustellen [187].

Nach der Einführung eines nationalen Screeningprogramms zur Früherkennung der diabetischen Retinopathie mittels Retinafotografie im Vereinigten Königreich im Jahr 2003 [252] stellen dort diabetische Netzhautveränderungen nicht länger die häufigste Ursache für die Erblindung im arbeitsfähigen Alter dar [355]. Im Jahr 2017/18 wurde eine Teilnahmerate am Screening der diabetischen Retinopathie von 82,7 % erreicht [356]. Im europäischen Vergleich fällt die Augenarztdichte im Vereinigten Königreich gering aus [357]. Sie wurde für das Jahr 2017 auf 0,38 Augenärzte pro 10.000 Einwohner geschätzt [357]. Die Durchführung des Screenings durch nichtärztliches Personal und die Vorstellung beim Ophthalmologen erst zur weiteren Abklärung bei Verdacht auf das Vorliegen einer therapiebedürftigen Pathologie beziehungsweise Nichtauswertbarkeit der Fundusfotografie ermöglicht ein flächendeckendes Angebot [358]. Durch eine Mydriasis wird die Bildqualität verbessert [359]. Hierbei besteht jedoch das Risiko, einen Glaukomanfall hervorzurufen, weshalb eine Ausführung ohne augenärztliche Untersuchung kritisch gesehen werden kann [360].

Die Augenarztdichte lag in Deutschland mit 0,81 Augenärzten pro 10.000 Einwohner für das Jahr 2017 deutlich höher als im Vereinigten Königreich [357]. Das Screening der diabetischen Retinopathie erfolgt in Deutschland beim Augenarzt [102, 105]. Die Untersuchung durch einen Augenarzt stellt ein ganzheitliches Konzept dar, bei dem im Gegensatz zum Screeningprogramm im Vereinigten Königreich [252] gegebenenfalls nebenbefundlich andere Pathologien auffallen können. Welche Untersuchung im Rahmen des Screenings der diabetischen Retinopathie beim Augenarzt durchgeführt werden sollte, wird

allerdings zunehmend diskutiert [173, 360]. So sind stetige Weiterentwicklungen der Qualität und des Aufnahmewinkels der Retinafotografien zu verzeichnen [360]. Außerdem ist eine automatische Bildanalyse möglich [360], welche der manuellen Auswertung in Studien nicht unterlegen ist [361, 362]. Durch die Aufnahme gelingt zudem eine schnelle Dokumentation, welche Verlaufskontrollen erleichtert [353]. Ebenfalls ist eine Kombination der Retinafotografie mit einer optischen Kohärenztomographie bei gegebener Indikation im Rahmen des Screenings denkbar [360] und wurde im Vereinigten Königreich bereits als nützlich bewertet [252, 363]. Aus den zuvor genannten Gründen wird die Retinafotografie neben der binokularen biomikroskopischen Untersuchung des Augenhintergrundes durch den Augenarzt als Screeningmethode im Rahmen des DMP Diabetes mellitus Typ 2 vom IQWiG genannt [173].

Das Screening der diabetischen Retinopathie weist in Deutschland im Vergleich zum Vereinigten Königreich eine niedrigere Teilnahmerate am Screening von 74,6 % auf [364]. Das Ziel ist, eine Teilnahmerate von mindestens 90 % zu erreichen [364]. Als Barrieren für die Teilnahme am Screening der diabetischen Retinopathie in Deutschland wurden von den Patienten im Rahmen der Barometer-Studie lange Wartezeiten sowohl bis zu einem Termin beim Augenarzt als auch während des Termins in der Augenarztpraxis angegeben [365]. Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland wird weiter steigen [29] und die Bildqualität von Retinafotografien sowie die automatische Befundung werden durch stetige Weiterentwicklung besser [360]. Daher kann die Evaluation der Etablierung der Retinafotografie als Screeningmaßnahme in Deutschland sinnvoll erscheinen [360, 366].

Die untersuchten Leitlinien nvl-001b und NG28 sind ebenfalls nicht im Einklang bezüglich ihrer Empfehlung hinsichtlich der Intervalle der nächsten Screeninguntersuchung bei Patienten, bei denen keine diabetischen Netzhautveränderungen festgestellt wurden.

Laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001b und in Übereinstimmung mit der DDG-Praxisempfehlung aus dem Jahr 2019 soll das Screeningintervall bei Patienten ohne diabetische Netzhautveränderungen, aber mit bekanntem erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie oder bei einem dem Augenarzt unbekannten Risiko ein Jahr betragen [102, 105]. Bei Patienten ohne diabetische Netzhautveränderungen und mit bekanntem geringem Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie sollen die Kontrollen alle zwei Jahre durchgeführt werden [102, 105]. Die Beurteilung des allgemeinen Risikos für Netzhautkomplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 erfolgt hierbei durch den Hausarzt anhand von Risikofaktoren (Dauer des Diabetes, HbA_{1c}-Wert, Blutdruckeinstellung und bestehende Gefäßkomplikation, insbesondere Nephropathie) sowie anhand des Gesamtbildes des Patienten und soll dem Augenarzt mithilfe eines standardisierten Dokumentationsbogens mitgeteilt werden [102, 105].

Die NICE-Leitlinie NG28 hingegen empfiehlt mindestens jährliche Kontrollintervalle [187]. Jedoch wird aktuell im Vereinigten Königreich die Implementierung des Ersatzes standardisierter Kontrollintervalle durch ebenfalls risikoadaptierte Intervalle auf Anraten des United Kingdom (U. K.) National Screening Committee vorbereitet [367, 368]. Die Population der Screening-Teilnehmer mit niedrigem Risiko für die Entwicklung einer sogenannten „*sight-threatening diabetic retinopathy*“, für die eine Verlängerung des Screeningintervalls von einem auf zwei Jahre gelten soll, wird im nationalen Screeningprogramm im Vereinigten Königreich so definiert: es werden zwei unauffällige Screeningbefunde (R0M0, R0M0) gefordert, welche in zwei aufeinander folgenden Jahren angefertigt wurden [368]. Zwar wird erwähnt, dass die Dauer der Stoffwechselerkrankung, der HbA_{1c}-Wert und die Blutdruckeinstellung ebenfalls eine Risikoeinschätzung erlauben, diese jedoch für das Screeningprogramm bisher nicht zugänglich sind [368]. Die Empfehlung des U. K. National Screening Committee für die Verlängerung der Kontrollintervalle bei Patienten mit niedrigem Risiko für die Entwicklung einer *sight-threatening diabetic retinopathy* basiert unter anderem auf der Four Nations Diabetic Retinopathy Study, einer Beobachtungsstudie mit Daten von sieben Screeningprogrammen der diabetischen Retinopathie aus dem Vereinigten Königreich [369]. In dieser Studie zeigte sich für die Screening-Teilnehmer der Kategorie „niedriges Risiko“ eine Progression zu einer *referable retinopathy* in 0,3–1,3 % innerhalb von zwei Jahren [369]. Auch die Empfehlung der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl-001b, dass das Screening bei Patienten ohne diabetische Netzhautveränderungen, aber bei bekanntem geringem Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie alle zwei Jahre durchgeführt werden soll, stützt sich auf die Ergebnisse von Beobachtungsstudien [370, 371]. Gesundheitspolitische Entscheidungen, wie die Verlängerung von Screeningintervallen auf Ergebnisse von Beobachtungsstudien zu stützen, ist umstritten und Kritiker fordern als Grundlage für solche Entscheidungen randomisierte kontrollierte Studien [372, 373].

Für den Versorgungskontext im Vereinigten Königreich erfolgte die Durchführung der ISDR-Studie, wobei ISDR für „*Individualised Screening for Diabetic Retinopathy*“ steht [374]. Die Ergebnisse dieser randomisierten kontrollierten Studie sind als Vorabdruck zugänglich [375]. In der ISDR-Studie wurde eine 1:1-Randomisierung der Screeningteilnehmer entweder zu jährlichen Kontrollintervallen oder zu risikoadaptierten Kontrollintervallen von sechs, zwölf oder 24 Monaten vorgenommen [374]. Das Risiko der Patienten für die Entwicklung einer *sight-threatening diabetic retinopathy* wurde durch Eingabe von Risikofaktoren mithilfe eines Risikorechners berechnet [374]. Die Studienteilnehmer willigten hierfür in die Datenweitergabe von ihrem Hausarzt zum Screeningprogramm ein [374]. In der Auswertung zeigten sich die Teilnahmeraten am Screening in beiden Studiengruppen äquivalent [375]. Außerdem war die Erkennungsrate

einer *sight-threatening diabetic retinopathy* in der Studienpopulation mit risikoadaptierten Kontrollintervallen jener der Studiengruppe mit jährlichen Kontrollintervallen nicht unterlegen [375]. Im Ergebnis fielen durch risikoadaptierte Kontrollintervalle 43,2 % weniger Screeningtermine an und es kam zu einer Kostenersparnis von 21,31 britischen Pfund pro Person für den National Health Service [375]. Die Ergebnisse der ISDR-Studie unterstützen demnach die Entscheidung bezüglich der Verlängerung der Screeningintervalle für Patienten mit niedrigem Risiko für die Entwicklung einer *sight-threatening diabetic retinopathy*. Die Methode der Risikoeinschätzung für die Patienten in der ISDR-Studie unterscheidet sich jedoch von jener, welche von dem U. K. National Screening Committee beschrieben wird.

Die Ergebnisse dieser randomisierten kontrollierten Studie werden aufgrund der Unterschiede in den durchgeführten Untersuchungen, des durchführenden Personals und der Definitionen der Erkrankungsstadien nicht ohne Weiteres auf andere Staaten übertragbar sein. Daher sind randomisierte kontrollierte Studien zu dieser Fragestellung auch für den deutschen Versorgungskontext wichtig.

6.1.2.11 Aufgabenneuverteilung zwischen ärztlichem und nichtärztlichem Personal

Der Leitlinienvergleich weist auf Unterschiede in der Aufgabenverteilung zwischen ärztlichem und nichtärztlichem Personal in der Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetesspezifischen Folgeerkrankungen hin. So erfolgt im Vereinigten Königreich teilweise eine Substitution der Versorgung des diabetischen Fußsyndroms durch Podologen in sogenannten „*foot protection services*“ [191]. In der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001c wird hingegen unterstrichen: „*Die Behandlung von Hautdefekten und Entzündungen (ab Wagner-Stadium 1 [...]) sowie von eingewachsenen Zehennägeln ist eine ärztliche Leistung*“ [90]. Außerdem erfolgt das Screening der diabetischen Retinopathie im Vereinigten Königreich – im Gegensatz zum leitliniengerechten Screening in Deutschland – nicht durch Augenärzte, sondern mittels Retinafotografien, welche durch nichtärztliches Personal aufgenommen und ausgewertet werden [187].

Im Rahmen einer Auflockerung traditionell ärztlicher Zuständigkeitsbereiche unterscheidet man die „Delegation“ von der „Substitution“ [376]. Bei einer Delegation erfolgt die Indikationsstellung und Planung der erforderlichen Diagnostik beziehungsweise Therapie durch Ärzte, welche die Durchführungskompetenz definierter Aufgaben auf nichtärztliche Berufsgruppen übertragen [376]. Die Letztverantwortung verbleibt jedoch auf ärztlicher Seite [376]. Bei der Substitution wird hingegen die gesamte Verantwortung vom nichtärztlichen Personal übernommen [376].

Delegation und Substitution ärztlicher Leistungen sollen als Lösungsansätze für Probleme dienen, mit denen die Gesundheitssysteme konfrontiert werden [376, 377]. In vielen Staaten

wird die ärztliche Patientenversorgung durch eine älter werdende, zunehmend multimorbide und unter chronischen Erkrankungen leidende Bevölkerung bei medizinischem Fortschritt mit erweiterten Behandlungsoptionen und gleichzeitig bestehendem Ärztemangel erschwert [377, 378]. Außerdem führen die zuvor genannten Aspekte zu ökonomischem Druck auf die Gesundheitssysteme [377, 379]. Im Vereinigten Königreich fällt die Arztdichte im Vergleich zu vielen Staaten der Europäischen Union ohnehin niedrig aus [160] und es haben dort bereits Veränderungen der Versorgungsstrukturen im Sinne von Delegation und Substitution ärztlicher Leistungen stattgefunden. Dies erfolgte im Vereinigten Königreich in einem langwierigen Prozess mithilfe verschiedener Gesetzesänderungen [376, 380]. Der Aufgaben- und Verantwortungsbereich der Krankenschwestern und der sog. „*Allied Health Professionals*“ hat sich in der Folge erweitert. Zu den *Allied Health Professionals* gehören folgende Berufsfelder: Podologie, Orthoptik, Kunsttherapie, Theater- und Dramatherapie, Musiktherapie, Ernährungsberatung, Ergotherapie, Orthetik und Prothetik, Rettungsassistenten, Physiotherapie, Radiologieassistenten und Logopädie [381, 382]. Im Rahmen eines Kurses können Krankenschwestern und *Allied Health Professionals* im Vereinigten Königreich die Qualifikation erlangen, unabhängig von Ärzten Medikamente zu verschreiben [380, 383]. Ein weiteres Beispiel für die Substitution ärztlicher Leistungen im Vereinigten Königreich sind zahlreiche chirurgische Eingriffe am Fuß, welche von speziell qualifizierten Podologen durchgeführt werden dürfen [384, 385].

Deutschland verfügt über eine höhere Arztdichte als das Vereinigte Königreich [160]. Jedoch sind insbesondere in ländlichen und strukturschwachen Regionen ebenfalls Schwierigkeiten in der Patientenversorgung durch einen zunehmenden lokalen Ärztemangel festzustellen [378, 386]. In Deutschland sind daher ebenfalls Gesetzesänderungen beschlossen worden, welche eine veränderte Aufgabenverteilung legitimieren und im Folgenden dargestellt werden.

Bereits im Jahr 2005 enthielt der Koalitionsvertrag der Christlich Demokratischen Union Deutschlands (CDU), der Christlich-Sozialen Union in Bayern (CSU) und der Sozialdemokratischen Partei Deutschlands (SPD) die Absichtserklärung, zu prüfen „*inwieweit nichtärztliche Heilberufe stärker in Versorgungskonzepte einbezogen werden können*“ [387]. Der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (ehemals Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen) bekräftigt in seinem Gutachten aus dem Jahr 2007, dass es in Deutschland einer neuen Aufgabenverteilung der Gesundheitsberufe bedürfe [388]. Hierzu seien jedoch Prüfungen und bei Bedarf Änderungen der Rechtsgrundlagen sowie bei einer Erweiterung der Verantwortung entsprechende Qualifikationen notwendig [388]. Dementsprechend erfolgte im Rahmen von Änderungen des § 28 Abs. 1 des Sozialgesetzbuches Fünftes Buch (SGB V) sowie des § 63 Abs. 3b und 3c SGB V eine rechtliche Legitimation der Übertragung bestimmter ärztlicher Leistungen auf das Pflegepersonal. Die Regelung des § 28 Abs. 1 S. 2

SGB V ermöglicht die Hilfeleistung durch andere Personen, die von dem Arzt angeordnet und von ihm zu verantworten sind, mithin eine Delegation ärztlicher Leistungen. In dem seit dem Jahr 2008 geltenden § 63 Abs. 3c SGB V wird beschrieben, dass Modellvorhaben eine „Übertragung der ärztlichen Tätigkeiten, bei denen es sich um selbstständige Ausübung von Heilkunde handelt“ auf das qualifizierte Pflegepersonal vorsehen können [389]. Auf der Grundlage der Regelung des § 63 Abs. 3c SGB V wurde der Gemeinsame Bundesausschuss mit der Erstellung entsprechender Richtlinien für die Übertragung ärztlicher Tätigkeiten auf das Pflegepersonal im Rahmen von Modellvorhaben beauftragt [389]. Die am 20. Oktober 2011 vom Gemeinsamen Bundesausschuss beschlossene und am 22. März 2012 in Kraft getretene Richtlinie sieht dabei die Übertragung von ärztlichen Tätigkeiten auf Pflegekräfte unter anderem im Bereich des Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Wunden wie dem Ulcus cruris vor [390]. Zu dem Katalog von Tätigkeiten, welche von Ärzten zur Ausführung durch entsprechend qualifizierte Alten- und Krankenpfleger übertragen werden können, zählen beispielsweise Blutentnahmen zur Routine- und Verlaufsdagnostik, körperliche Untersuchungen wie die des Wundzustands sowie die Verordnung von Pflegemitteln, Verbands- und Wundmaterialien und Materialien zur Insulinbehandlung [390]. Hinsichtlich der Art und Weise der Übertragung artikuliert die Richtlinie einen Prozess mit verteilten Kompetenzen. Ausgangspunkt ist gemäß § 3 Abs. 1 der Richtlinie die Diagnose- und Indikationsstellung durch den Arzt, an die das qualifizierte Pflegepersonal gebunden ist [390]. Sodann werden die in der Richtlinie aufgezählten Tätigkeiten durch das qualifizierte Pflegepersonal gemäß § 2 Abs. 2 der Richtlinie selbstständig und eigenverantwortlich ausgeübt, wobei dies die fachliche, wirtschaftliche und rechtliche Verantwortung einschließt [390]. Ebenfalls von dieser Verantwortung umfasst ist nach der Übertragung der ärztlichen Tätigkeiten durch den Arzt auch die Entscheidungsbefugnis, ob und in welchem Umfang die selbstständige Ausübung der übertragenen ärztlichen Tätigkeiten medizinisch geboten ist [390]. Nach § 2 Abs. 3 der Richtlinie besteht keine Verantwortlichkeit des Arztes für diese durch das qualifizierte Pflegepersonal ausgeübten Tätigkeiten [390]. Aufgrund dieser gestuften Zuständigkeiten im Zuge der „Übertragung“ ist eine ausschließliche Zuweisung der Regelungen der Richtlinie zu den Konzepten der Delegation oder Substitution – die im Übrigen weder im Gesetz noch in der Richtlinie genannt oder definiert werden – nicht möglich. Vielmehr kann die getroffene Regelung als entsprechende Kombination gesehen werden, in der zunächst der Arzt – einer Delegation entsprechend – die Verantwortung für die Diagnose- und Indikationsstellung trägt, sodann aber in dem dadurch geschaffenen Rahmen, die von der Richtlinie genannten Tätigkeiten durch das Pflegepersonal eigenverantwortlich substituiert werden. Dieses Ineinandergreifen hat mitunter auch zu unterschiedlichen Auslegungen der Bedeutung der „Übertragung“ aufgrund der Richtlinie im Sinne der üblichen Unterscheidung zwischen Delegation und Substitution geführt [391].

Die Umsetzung der Modellvorhaben zur Übertragung von Heilkunde auf Alten- und Krankenpflegepersonal nach § 63 Abs. 3c SGB V stagnierte [392–394]. Dies wird unter anderem auf rechtliche Barrieren, Qualifikationsanforderungen an das Pflegepersonal, nicht praxistaugliche Umsetzungsvoraussetzungen, Kostenaspekte sowie Widerstand durch die Ärzte zurückgeführt [392–395]. So befürchten viele Ärzte im Falle einer Substitution ärztlicher Leistungen als Konsequenz die Entwicklung einer „Versorgungszwischenebene“ [393] beziehungsweise die Etablierung eines „Pseudoarztes“ [395], jeweils verbunden mit Minderungen der Versorgungsqualität [391, 395].

Um dieser Stagnation zu begegnen, wurde durch den Gesetzgeber im Rahmen des Gesetzes zur Reform der Pflegeberufe der § 63 Abs. 3c SGB V dahingehend geändert, dass durch die Krankenkassen die Modellvorhaben bis zum 31. Dezember 2020 vereinbart oder durchgeführt werden sollen [396].

Es lässt sich resümieren, dass im Vereinigten Königreich die Übertragung von ärztlichen Leistungen auf nichtärztliches Personal weitreichender ist als in Deutschland. Eine Evaluation der künftigen Modellvorhaben wird zeigen, welche Veränderungen der bisherigen Versorgungsstrukturen in Deutschland sinnvoll sind. Eine hohe Qualität der Versorgung sollte dabei stets sichergestellt werden.

6.2 Vergleich mit anderen Studien

Der „Leitlinien-Pluralismus“ [9], also das Angebot diverser Leitlinien zu derselben Erkrankung, ist ebenfalls Gegenstand einiger ähnlicher Arbeiten, wie bereits in Kapitel 2.7 dargestellt wurde. Eine standardisierte Methodik für den Vergleich von Leitlinien existiert nicht und viele Autoren untersuchten neben den Inhalten weitere Aspekte der Leitlinien wie ihre methodische Qualität oder Evidenzgrundlage.

Einige Arbeiten wie die von Müller et al. [9], Staal et al. [10] und Stone et al. [7] begannen mit einer Bewertung der Qualität der zu untersuchenden Leitlinien mithilfe von Bewertungsinstrumenten wie dem AGREE-II-Instrument. Die zitierten Publikationen aus den Jahren 2003 und 2010 konnten Unterschiede in der Leitlinien-Qualität feststellen und forderten daher Verbesserungen der Methodik in der Entwicklung, Implementierung und Evaluation von Leitlinien [7, 9, 10]. Die verschiedenen Leitlinienprogramme haben ihre Methodik im Verlauf der Jahre weiterentwickelt. Jene der AWMF / NVL und des NICE verfügen über Leitfäden zur Entwicklung von Leitlinien, welche übereinstimmend auf Bewertungsinstrumenten (AGREE-II beziehungsweise dessen Vorgänger AGREE oder der deutschen Version DELBI) basieren [1, 27, 28]. Aus diesem Grund erfolgte in der vorliegenden Arbeit die Entscheidung gegen eine Qualitätsbewertung der Leitlinien. Stattdessen wurden die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der Leitlinienprogramme der

AWMF / NVL und des NICE vergleichend erläutert. Hierdurch konnte gezeigt werden, dass die Vorstellungen über qualitativ hochwertige Leitlinien in den untersuchten Programmen weitgehend übereinstimmen. Zudem konnten ebenfalls Besonderheiten der Programme wie beispielsweise die intensive Auseinandersetzung mit ökonomischen Aspekten durch NICE herausgestellt werden.

Für den inhaltlichen Vergleich der Leitlinien wurden Tabellen mit im Voraus definierten Parametern zur Extraktion der passenden Information aus den Leitlinien und synoptischen Gegenüberstellung erstellt. Diese Methodik erschien bereits in ähnlichen Arbeiten praktikabel und übersichtlich [7, 10–12, 18, 20, 22].

Zunächst wurde festgestellt, dass sich die untersuchten Leitlinien in ihrem Fokus unterscheiden. Burgers et al. [6] und Stone et al. [7] konnten in der Vergangenheit ebenfalls eine unterschiedliche Fokussierung in ihren Analysen von verschiedenen Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 zeigen. In der vorliegenden Arbeit wurde dieses Ergebnis bei den derzeit verfügbaren Leitlinien aus den Registern der AWMF / NVL und des NICE bestätigt und um die Leitlinienempfehlungen zu den diabetesspezifischen Folgeerkrankungen ergänzt. Während eine separate Nationale VersorgungsLeitlinie für jedes untersuchte Krankheitsbild zur Verfügung stand [42, 79, 90, 105, 192], jeweils Hintergrundinformationen enthalten waren und die Versorgung der Erkrankungen sehr umfassend behandelt wurde, wurden im Register des NICE nur ausgewählte Aspekte der Versorgung des Diabetes mellitus Typ 2 und der diabetesspezifischen Folgeerkrankungen in insgesamt zwei Leitlinien [187, 191] besprochen.

Wie ebenfalls in anderen vergleichenden Analysen von Leitlinien [4–18, 20–25], gelang es auch in dieser Untersuchung, Unterschiede in den Inhalten zu identifizieren. Die Gründe für die Differenzen waren vielfältig und bestätigten weitgehend jene, die in den zuvor zitierten Arbeiten aufgeführt wurden.

Aufgrund des hohen zeitlichen [28] und monetären [34] Aufwands bei der Entwicklung und Aktualisierung von Leitlinien, fordern viele Autoren von Leitlinien-Vergleichen in ihren Schlussfolgerungen in unterschiedlichem Umfang eine vermehrte internationale Zusammenarbeit bei der Entwicklung von Leitlinien [4, 7, 9, 12, 17, 21, 22, 24]. Wie in der vorliegenden Arbeit dargestellt wurde, befürworten die Leitfäden zur Erstellung der AWMF-Leitlinien/Nationalen VersorgungsLeitlinien sowie der NICE-Leitlinien – mit dem Ziel der Minimierung des Aufwands – die Möglichkeit der Adaptation anderer Leitlinien [1, 27, 28]. Aufgrund der intensiven Nutzung von Leitlinien-Adaptationen bei den untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien wurde von einer umfassenden Analyse der Evidenzen, wie sie beispielsweise von Burgers et al. [6] durchgeführt wurde, abgesehen und die Betrachtung

der zugrundeliegenden Evidenz erfolgte nur im Falle von Differenzen in den Inhalten der untersuchten Leitlinien.

6.3 Stärken und Limitationen der Arbeit

Der in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Vergleich der Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 und den diabetesspezifischen Folgeerkrankungen Nephropathie, Neuropathie, Fußsyndrom und Retinopathie aus den Registern der AWMF/NVL und des NICE zeichnet sich durch einen großen Umfang bei gleichzeitiger Detailliertheit aus. So wurden zunächst mithilfe einer vergleichenden Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der untersuchten Hauptleitlinien wichtige Hintergrundinformationen bereitgestellt, wodurch ein besseres Verständnis der bestehenden Unterschiede in den Leitlinieninhalten hergestellt werden konnte. Im inhaltlichen Vergleich der Leitlinien wurde die gesamte Versorgung der behandelten Krankheitsbilder betrachtet: von der Definition, über Screeninguntersuchungen, Diagnostik und Therapie bis hin zum Schnittstellenmanagement zwischen dem ambulanten, stationären und rehabilitativen Sektor. Hierbei wurden sowohl klinische als auch versorgungsforschungsrelevante Aspekte einbezogen.

Als Stärke der Arbeit kann die gelungene Herstellung einer Vergleichbarkeit der Leitlinien angeführt werden. So erschienen die untersuchten Leitlinien aufgrund der sehr unterschiedlichen Fokussierung zunächst kaum vergleichbar. Die Leitlinien wurden daher in ihre Einzelteile zerlegt und dann Parametern, welche im Voraus definiert wurden, in synoptischen Tabellen zugeordnet. Dies ermöglichte eine anschauliche und übersichtliche Darstellung. Die untersuchten Leitlinien zeigten sich dabei bezüglich vieler Parameter konform. Jedoch gelang es sowohl klinische als auch versorgungsforschungsrelevante Aspekte zu identifizieren, bezüglich derer sich Unstimmigkeiten in den Leitlinien zeigten. Diese wurden in den vorangegangenen Unterkapiteln näher beleuchtet und mögliche Gründe für die Differenzen sowie die Auswirkungen der Unterschiede diskutiert.

Die vorliegende Arbeit weist auch Limitationen auf. So wurden die synoptischen Tabellen nur durch eine Person mittels Extraktion der zu den Parametern passenden Inhalte erstellt. Bei den Inhalten der NICE-Leitlinien war außerdem eine Übersetzung vom Englischen ins Deutsche notwendig, welche ebenfalls ausschließlich von einer Person durchgeführt wurde. Der Umfang der Arbeit erforderte die Beschränkung auf Leitlinien aus zwei Staaten. Die Staatsauswahl, bestehend aus Deutschland und dem Vereinigten Königreich, erfolgte aufgrund der unterschiedlichen Gesundheitssysteme und der nationalen Leitlinienprogramme mit interdisziplinären Leitliniengremien. Ähnliche Arbeiten, welche die nationalen Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 und seiner diabetesspezifischen Folgeerkrankungen aus

Deutschland und weiteren Staaten vergleichen, könnten jedoch zusätzliche Informationen bereitstellen.

6.4 Implikationen

Leitlinien sind ein fester Bestandteil des klinischen Alltags in der Medizin [27, 138]. Da jedoch häufig mehrere Leitlinien zu derselben Erkrankung zur Verfügung stehen, ist dieser „Leitlinien-Pluralismus“ [9] Gegenstand vergleichender Analysen [4–17, 19–25] geworden – wie auch in der vorliegenden Arbeit.

In diesem Schlusskapitel werden zunächst die wichtigsten Ergebnisse des Leitlinienvergleichs in Bezug auf die Ziele der Arbeit resümiert. Anschließend werden die Implikationen der Ergebnisse für die Praxis und die weitere Forschung aufgezeigt.

6.4.1 Darstellung der Verfügbarkeit von Leitlinien zum Diabetes mellitus Typ 2 und den diabetesspezifischen Folgeerkrankungen in den Registern der AWMF/NVL und des NICE

In der vorliegenden Arbeit wurde herausgearbeitet, dass das NICE nur zu bestimmten Aspekten der Versorgung des Diabetes mellitus Typ 2 und nur zu einem Teil der diabetesspezifischen Folgeerkrankungen Leitlinienempfehlungen bereitstellt. Die Leitlinien der AWMF/NVL adressieren die untersuchten Erkrankungen hingegen umfassend. Die Ergänzung der Leitlinien des NICE um die in der Arbeit identifizierten fehlenden Themengebiete könnte daher zur weiteren Unterstützung der Anwender in der Umsetzung einer *Evidence-based Medicine* führen.

6.4.2 Vergleichende Übersicht über die Entwicklungs- und Evaluationsprozesse der untersuchten Leitlinien

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die methodischen Anforderungen an die Leitlinien der zwei untersuchten nationalen Leitlinien-Programme weitgehend identisch und infolge von Bewertungsinstrumenten zur Qualität von Leitlinien wie dem AGREE-II-Instrument sehr ausgereift sind.

Diese methodischen Vorgaben wurden allerdings hinsichtlich der Aktualisierung der Leitlinien, der Berücksichtigung ökonomischer Aspekte sowie des transparenten Umgangs mit Interessenkonflikten bei den untersuchten Nationalen VersorgungsLeitlinien nicht uneingeschränkt umgesetzt. Eine entsprechende Berücksichtigung dieser Vorgaben könnte zur weiteren Verbesserung neuer bzw. aktualisierter Leitlinien führen.

6.4.3 Überprüfung der inhaltlichen Übereinstimmung der Leitlinien hinsichtlich klinischer Aspekte

Im Rahmen einer synoptischen Gegenüberstellung der Leitlinieninhalte gelang es, Unterschiede hinsichtlich klinischer Aspekte in den untersuchten Leitlinien der AWMF/NVL und des NICE zu identifizieren. Die potentiellen Ursachen für diese Differenzen waren unterschiedlicher Natur und wurden ausführlich diskutiert.

Zunächst können einige dieser Unterschiede die Folge der noch ausstehenden Aktualisierung der untersuchten Leitlinien der AWMF/NVL sein. Dies unterstreicht die Bedeutung regelmäßiger Aktualisierungen als Voraussetzung zuverlässiger Leitlinien. Im Idealfall entstehen hierdurch „*living guidelines*“ [259, 263], welche den Anwendern stets Handlungsempfehlungen basierend auf den aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnissen bereitstellen.

Darüber hinaus wurden inhaltliche Differenzen in Themenbereichen mit weiterem Forschungsbedarf identifiziert. Dies gilt insbesondere für die Auswahl der Pharmaka im Rahmen der antihyperglykämischen Therapie bei Typ-2-Diabetes, die Schmerztherapie bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie und die prokinetische Therapie bei diabetischer Gastroparese sowie die Zeitintervalle im Rahmen des Screenings des diabetischen Fußsyndroms.

In dem Leitlinien-Vergleich erfolgte auch die Auseinandersetzung mit kontroversen Themen, wie etwa der intermediären Hyperglykämie. So enthielten die untersuchten Leitlinien – die Meinungsverschiedenheiten innerhalb der aktuellen wissenschaftlichen Fachwelt widerspiegelnd – unterschiedliche Empfehlungen bezüglich der diagnostischen Kriterien und der Indikation für einen Medikamenteneinsatz. Weitere unabhängige Forschung könnte eine Einigung innerhalb der wissenschaftlichen Fachwelt bezüglich eines gemeinsamen Vorgehens fördern.

6.4.4 Untersuchung der Leitlinien bezüglich staatspezifischer Besonderheiten in der Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetesspezifischer Folgeerkrankungen

Der vorgenommene Vergleich erstreckte sich auf nationale Leitlinien aus zwei Staaten mit verschiedenen Gesundheitssystemen. Ein über diese zwei Staaten hinausgehender Vergleich hätte den Rahmen der vorliegenden Arbeit gesprengt.

Es konnten Unterschiede in den Versorgungsstrukturen von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetesspezifischer Folgeerkrankungen in Deutschland und dem Vereinigten Königreich festgestellt und in der Diskussion näher beleuchtet werden. Letztere können als

Ausgangspunkt weiterer Versorgungsforschung dienen. Durch den deutschen Gesetzgeber werden mit § 63 Abs. 3c SGB V Modellvorhaben zur Übertragung von Heilkunde auf Alten- und Krankenpflegepersonal gefordert. Da – wie in dieser Arbeit gezeigt wurde – ähnliche Strukturen im Ausland bestehen, könnten die Modellvorhaben darauf Bezug nehmen. Weitere vergleichende Analysen mit nationalen Leitlinien aus anderen Staaten könnten diesbezüglich zusätzliche Ergebnisse liefern.

Leitlinien sind ein wichtiges Instrument der *Evidence-based Medicine*. Leitliniengerechte Medizin ist jedoch – wie in dieser Arbeit dargestellt werden konnte – keineswegs eine reine „Kochbuchmedizin“ [127, 131, 138, 139]. Vielmehr setzt der Umgang mit Leitlinien stets eine kritische Auseinandersetzung und Prüfung in Bezug auf den zu behandelnden Einzelfall voraus.

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012. Verfügbar: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
2. Muche-Borowski C, Kopp I. Wie eine Leitlinie entsteht. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir.* 2011;25:217–223. doi: 10.1007/s00398-011-0860-z.
3. IOM (Institute of Medicine). *Clinical Practice Guidelines We Can Trust.* Washington, DC: National Academies Press, 2011. doi: 10.17226/13058.
4. Thieme K, Mathys M, Turk DC. Evidenced-Based Guidelines on the Treatment of Fibromyalgia Patients: Are They Consistent and If Not, Why Not? Have Effective Psychological Treatments Been Overlooked? *J Pain* 2017;18:747–756. doi: 10.1016/j.jpain.2016.12.006.
5. Hasan A, Wobrock T, Gaebel W, Janssen B, Zielasek J, Falkai P. Nationale und internationale Leitlinien zur Schizophrenie: Update 2013 zum Stand der Empfehlungen zur antipsychotischen Medikation. *Nervenarzt* 2013;84:1359–1368. doi: 10.1007/s00115-013-3913-6.
6. Burgers JS, Bailey JV, Klazinga NS, Van der Bij AK, Grol R, Feder G. Inside Guidelines: Comparative analysis of recommendations and evidence in diabetes guidelines from 13 countries. *Diabetes Care* 2002;25(11):1933–1939. doi: 10.2337/diacare.25.11.1933.
7. Stone MA, Wilkinson JC, Charpentier G, Clochard N, Grassi G, Lindblad U, Müller UA, Nolan J, Rutten GE, Khunti K. Evaluation and comparison of guidelines for the management of people with type 2 diabetes from eight European countries. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:252–260. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.020.
8. Spallone V. Management of Painful Diabetic Neuropathy: Guideline Guidance or Jungle? *Curr Diab Rep* 2012;12:403–413. doi: 10.1007/s11892-012-0287-2.
9. Müller U, Wolf H, Kiefer M, Gertz H-J. Nationale und internationale Demenz-Leitlinien im Vergleich. *Fortschr Neurol Psychiat* 2003;71:285–295. doi: 10.1055/s-2003-39595.
10. Staal JB, Hlobil H, van Tulder MW, Waddell G, Burton AK, Koes BW, van Mechelen W. Occupational health guidelines for the management of low back pain: an international comparison. *Occup Environ Med* 2003;60(9):618–626. doi: 10.1136/oem.60.9.618.
11. Miravitlles M, Vogelmeier C, Roche N, Halpin D, Cardoso J, Chuchalin AG, Kankaanranta H, Sandström T, Śliwiński P, Zatloukal J, Blasi F. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur Respir J* 2016;47:625–637. doi: 10.1183/13993003.01170-2015.

12. Cutchie WA, Cheung NW, Simmons D. Comparison of international and New Zealand guidelines for the care of pregnant women with diabetes. *Diabet Med* 2006;23:460–468. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01850.x.
13. Iqbal A, Schloss S, George D, Isonaka S. Worldwide guidelines for chronic obstructive pulmonary disease: A comparison of diagnosis and treatment recommendations. *Respirology* 2002;7:233–239. doi: 10.1046/j.1440-1843.2002.00399.x.
14. Warner RM, Greenwell TJ. A comparison of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and European Association of Urology (EAU) guidelines for the assessment and management of urinary incontinence in women. *J Clin Urol* 2018;11(2):88–100. doi: 10.1177/2051415817730749.
15. Chakrabarti R, Harper CA, Keeffe JE. Diabetic retinopathy management guidelines. *Expert Rev Ophthalmol* 2012;7(5):417–439. doi: 10.1586/EOP.12.52.
16. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2015;29 (1):146–156. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.08.008.
17. Matthys J, De Meyere M, van Driel ML, De Sutter A. Differences among international pharyngitis guidelines: Not just academic. *Ann Fam Med* 2007;5(5):436–443. doi: 10.1370/afm.741.
18. Moehler M, Baltin CTH, Ebert M, Fischbach W, Gockel I, Grenacher L, Hölscher AH, Lordick F, Malfertheiner P, Messmann H, Meyer H-J, Palmqvist A, Röcken C, Schuhmacher C, Stahl M, Stuschke M, Vieth M, Wittekind C, Wagner D, Mönig SP. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric Cancer* 2015;18:550–563. doi: 10.1007/s10120-014-0403-x.
19. Formosa C, Gatt A, Chockalingam N. A Critical Evaluation of Existing Diabetic Foot Screening Guidelines. *Rev Diabet Stud* 2016;13:158–186. doi: 10.1900/RDS.2016.13.158.
20. Clark MJ, Sterrett JJ, Carson DS. Diabetes Guidelines: A Summary and Comparison of the Recommendations of the American Diabetes Association, Veterans Health Administration, and American Association of Clinical Endocrinologists. *Clin Ther* 2000;22(8):899–910. doi: 10.1016/S0149-2918(00)80063-6.
21. Magnet FS, Schwarz SB, Callegari J, Criée C-P, Storre JH, Windisch W. Long-Term Oxygen Therapy: Comparison of the German and British Guidelines. *Respiration* 2017;93(4):253–263. doi: 10.1159/000455879.
22. Hilbert A, Hoek HW, Schmidt R. Evidence-based clinical guidelines for eating disorders: international comparison. *Curr Opin Psychiatry* 2017;30(6):423–437. doi: 10.1097/YCO.0000000000000360.

23. Rose K, Steiner M, Meißner W. Therapie bei Tumorschmerz: Vergleich der S3-Leitlinie der AWMF zur Palliativmedizin und der WHO-Leitlinie. *Onkologie* 2018;24:861–871. doi: 10.1007/s00761-018-0433-9.
24. Bauer K, Schroeder M, Porzsolt F, Henne-Bruns D. Comparison of international guidelines on the accompanying therapy for advanced gastric cancer: Reasons for the differences. *J Gastric Cancer* 2015;15:10–18. doi: 10.5230/jgc.2015.15.1.10.
25. Hentschel R, Reiter-Theil S. Treatment of preterm infants at the lower margin of viability – a comparison of guidelines in German speaking countries. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105(3):47–52. doi: 10.3238/arztebl.2008.0047.
26. Schölkopf M, Pressel H. Das Gesundheitswesen im internationalen Vergleich – Gesundheitssystemvergleich und europäische Gesundheitspolitik. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2014. ISBN: 978-3954661015.
27. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Methodenreport, 5. Auflage. Version 1. 2017. doi: 10.6101/AZQ/000169. Verfügbar: www.leitlinien.de/methodik. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
28. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Developing NICE guidelines: the manual. Process and methods (PMG20). 2018. Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/introduction>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
29. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brüssel: 2019. Verfügbar: <https://www.diabetesatlas.org>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
30. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-Five Trials and Eleven Systematic Reviews a Day: How Will We Ever Keep Up? *PLoS Med* 2010;7(9):e1000326. doi: 10.1371/journal.pmed.1000326.
31. Ioannidis JPA. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. *Milbank Q* 2016;94(3):485–514. doi: 10.1111/1468-0009.12210.
32. Fontelo P, Liu F. A review of recent publication trends from top publishing countries. *Syst Rev* 2018;7:147. doi: 10.1186/s13643-018-0819-1.
33. Mahlknecht P, Glechner A, Gartlehner G. Leitlinienentwicklung: von der Evidenz zu Empfehlungen – Möglichkeiten und Herausforderungen aus Sicht der MethodikerInnen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2015;109:319–329. doi: 10.1016/j.zefq.2015.06.009.
34. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, Whitty P, Eccles MP, Matowe L, Shirran L, Wensing M, Dijkstra R, Donaldson C. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2004;8(6):iii-iv,1–72. doi: 10.3310/hta8060.

35. Ollenschläger G, Marshall C, Qureshi S, Rosenbrand K, Burgers J, Mäkelä M, Slutsky J. Improving the quality of health care: using international collaboration to inform guideline programmes by founding the Guidelines International Network (G-I-N). *Qual Saf Health Care* 2004;13:455–460. doi: 10.1136/qshc.2003.009761.
36. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P. Guidelines International Network: Toward International Standards for Clinical Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 2012;156:526–531. doi: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00009.
37. International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. Verfügbar: <https://www.idf.org/managing-type2-diabetes>.
38. World Health Organization. Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. Geneva, 2018. Verfügbar: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272433>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
39. Consentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
40. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. Geneva, 2019. Verfügbar: <https://who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
41. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Geneva, 2016. Verfügbar: <https://who.int/publications/i/item/9789241565257>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
42. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 3. 2013, zuletzt geändert: April 2014. Verfügbar: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-001g.html>. doi: 10.6101/AZQ/000203. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
43. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(5):643–648. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x.
44. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014;370:1514–1523. doi: 10.1056/NEJMoa1310799.
45. Perna L, Thien-Seitz U, Ladwig K-H, Meisinger C, Mielck A. Socio-economic differences in life expectancy among persons with diabetes mellitus or myocardial infarction: results from the German MONICA/KORA study. *BMC Public Health* 2010;10:135. doi: 10.1186/1471-2458-10-135.

46. Rao Kondapally Seshasai R, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum FR, Holme I, Njølstadt I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnavson V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med* 2011;364:829–841. doi: 10.1056/NEJMoa1008862. Erratum in: *N Engl J Med* 2011;364(13):1281.
47. Yudkin JS. „Prediabetes“: Are There Problems With This Label? Yes, the Label Creates Further Problems! *Diabetes Care* 2016;39:1468–1471. doi: 10.2337/dc15-2113.
48. Makaroff LE. The need for international consensus on prediabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:5–7. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30328-X.
49. Piller C. Dubious Diagnosis. *Science* 2019;363(6431):1026–1031. doi: 10.1126/science.363.6431.1026.
50. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, Blake DR, Andres R. The Natural History of Progression From Normal Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Diabetes* 2003;52:1475–1484. doi: 10.2337/diabetes.52.6.1475.
51. De Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. Relation of Impaired Fasting and Postload Glucose With Incident Type 2 Diabetes in a Dutch Population: The Hoorn Study. *JAMA* 2001;285(16):2109–2113. doi: 10.1001/jama285.16.2109.
52. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated Risk of Cardiovascular Disease Prior to Clinical Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1129–1134. doi: 10.2337/diacare.25.7.1129.
53. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
54. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790–797. doi: 10.1056/NEJMoa010492.
55. Torgerson J, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155–161. doi: 10.2337/diacare.27.1.155.
56. Spranger J. Diabetes mellitus: Komplikationen. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M; Hrsg. *Harrisons Innere Medizin*. 19. Aufl. Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft, 2016:2974–2983. ISBN: 978-3-940615-50-3.

57. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–412. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
58. Narres M, Claessen H, Droste S, Kvitkina T, Koch M, Kuss O, Icks A. The Incidence of End-Stage Renal Disease in the Diabetic (Compared to the Non-Diabetic) Population: A Systematic Review. *PLoS One* 2016;11:e0147329. doi: 10.1371/journal.pone.0147329.
59. Merker L. Diabetes und Nierenerkrankungen. In: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe; Hrsg. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019: Die Bestandsaufnahme. Mainz: Verlag Kirchheim + Co GmbH, 2019:76–80. ISSN: 1614-824X.
60. Vieira-Potter VJ, Karamichos D, Lee DJ. Ocular Complications of Diabetes and Therapeutic Approaches. *Biomed Res Int* 2016;3801570. doi: 10.1155/2016/3801570.
61. Icks A, Claessen H, Kvitkina T, Narres M, Weingärtner M, Schwab S, Kolominsky-Rabas PL. Incidence and relative risk of stroke in the diabetic and the non-diabetic population between 1998 and 2014: A community-based stroke register. *PLoS One* 2017;12(11):e0188306. doi: 10.1371/journal.pone.0188306.
62. Icks A, Scheer M, Genz J, Giani G, Glaeske G, Hoffmann F. Stroke in the diabetic and non-diabetic population in Germany: relative and attributable risks, 2005–2007. *J Diabetes Complications* 2011;25:90–96. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2010.05.002.
63. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care* 2018;41:513–521. doi: 10.2337/dc17-2131.
64. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(Suppl1):S27–S36. doi: 10.4103/2230-8210.94253.
65. Makrantonaki E, Jiang D, Hossini AM, Nikolakis G, Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K, Zouboulis CC. Diabetes mellitus and the skin. *Rev Endocr Metab Disord* 2016;17(3):269–282. doi: 10.1007/s11154-016-9373-0.
66. Kudiyirickal MG, Pappachan JM. Diabetes mellitus and oral health. *Endocrine* 2015;49:27–34. doi: 10.1007/s12020-014-0496-3.
67. Gupta S, Eavey RD, Wang M, Curhan SG, Curhan GC. Type 2 diabetes and the risk of incident hearing loss. *Diabetologia* 2019;62:281–285. doi: 10.1007/s00125-018-4766-0.
68. Hochlenert D, Engels G, Morbach S. Das Diabetische Fußsyndrom – Über die Entität zur Therapie. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2014. doi: 10.1007/978-3-662-43944-9.
69. Hochlenert D, Engels G, Morbach S. Das Entitätenkonzept des diabetischen Fußsyndroms. *Diabetologe* 2015;11:130–137. doi: 10.1007/s11428-014-1287-4.

70. Merker L, Bausch B-W, Ebert T, Guthoff M, Isermann B. DDG-Praxisempfehlung: Nephropathie bei Diabetes. *Diabetologie* 2019;14(Suppl2):S235–S239. doi: 10.1055/a-0898-9998.
71. MacIsaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and Risk Factors for the Development and Progression of Diabetic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2014;63(2)(Suppl2):S39–S62. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.048.
72. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006;55(6):1832–1839. doi: 10.2337/db05-1620.
73. Chuang S-M, Shih H-M, Chien M-N, Liu S-C, Wang C-H, Lee C-C. Risk factors in metabolic syndrome predict the progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;153:6–13. doi: 10.1016/j.diabres.2019.04.022.
74. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225–232. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x.
75. Icks A, Haastert B, Genz J, Giani G, Hoffmann F, Trapp R, Koch M. Incidence of renal replacement therapy (RRT) in the diabetic compared with the non-diabetic population in a German region, 2002–08. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:264–269. doi: 10.1093/ndt/gfq398.
76. Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. DDG-Praxisempfehlung: Diabetische Neuropathie. *Diabetologie* 2019;14(Suppl2):S243–S257. doi: 10.1055/a-0899-0129.
77. Ang L, Cowdin N, Mizokami-Stout K, Pop-Busui R. Update on the Management of Diabetic Neuropathy. *Diabetes Spectr* 2018;31(3):224–233. doi: 10.2337/ds18-0036.
78. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:41. doi: 10.1038/s41572-019-0092-1.
79. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie: Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung, 1. Auflage. Version 5, 2011. Verfügbar: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-001e.html>. doi: 10.6101/AZQ/000302. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
80. Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, Mechanisms, and Management of Diabetic Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:5–12. doi: 10.1016/j.cgh.2010.09.022.
81. Koch KL, Calles-Escandón J. Diabetic Gastroparesis. *Gastroenterol Clin N Am* 2015;44:39–57. doi: 10.1016/j.gtc.2014.11.005.

82. Camilleri M, Chedid V, Ford AC, Haruma K, Horowitz M, Jones KL, Low PA, Park S-Y, Parkman HP, Stanghellini V. Gastroparesis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:41. doi: 10.1038/s41572-018-0038-z.
83. Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Talley NJ. Risk of Gastroparesis in Subjects with Type 1 and 2 Diabetes in the General Population. *Am J Gastroenterol* 2012;107:82–88. doi: 10.1038/ajg.2011.310.
84. Horváth VJ, Izbéki F, Lengyel C, Kempler P, Várkonyi T. Diabetic Gastroparesis: Functional/Morphologic Background, Diagnosis, and Treatment Options. *Curr Diab Rep* 2014;14(9):527. doi: 10.1007/s11892-014-0527-8.
85. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270:83–90. PMID: 8510302.
86. Kouidrat Y, Pizzol D, Cosco T, Thompson T, Carnaghi M, Bertoldo A, Solmi M, Stubbs B, Veronese N. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med* 2017;34(9):1185–1192. doi: 10.1111/dme.13403.
87. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and Its Medical and Psychosocial Correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Group. *J Urol* 1994;151:54–61. doi: 10.1016/s0022-5347(17)34871-1.
88. Minhas S, Mulhall J. *Male Sexual Dysfunction: A Clinical Guide*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 2017. doi: 10.1002/9781118746509.
89. Penson DF, Latini DM, Lubeck DP, Wallace KL, Henning JM, Lue TF. Do Impotent Men With Diabetes Have More Severe Erectile Dysfunction and Worse Quality of Life Than the General Population of Impotent Patients? Results from the Exploratory Comprehensive Evaluation of Erectile Dysfunction (ExCEED) database. *Diabetes Care* 2003;26(4):1093–1099. doi: 10.2337/diacare.26.4.1093.
90. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen – Langfassung, Version 2.8. 2006, zuletzt geändert: Februar 2010. Verfügbar: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-001c.html>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
91. Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Georgiadis GS. Epidermal Growth Factor in the Treatment of Diabetes Foot Ulcers: An Update. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2012;24(1):37–44. doi: 10.1177/1531003512442093.
92. Morbach S, Lobmann R, Eckhard M, Müller E, Reike H, Risse A, Rümenapf G, Spraul M. DDG-Praxisempfehlung: Diabetisches Fußsyndrom. *Diabetologie* 2019;14(Suppl2):S267–S277. doi: 10.1055/a-0899-0179.
93. Mittlmeier T, Klaue K, Haar P, Beck M. Charcot-Fuß: Eine Standortbestimmung und Perspektiven. *Unfallchirurg* 2008;111(4):218–231. doi: 10.1007/s00113-008-1431-y.

94. Karrer S. Diabetisches Fußsyndrom. *Hautarzt* 2011;62(7):493–503. doi: 10.1007/s00105-010-2112-7.
95. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci* 2016;17(6):917. doi: 10.3390/ijms17060917.
96. Tentolouris N, Al-Sabbagh S, Walker MG, Boulton AJM, Jude EB. Mortality in diabetic and nondiabetic patients after amputations performed from 1990 to 1995: A 5-year follow-up study. *Diabetes Care* 2004;27(7):1598–1604. doi: 10.2337/diacare.27.7.1598.
97. Fortington LV, Geertzen JHB, van Netten JJ, Postema K, Rommers GM, Dijkstra PU. Short and Long Term Mortality Rates after a Lower Limb Amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46(1):124–131. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.03.024.
98. Claessen H, Narres M, Haastert B, Arend W, Hoffmann F, Morbach S, Rümenapf G, Kvitkina T, Friedel H, Günster C, Schubert I, Ullrich W, Westerhoff B, Wilk A, Icks A. Lower-extremity amputations in people with and without diabetes in Germany, 2008–2012 – an analysis of more than 30 million inhabitants. *Clin Epidemiol* 2018;10:475–488. doi: 10.2147/CLEP.S146484.
99. Narres M, Kvitkina T, Claessen H, Droste S, Schuster B, Morbach S, Rümenapf G, Van Acker K, Icks A. Incidence of lower extremity amputation in the diabetic compared with the non-diabetic population: A systematic review. *PLoS One* 2017;12(8):e0182081. doi: 10.1371/journal.pone.0182081.
100. International Diabetes Federation and The Fred Hollows Foundation. Diabetes eye health: A guide for health care professionals. Brüssel: International Diabetes Federation, 2015. Verfügbar: <https://www.idf.org/eyecare>. ISBN: 978-2-930229-82-9.
101. Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetes und Auge – Augenärztliche Aspekte. *Diabetologie* 2014;10(1):69–82. doi: 10.1007/s11428-013-1180-6.
102. Hammes H-P, Lemmen KD, Bertram B. DDG-Praxisempfehlung: Diabetische Retinopathie und Makulopathie. *Diabetologie* 2019;14(Suppl2):S240–S242. doi: 10.1055/a-0899-0033.
103. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen S-J, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BEK, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35(3):556–564. doi: 10.2337/dc11-1909.
104. Bertram B, Lemmen K-D, Agostini H, Ziemssen F, Hammes H-P, Landgraf R. Netzhautkomplikationen bei Diabetes. *Diabetologie* 2016;12(7):509–521. doi: 10.1007/s11428-016-0140-3.

105. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung, 2. Auflage, Version 2. 2015. Verfügbar: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-001b.html>. doi: 10.6101/AZQ/000318. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
106. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Leitlinien-Report, 2. Auflage. Version 2. 2015. Verfügbar: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-001b.html>. doi: 10.6101/AZQ/000263. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
107. Claessen H, Kvitkina T, Narres M, Trautner C, Zöllner I, Bertram B, Icks A. Markedly Decreasing Incidence of Blindness in People With and Without Diabetes in Southern Germany. *Diabetes Care* 2018;41(3):478–484. doi: 10.2337/dc17-2031.
108. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: Meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2011;34(5):1238–1244. doi: 10.2337/dc11-0079.
109. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17(1):83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6.
110. The Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CDA, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375(9733):2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
111. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2013;34(31):2436–2443. doi: 10.1093/eurheartj/eh149.
112. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1. 2019. Verfügbar: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-004.html>. doi: 10.6101/AZQ/000419. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
113. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE. Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects: The DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27(8):1954–1961. doi: 10.2337/diacare.27.8.1954.

114. Davis TME, Fortun P, Mulder J, Davis WA, Bruce DG. Silent myocardial infarction and its prognosis in a community-based cohort of Type 2 diabetic patients: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2004;47(3):395–399. doi: 10.1007/s00125-004-1344-4.
115. Burgess DC, Hunt D, LiPing L, Zannino D, Williamson E, Davis TME, Laakso M, Kesäniemi YA, Zhang J, Sy RW, Lehto S, Mann S, Keech AC. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J* 2010;31:92–99. doi: 10.1093/eurheartj/ehp377.
116. MacDonald MR, Petrie MC, Home PD, Komajda M, Jones NP, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ, Curtis PS, McMurray JJV. Incidence and Prevalence of Unrecognized Myocardial Infarction in People With Diabetes: A substudy of the Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes (RECORD) study. *Diabetes Care* 2011;34(6):1394–1396. doi: 10.2337/dc10-2398.
117. Icks A, Dickhaus T, Hörmann A, Heier M, Giani G, Kuch B, Meisinger C. Differences in trends in estimated incidence of myocardial infarction in non-diabetic and diabetic people: Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases (MONICA)/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) registry. *Diabetologia* 2009;52(9):1836–1841. doi: 10.1007/s00125-009-1434-4.
118. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol* 1988;41(2):105–114. doi: 10.1016/0895-4356(88)90084-4.
119. Sierra C, Coca A, Schiffrin EL. Vascular Mechanisms in the Pathogenesis of Stroke. *Curr Hypertens Rep* 2011;13(3):200–207. doi: 10.1007/s11906-011-0195-x.
120. Wall HK, Beagan BM, O'Neill J, Foell KM, Boddie-Willis CL. Addressing Stroke Signs and Symptoms Through Public Education: The Stroke Heroes Act FAST Campaign. *Prev Chronic Dis* 2008;5(2):A49.
121. Icks A, Chernyak N, Bestehorn K, Brüggengjürgen B, Bruns J, Damm O, Dintsios C-M, Dreinhöfer K, Gandjour A, Gerber A, Greiner W, Hermanek P, Hessel F, Heymann R, Huppertz E, Jacke C, Kächele H, Kilian R, Klingenberg D, Kolominsky-Rabas P, Krämer H, Krauth C, Lungen M, Neumann T, Porzsolt F, Prenzler A, Pueschner F, Riedel R, Rüther A, Salize H, Scharnetzky E, Schwerd W, Selbmann H-K, Siebert H, Stengel D, Stock S, Völler H, Wasem J, Schrappe M. Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation in der Versorgungsforschung. *Gesundheitswesen* 2010;72:917–933. doi: 10.1055/s-0030-1262859.
122. Linnenkamp U, Andrich S, Icks A. Gesundheitsökonomische Aspekte des Diabetes mellitus. In: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe; Hrsg. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019: Die Bestandsaufnahme. Mainz, Verlag Kirchheim + Co GmbH, 2019:21–29. ISSN: 1614-824X.

123. Köster I, Schubert I, Huppertz E. Fortschreibung der KoDiM-Studie: Kosten des Diabetes mellitus 2000–2009. *Dtsch Med Wochenschr* 2012;137(19):1013–1016. doi: 10.1055/s-0032-1304891.
124. Jacobs E, Hoyer A, Brinks R, Icks A, Kuß O, Rathmann W. Healthcare costs of Type 2 diabetes in Germany. *Diabet Med* 2017;34(6):855–861. doi: 10.1111/dme.13336.
125. Ulrich S, Holle R, Wacker M, Stark R, Icks A, Thorand B, Peters A, Laxy M. Cost burden of type 2 diabetes in Germany: results from the population-based KORA studies. *BMJ Open* 2016;6(11):e012527. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012527.
126. Hex N, Bartlett C, Wright D, Taylor M, Varley D. Estimating the current and future costs of Type 1 and Type 2 diabetes in the UK, including direct health costs and indirect societal and productivity costs. *Diabet Med* 2012;29(7):855–862. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03698.x.
127. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312(7023):71–72. doi: 10.1136/bmj.312.7023.71.
128. Dawes M, Summerskill W, Glasziou P, Cartabellotta A, Martin J, Hopayian K, Porzolt F, Burls A, Osborne J. Sicily statement on evidence-based practice. *BMC Med Educ* 2005;5:1. doi: 10.1186/1472-6920-5-1.
129. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet* 2017;390:415–423. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31592-6.
130. Straus SE, Glasziou P, Richardson WS, Haynes RB. Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EbM. 5th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney: Elsevier; 2019. ISBN: 978-0-7020-6296-4.
131. Timmermans S, Mauck A. The Promises And Pitfalls Of Evidence-Based Medicine. *Health Aff* 2005;24:18–28. doi: 10.1377/hlthaff.24.1.18.
132. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna S, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J* 2010. Available online July 5, 2010. doi: 10.1503/cmaj.090449.
133. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). *äzq Schriftenreihe, Band 33: Handbuch Patientenbeteiligung – Beteiligung am Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien®*. Neukirchen: Verlag Make a Book; 2008. ISBN: 9783940218094.
134. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). The National Institute for Health and Care Excellence: Patient and Public Involvement Policy. 2013. Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/media/default/About/NICE-Communities/Public-involvement/Patient-and-public-involvement-policy/Patient-and-public-involvement-policy-November-2013.pdf>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.

135. Möhler R, Suhr R, Meyer G. Methoden des Einbezugs von Patientenvertretern bei der Entwicklung von Leitlinien – eine systematische Übersicht. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2014;108(10):569–575. doi: 10.1016/j.zefq.2014.10.010.
136. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); Office des Leitlinienprogramms Onkologie (OL); AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi). Erstellung von Patientenleitlinien zu S3-Leitlinien/NVL im Rahmen der Leitlinienprogramme. Methodenreport. 2. Auflage, Version 1. 2019. doi: 10.6101/AZQ/000445. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
137. Matzat J. Selbsthilfe trifft Wissenschaft – Zur Patientenbeteiligung an der Entwicklung von Leitlinien. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2013;107:314–319. doi: 10.1016/j.zefq.2013.05.006.
138. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527–530. doi: 10.1136/bmj.318.7182.527.
139. Straus SE, McAlister FA. Evidence-based medicine: a commentary on common criticisms. *CMAJ* 2000;163(7):837–841.
140. Muche-Borowski C, Kopp I. Medizinische und rechtliche Verbindlichkeit von Leitlinien. *Z Herz- Thorax- und Gefäßchir* 2015;29:116–120. doi: 10.1007/s00398-015-1142-y.
141. Frahm W, Jansen C, Katzenmeier C, Kienzle H-F, Kingreen T, Lungstras AB, Saeger H-D, Schmitz-Luhn B, Woopen C. Medizin und Standard – Verwerfungen und Perspektiven: Ergebnisse einer interdisziplinären Expertengruppe. *MedR* 2018;36:447–457. doi: 10.1007/s00350-018-4957-1.
142. Nölling T. Es bleibt dabei: Leitlinien sind nicht rechtlich verbindlich. *GMS Mitt AWMF* 2014;11:Doc6. Verfügbar: <https://www.egms.de/en/journals/awmf/2014-11/awmf000295.shtml>. doi: 10.3205/awmf000295, URN: urn:nbn:de:0183-awmf0002957. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
143. Nothacker M, Muche-Borowski C, Kopp IB. 20 Jahre ärztliche Leitlinien in Deutschland - was haben sie bewirkt? *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2014;108:550–559. doi: 10.1016/j.zefq.2014.10.012.
144. Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Sondergutachten 1995: Gesundheitsversorgung und Krankenversicherung 2000. Mehr Ergebnisorientierung, mehr Qualität und mehr Wirtschaftlichkeit. Baden-Baden, 1995. ISBN: 2-7890-3945-4.
145. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Die AWMF. Im Internet: <https://www.awmf.org/die-awmf.html>; Stand: 31.12.2019. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
146. Hügler S. Die AWMF: Mehr als nur Koordination von Leitlinien. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138(39):1926–1927. doi: 10.1055/s-0032-1330218.

147. Ollenschläger G, Kopp I, Lelgemann M, Säger S, Klakow-Franck R, Gibis B, Gramsch E, Jonitz G. Das Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK , AWMF und KBV: Ziele, Inhalte und Patientenbeteiligung. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2007;50:368–376. doi: 10.1007/s00103-007-0163-4.
148. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). NVL - Nationale VersorgungsLeitlinien. Im Internet: <https://www.leitlinien.de/nvl/>. Zugriffsdatum: 31.12.2019.
149. Weinbrenner S, Ollenschläger G. Leitlinien – Grundlage neuer, zukunftsweisender Versorgungsformen. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2008;51:558–564. doi: 10.1007/s00103-008-0528-3.
150. Hill J, Bullock I, Alderson P. A summary of the methods that the National Clinical Guideline Centre uses to produce clinical guidelines for the National Institute for Health and Clinical Excellence. Ann Intern Med 2011;154(11):752–757. doi: 10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00007.
151. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Business Plan: objectives and performance measures 2019/20. 2019. Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/Who-we-are/Corporate-publications/Corporate-and-business-plans/business-plan-19-20.pdf>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
152. Morriss R. Mandatory implementation of NICE Guidelines for the care of bipolar disorder and other conditions in England and Wales. BMC Med 2015;13:246. doi: 10.1186/s12916-015-0464-7.
153. National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE). How we develop NICE guidelines. Im Internet: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/how-we-develop-nice-guidelines>. Zugriffsdatum: 31.12.2019.
154. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Im Internet: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1608277777817&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>. Stand: 08.01.2020. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
155. GKV-Spitzenverband. Anzahl der Krankenkassen im Zeitablauf – Konzentrationsprozess durch Fusionen (Angaben zum Stichtag 1.1.). Im Internet: https://www.gkv-spitzenverband.de/presse/zahlen_und_grafiken/zahlen_und_grafiken.jsp. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
156. Presse- und Informationsamt der Bundesregierung. Sozialversicherung – Neue Rechengrößen beschlossen (10.10.2018). Im Internet: <https://www.bundesregierung.de/breg-de/aktuelles/neue-beitragsbemessungsgrenzen-1535600>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.

157. Mossialos E, Djordjevic A, Osborn R, Sarnak D; Hrsg. International Profiles of Health Care Systems, The Commonwealth Fund, May 2017. Verfügbar: <https://www.commonwealthfund.org/publications/fund-reports/2017/may/international-profiles-health-care-systems>.
158. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies. Germany: Country Health Profile 2019. In der Serie: State of Health in the EU. Paris: OECD Publishing; 2019. doi: 10.1787/36e21650-en.
159. Office for National Statistics. Statistical bulletin: Population estimates for the UK, England and Wales, Scotland and Northern Ireland: mid-2018 – National and subnational mid-year population estimates for the UK and its constituent countries by administrative area, age, sex and components of population change. 2019. Verfügbar: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/populationandmigration/populationestimates/bulletins/annualmidyearpopulationestimates/mid2018>.
160. OECD. United Kingdom: Country Health Profile 2019. In der Serie: State of Health in the EU. Paris: OECD Publishing; 2019. doi: 10.1787/744df2e3-en.
161. Checkland K, Dam R, Hammond J, Coleman A, Segar J, Mays N, Allen P. Being Autonomous and Having Space in which to Act: Commissioning in the „New NHS“ in England. *Jnl Soc Pol* 2018;47(2):377–395. doi: 10.1017/S0047279417000587.
162. Lyon RM, Cobbe SM, Bradley JM, Grubb NR. Surviving out of hospital cardiac arrest at home: a postcode lottery? *Emerg Med J* 2004;21(5):619–624. doi: 10.1136/emj.2003.010363.
163. Bungay H. Cancer and Health Policy: The Postcode Lottery of Care. *Soc Policy Adm* 2005;39(1):35–48. ISSN: 0144-5596.
164. Graley CEM, May KF, McCoy DC. Postcode Lotteries in Public Health – The NHS Health Checks Programme in North West London. *BMC Public Health* 2011;11:738. doi: 10.1186/1471-2458-11-738.
165. Lacobucci G. Patients with type 1 diabetes are missing out on flash glucose devices, finds BMJ investigation. *BMJ* 2018;363:k4675. doi: 10.1136/bmj.k4675.
166. Busse R, Riesberg A. Health Care Systems in Transition: Germany. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2004.
167. Nolte E, Knai C, McKee M. Managing chronic conditions. Experience in eight countries. 2008. ISBN: 978 92 890 4294 9. Verfügbar: <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/managing-chronic-conditions.-experience-in-eight-countries-2008>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
168. NHS England. Five Year Forward View. 2014. Verfügbar: <https://www.england.nhs.uk/publication/nhs-five-year-forward-view/>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.

169. Nolte E, Knai CC, Saltman RB. Assessing chronic disease management in European health systems: concepts and approaches. Kopenhagen: European Observatory on Health Systems and Policies; 2014.
Verfügbar: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/270729/Assessing-chronic-disease-management-in-European-health-systems.pdf.
ISBN: 978 92 890 5030 2. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
170. Nolte E, Knai C. Assessing chronic disease management in European health systems: Country reports. Kopenhagen: European Observatory on Health Systems and Policies; 2015.
Verfügbar: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/277939/Assessing-chronic-disease-management.pdf. ISBN: 978-92-890-5032-6.
Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
171. Hagen B. Aus den Daten der Disease-Management-Programme ableitbare Erkenntnisse. Diabetologe 2019;15:104–113. doi: 10.1007/s11428-019-0455-y.
172. Graf C. Disease Management Programme und Integrierte Versorgung. GuS 2006;60(5/6):42–52. doi: 10.2307/26766648.
173. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 823. Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. 29.01.2020. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/V18-01_Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Diabetes-mellitus-Typ-2_DA-Berichtsplan_V1-0.pdf. ISSN: 1864-2500. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
174. Bundesamt für Soziale Sicherung. Disease Management Programme: Zulassung der strukturierten Behandlungsprogramme (Disease Management Programme - DMP) durch das Bundesamt für Soziale Sicherung.
Im Internet: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/disease-management-programme/dmp-grundlegende-informationen/>.
Zugriffsdatum: 31.12.2019.
175. Busse R, Blümel M, Spranger A. Das deutsche Gesundheitssystem – Akteure, Daten, Analysen. 2. Auflage. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2017. ISBN: 978-3-95466-244-9.
176. Department of Health. Best practice for commissioning diabetes services: An integrated care framework. 2013. Verfügbar: <https://diabetes-resources-production.s3-eu-west-1.amazonaws.com/diabetes-storage/migration/pdf/best-practice-commissioning-diabetes-services-integrated-care-framework-0313.pdf>.
Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
177. House of Commons, Health and Social Care Committee. Integrated care: organisations, partnerships and systems – Seventh Report of Session 2017-19. 11.06.2018. Verfügbar: <https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmhealth/650/650.pdf>.
Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
178. NHS England. The NHS Long Term Plan. 2019.
Verfügbar: <https://www.longtermplan.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/08/nhs-long-term-plan-version-1.2.pdf>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.

179. Department of Health. National Service Framework for Diabetes: Standards. 14.12.2001.
Verfügbar: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/198836/National_Service_Framework_for_Diabetes.pdf.
Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
180. Department of Health. National Service Framework for Diabetes: Delivery Strategy. 2002.
Verfügbar: <https://www.yearofcare.co.uk/sites/default/files/images/national%20service%20-%20delivery%20strategy.pdf> Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
181. Roland M, Guthrie B. Quality and Outcomes Framework: What have we learnt? BMJ 2016;354:i4060. doi: 10.1136/bmj.i4060.
182. Primary Care Strategy and NHS Contracts Group. 2019/20 General Medical Services (GMS) contract Quality and Outcomes Framework (QOF). Guidance for GMS contract 2019/20 in England. 2019. Verfügbar: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/05/gms-contract-qof-guidance-april-2019.pdf>.
Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
183. NHS Digital. Quality and Outcomes Framework, Achievement, prevalence and exceptions data 2018-19 [PAS] – Official statistics. 24.10.2019. Verfügbar: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/quality-and-outcomes-framework-achievement-prevalence-and-exceptions-data/2018-19-pas>.
Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
184. Widrig D. Health Technology Assessment. Heidelberg: Springer-Verlag; 2015. ISBN: 978-3-662-46431-1. doi: 10.1007/978-3-662-46432-8.
185. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008). 2008.
Verfügbar: <https://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
186. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Leitlinien-Report, 1. Auflage. Version 3. 2014, zuletzt verändert: Februar 2015.
Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001g_m_S3_Typ-2-Diabetes_Therapie_2015-02-abgelaufen.pdf. doi: 20.6101/AZQ/000226.
Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
187. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. Clinical Guideline Update (NG28). 2015, zuletzt geändert: August 2019.
Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/evidence/full-guideline-pdf-78671532569>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.

188. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Leitlinien-Report, 1. Auflage. Version 2. 2011, zuletzt geändert: Februar 2015. Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001d_m_S3_dm-Nierenerkrankungen-2015-02-abgelaufen.pdf. doi: 10.6101/AZQ/000172. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
189. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Leitlinienreport, 1. Auflage. Version 3. 2012. Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001e_m_S3_Diabetes_Neuropathie_2016-08-abgelaufen.pdf. doi: 10.6101/AZQ/000316. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
190. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes Präventions- und Behandlungsstrategien von Fußkomplikationen – Leitlinien-Report. Version 1. 2006, zuletzt geändert: April 2008. Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001cm_S3_Typ-2-Diabetes_Fusskomplikationen_Leitlinienreport_01.pdf. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
191. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetic foot problems: Prevention and management. NICE Clinical Guideline (NG19). 2015, zuletzt geändert: Oktober 2019. Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng19/evidence/full-guideline--august-2015-pdf-15672915543>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
192. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung, 1. Auflage. Version 6. 2010, zuletzt geändert: September 2015. Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001dl_S3_Nierenerkrankungen_bei_Diabetes_Erwachsene_2015-09-abgelaufen.pdf. doi: 10.6101/AZQ/000248. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
193. Baker M, Gillis T. Q&A: Guide to NICE. Diabetes Prim Care 2016;18:267–270.
194. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline (NG28). Who is it for? Im Internet: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Zugriffsdatum: 31.12.2019.
195. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetic foot problems: prevention and management. NICE guideline (NG19). Who is it for? Im Internet: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng19>. Zugriffsdatum: 31.12.2019.
196. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001;323:334–336. doi: 10.1136/bmj.323.7308.334.

197. Glickman LB, Geigle PR, Paleg G. A systematic review of supported standing programs. *J Pediatr Rehabil Med* 2010;3(3):197–213. doi: 10.3233/PRM-2010-0129.
198. Thornton J, Alderson P, Tan T, Turner C, Latchem S, Shaw E, Ruiz F, Reken S, Muggleston MA, Hill J, Neilson J, Westby M, Francis K, Whittington C, Siddiqui F, Sharma T, Kelly V, Ayiku L, Chamberlain K. Introducing GRADE across the NICE clinical guideline program. *J Clin Epidemiol* 2013;66(2):124–131. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.12.007.
199. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Angemeldetes Leitlinienvorhaben: Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes.
Im Internet: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/1/nvl-001.html>.
Zugriffsdatum: 31.12.2019.
200. Selbmann HK, Kopp I. Implementierung von Leitlinien in den Versorgungsalltag. *Die Psychiatrie* 2005;2:33–38.
201. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: The QALY and utilities. *Br Med Bull* 2010;96:5–21. doi: 10.1093/bmb/Idq033.
202. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). äzq Schriftenreihe Band 36: Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF: Qualitätsindikatoren – Manual für Autoren. Neukirchen: Verlag Make a Book; 2009. ISBN: 978-3940218-551.
203. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Health and Social Care Directorate. Quality standards. Process guide. 2016.
Verfügbar: <https://www.nice.org.uk>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
204. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetes in adults. Quality standard (QS6). 2011.
Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs6/resources/diabetes-in-adults-pdf-58299425989>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
205. Lo B, Field MJ. Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice. Washington, DC: The National Academies Press (US); 2009. doi: 10.17226/12598.
206. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Appendix A: Guideline Development Groups & Declarations of Interest. NICE Guideline (NG28). 2015.
Im Internet: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/evidence/appendix-a-guideline-development-groups-declarations-of-interest-pdf-78671532568>.
Zugriffsdatum: 31.12.2019.
207. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Appendix A: Diabetic foot problems - Guideline development group membership and declarations of interest. NICE guideline (NG19). 2015.
Im Internet: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng19/evidence/appendix-a-guideline-development-group-membership-and-declarations-of-interest-pdf-435358766>.
Zugriffsdatum: 31.12.2019.

208. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes: prevention in people at high risk. Public health guideline (PH38). 2012, zuletzt geändert: September 2017. Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph38/resources/type-2-diabetes-prevention-in-people-at-high-risk-pdf-1996304192197>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
209. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes – Strukturierte Schulungsprogramme – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2012. Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001fl_S3_nvl_Diabetes_Schulung_2016-07-abgelaufen.pdf. doi: 10.6101/AZQ/000295. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
210. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Physical activity: brief advice for adults in primary care. Public health guideline (PH44). 2013. Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph44/resources/physical-activity-brief-advice-for-adults-in-primary-care-pdf-1996357939909>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
211. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie “Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums” (AWMF-Register Nr. 076-006). 2015. Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-006l_S3_Tabak_2015-02-abgelaufen.pdf. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
212. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Smoking: harm reduction. Public health guideline (PH45). 2013. Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph45/resources/smoking-harm-reduction-pdf-1996359619525>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
213. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Smoking: acute, maternity and mental health services. Public health guideline (PH48). 2013. Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph48/resources/smoking-acute-maternity-and-mental-health-services-pdf-1996364658373>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
214. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stop smoking interventions and services. NICE guideline (NG92). 2018. Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng92/resources/stop-smoking-interventions-and-services-pdf-1837751801029>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
215. Song F, Elwell-Sutton T, Naughton F. Impact of the NHS Stop Smoking Services on smoking prevalence in England: A simulation modelling evaluation. *Tob Control* 2019;0:1–7. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054586.
216. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. 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(2):103–117. doi: 10.1016/0168-8227(95)01064-k.

217. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
218. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poultier N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
219. Sowers JR. Diabetes Mellitus and Vascular Disease. Hypertension 2013;61(5):943–947. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00612.
220. De Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, Rossing P, Zoungas S, Bakris G. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40(9):1273–1284. doi: 10.2337/dci17-0026.
221. Katayama S, Hatano M, Issiki M. Clinical features and therapeutic perspectives on hypertension in diabetics. *Hypertens Res* 2018;41(4):213–229. doi: 10.1038/s41440-017-0001-5.
222. Dederer J, Bewarder Y, Mahfoud F, Böhm M. Blutdruckziele bei Patienten mit Diabetes mellitus: Was sind optimale Werte? *Herz* 2019;44(3):231–237. doi: 10.1007/s00059-019-4796-5.
223. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703–713.
224. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guideline (NG136). 2019. Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/evidence/full-guideline-pdf-6898565198>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
225. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical guideline [CG181]. 2014, zuletzt geändert: September 2016. Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-pdf-243786637>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
226. Schatz H. Diabetologie kompakt: Grundlagen und Praxis. 4., erweiterte und aktualisierte Auflage. Stuttgart, Deutschland: Thieme Verlag; 2006. ISBN: 978-3131377241.
227. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes* 2015;6(2):296–303. doi: 10.4239/wjd.v6.i2.296.

228. Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(11):3160–3167. doi: 10.2337/diacare.26.11.3160.
229. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization Criteria for Hyperglycemia in the Diagnosis and Prediction of Diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(8):1108–1112. doi: 10.2337/diacare.23.8.1108.
230. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KGMM. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002;19(9):708–723. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00835.x.
231. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1327–1334. doi: 10.2337/dc09.9033.
232. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl2):S62–S69. doi: 10.2337/dc10-S062.
233. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl1):S13–S28. doi: 10.2337/dc19-S002.
234. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(Suppl3):S12–S23.
235. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease in adults: assessment and management. Clinical Guideline (CG182). 2014, zuletzt geändert: Januar 2015.
Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/evidence/full-guideline-pdf-191905165>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
236. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41. doi: 10.1159/000180580.
237. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2006;145(4):247–254. doi: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004.
238. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009;150(4):604–612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
239. Hasslacher C, Kempe P, Ritz E, Wolf G. DDG Praxis-Leitlinie: Diabetische Nephropathie. *Diabetologie* 2007;2(Suppl2):S159–S162. doi: 10.1055/s-2007-960645.

240. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):1–150.
241. Werth S, Lehnert H, Steinhoff J. Diabetische Nephropathie – Aktuelle Diagnostik und Therapie. *Internist* 2015;56:513–519. doi: 10.1007/s00108-014-3629-0.
242. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease: managing anaemia. NICE guideline (NG8). 2015. Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng8/evidence/full-guideline-pdf-70545136>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
243. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Renal replacement therapy and conservative management. NICE guideline (NG107). 2018. Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng107/resources/renal-replacement-therapy-and-conservative-management-pdf-66141542991301>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
244. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Clinical Guideline (CG173). 2013. Verfügbar: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/evidence/full-guideline-pdf-4840898221>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
245. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, Treede R-D. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011;152(10):2204–2205. doi: 10.1016/j.pain.2011.06.017.
246. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, Morbach S, Möllenberg J, Game FL, Jeffcoate WJ. Use of the SINBAD Classification System and Score in Comparing Outcome of Foot Ulcer Managment on Three Continents. *Diabetes Care* 2008;31(5):964–967. doi: 10.2337/dc07-2367.
247. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system: The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998;21(5):855–859. doi: 10.2337/diacare.21.5.855.
248. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS. Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):885–910. doi: 10.1086/424846.
249. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß in der DDG. Verfahrensbeschreibung: Anerkennung als „Fußbehandlungseinrichtung DDG“ (Version 03/2017). 2017. Verfügbar: <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/behandlung/zertifizierung/fussbehandlungseinrichtungen>.
250. Lobmann R, Rümenapf G, Lawall H, Kersken J. Interdisziplinär versorgen – Der Diabetische Fuß als Beispiel für sektorenübergreifende Versorgung. *Diabetologe* 2017;13:8–13. doi: 10.1007/s11428-016-0173-7.
251. Hochlenert D, Engels G, Rümenapf G, Morbach S. Diabetisches Fußsyndrom. *Diabetologe* 2015;11:151–163. doi: 10.1007/s11428-014-1328-z.

252. Scanlon PH. The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003–2016. *Acta Diabetol* 2017;54(6):515–525. doi: 10.1007/s00592-017-0974-1.
253. Public Health England with NHS England Public Health Commissioning. NHS public health functions agreement 2018-2019: Service specification no.22, NHS Diabetic Eye Screening Programme. 2019. Verfügbar: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/04/Service-Specification-No.22-NHS_Diabetic_eye_screening.pdf. Zugriffsdatum: 31.12.2019.
254. National Health Service. Diabetic Eye Screening Feature Based Grading Forms. Version 1.4, 1 November 2012. Guidance on standard feature based grading forms to be used in the NHS Diabetic Eye Screening Programme. Verfügbar: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/402295/Feature_Based_Grading_Forms_V1_4_1Nov12_SSG.pdf. Zugriffsdatum: 31.12.2019.
255. Grol R, Cluzeau FA, Burgers JS. Clinical practice guidelines: towards better quality guidelines and increased international collaboration. *Br J Cancer* 2003;89(Suppl1):S4–S8. doi: 10.1038/sj.bjc.6601077.
256. Turner T, Misso M, Harris C, Green S. Development of evidence-based clinical practice guidelines (CPGs): Comparing approaches. *Implement Sci* 2008;3:45. doi: 10.1186/1748-5908-3-45.
257. Institute of Medicine (US) Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Field MJ, Lohr KN; Hrsg. Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. Washington, DC: National Academies Press (US); 1990. doi: 10.17226/1626.
258. World Health Organization (WHO). Decision-making for guideline development at WHO. In: WHO handbook for guideline development – 2nd ed. Genf, World Health Organization; 2014. Verfügbar: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>. ISBN: 978-92-4-154896-0.
259. Vernooij RWM, Sanabria AJ, Solà I, Alonso-Coello P, Martínez García L. Guidance for updating clinical practice guidelines: a systematic review of methodological handbooks. *Implement Sci* 2014;9:3. doi: 10.1186/1748-5908-9-3.
260. Alonso-Coello P, Martínez García L, Carrasco JM, Solà I, Qureshi S, Burgers JS. The updating of clinical practice guidelines: Insights from an international survey. *Implement Sci* 2011;6:107. doi: 10.1186/1748-5908-6-107.
261. Martínez García L, Sanabria AJ, García Álvarez E, Trujillo-Martín MM, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Kotzeva A, Rigau D, Louro-González A, Barajas-Nava L, Díaz Del Campo P, Estrada M-D, Solà I, Gracia J, Salcedo-Fernandez F, Lawson J, Haynes RB, Alonso-Coello P. The validity of recommendations from clinical guidelines: a survival analysis. *CMAJ* 2014;186(16):1211–1219. doi: 10.1503/cmaj.140547.

262. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, Morton SC, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality Clinical Practice Guidelines: How Quickly Do Guidelines Become Outdated? *JAMA* 2001;286(12):1461–1467. doi: 10.1001/jama.286.12.1461.
263. Akl EA, Meerpohl JJ, Elliott J, Kahale LA, Schünemann HJ. Living systematic reviews: 4. Living guidelines recommendations. *J Clin Epidemiol* 2017;91:47–53. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.08.009.
264. Marckmann G, Hrsg. Kostensensible Leitlinien: Evidenzbasierte Leistungssteuerung für eine effiziente und gerechte Gesundheitsversorgung. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2015. ISBN: 978-3-941468-43-6.
265. Drummond M. Clinical Guidelines: A NICE Way to Introduce Cost-Effectiveness Considerations? *Value Health* 2016;19(5):525–530. doi: 10.1016/j.jval.2016.04.020.
266. Jansen C. Der Medizinische Standard: Begriff und Bestimmung ärztlicher Behandlungsstandards an der Schnittstelle von Medizin, Haftungsrecht und Sozialrecht. Berlin: Springer-Verlag GmbH; 2019. ISBN: 978-2-662-59997-6.
267. Eccles MP, Grimshaw JM, Shekelle P, Schünemann HJ, Woolf S. Developing clinical practice guidelines: target audiences, identifying topics for guidelines, guideline group composition and functioning and conflicts of interest. *Implement Sci* 2012;7:60. doi: 10.1186/1748-5908-7-60.
268. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, Kersten S, Komulainen J, Kopp IB, Macbeth F, Phillips SM, Robbins C, van der Wees P, Qaseem A. Guidelines International Network: Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts in Guidelines. *Ann Intern Med* 2015;163(7):548–553. doi: 10.7326/M14-1885.
269. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Metformin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes: Umsetzung der Durchführungsbeschlüsse der EU (17.02.2017).
Im Internet: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/metformin.html.
270. Landgraf R, Kellerer M, Aberle J, Fach E-M, Gallwitz B, Hamann A, Joost H-G, Klein H, Müller-Wieland D, Nauck MA, Reuter H-M, Schreiber S, Siegel E. DDG-Praxisempfehlungen: Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie* 2019;15:146–167. doi: 10.1007/s11428-019-0459-7.
271. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, Hazzard WR, Ensink JW, Bierman EL, Porte D. Relationships Between Fasting Plasma Glucose Levels and Insulin Secretion During Intravenous Glucose Tolerance Tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42(2):222–229. doi: 10.1210/jcem-42-2-222.
272. Goelz S, Wiesner T. Insulintherapie des Typ-2-Diabetes – Goldstandard oder Auslaufmodell? *Diabetes aktuell* 2019;17(2):62–66. doi: 10.1055/a-0836-1818.

273. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):319–328. doi: 10.1056/NEJMoa1203858.
274. Hanefeld M, Fleischmann H, Liebl A, Siegmund T. Frühe oder kurzzeitige Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes: Stellenwert und Risiko-Nutzen-Bilanz im Rahmen individualisierter Therapiekonzepte. *Diabetol und Stoffwechsel* 2019;14(1):45–55. doi: 10.1055/a-0820-1665.
275. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, Vikman P, Prasad RB, Aly DM, Almgren P, Wessman Y, Shaat N, Spégel P, Mulder H, Lindholm E, Melander O, Hansson O, Malmqvist U, Lernmark Å, Lahti K, Forsén T, Tuomi T, Rosengren AH, Groop L. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(5):361–369. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
276. Hanefeld M, Fleischmann H, Siegmund T, Seufert J. Insulintherapie bei Diabetes mellitus Typ 2: patientenzentriert, rechtzeitig, nutzen-risiko-bilanziert; Standortbestimmung 2019 nach dem ADA/EASD-Konsensus 2018. *Diabetol und Stoffwechsel* 2020;15(1):65–75. doi: 10.1055/a-1076-0738.
277. Elliott L, Fidler C, Ditchfield A, Stissing T. Hypoglycemia Event Rates: A Comparison Between Real-World Data and Randomized Controlled Trial Populations in Insulin-Treated Diabetes. *Diabetes Ther* 2016;7(1):45–60. doi: 10.1007/s13300-016-0157-z.
278. Russel-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes – causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(6):799–812. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00686.x.
279. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, Landgraf R, Kleinbreil L. Resistance to Insulin Therapy Among Patients and Providers: Results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 2005;28(11):2673–2679. doi: 10.2337/diacare.28.11.2673.
280. Ellis K, Mulnier H, Forbes A. Perceptions of insulin use in type 2 diabetes in primary care: a thematic synthesis. *BMC Fam Pract* 2018;19(1):70. doi: 10.1186/s12875-018-0753-2.
281. Kellerer M. Orale Triple-Therapie – sinnvolle Strategie oder nur Verzögerungstaktik? *Pro. Diabetologie* 2017;13:412–415. doi: 10.1007/s11428-017-0255-1.
282. Herman ME, O’Keefe JH, Bell DSH, Schwartz SS. Insulin Therapy Increases Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;60(3):422–434. doi: 10.1016/j.pcad.2017.09.001.
283. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

284. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, Norhammar A, Birkeland KI, Jørgensen ME, Thuresson M, Arya N, Bodegård J, Hammar N, Fenici P. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017;136(3):249–259. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
285. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, Shaw W, Fabbrini E, Sun T, Li Q, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018;137(3):323–334. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038.
286. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, Cannon CP, Neal B, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Capuano G, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Sun T, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Rosenthal N, Brenner BM, Perkovic V. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups – Results From the Randomized CREDENCE Trial. *Circulation* 2019;140(9):739–750. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007.
287. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
288. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
289. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, Tornøe K, Zinman B, Buse JB. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(9):839–848. doi: 10.1056/NEJMoa1616011.
290. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, Pedersen KB, Saugstrup T, Meier JJ. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019;394:39–50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1.
291. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes, Metab Syndr Obes* 2017;10:123–139. doi: 10.2147/DMSO.S130834.
292. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(2):216–227. doi: 10.1111/dom.12804.

293. Singh S, Wright EE, Kwan AYM, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, Waser NA, Yu MB, Juneja R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(2):228–238. doi: 10.1111/dom.12805.
294. Khunti K, Godec TR, Medina J, Garcia-Alvarez L, Hiller J, Gomes MB, Cid-Ruzafa J, Charbonnel B, Fenici P, Hammar N, Hashigami K, Kosiborod M, Nicolucci A, Shestakova MV, Ji L, Pocock S. Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: Retrospective data for 10 256 individuals from the United Kingdom and Germany. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(2):389–399. doi: 10.1111/dom.13083.
295. Pfetsch V, Sanin V, Koenig W. Lipidsenkende Therapie in Europa und den USA: Treat to Target oder Fire and Forget? *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141:857–862. doi: 10.1055/s-0042-106626.
296. Ray KK, Kastelein JJP, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw K-T, Ballantyne CM, Catapano AL, Reiner Ž, Lüscher TF. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J* 2014;35(15):960–968. doi: 10.1093/eurheartj/ehu107.
297. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Watson K, Wilson PWF, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen W-K, Smith SC, Tomaselli GF. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(Suppl2):S1–S45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
298. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
299. Sinning D, Landmesser U. Is There a Need to Revise Goals in the Management of Dyslipidemias? *Curr Cardiol Rep* 2019;21(6):51. doi: 10.1007/s11886-019-1128-6.
300. Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(4):385–392. doi: 10.1002/pds.1297.
301. Knopp RH. Drug Treatment of Lipid Disorders. *N Engl J Med* 1999;341(7):498–511. doi: 10.1056/NEJM199908123410707.

302. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
303. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJP. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1489–1499. doi: 10.1056/NEJMoa1501031.
304. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1500–1509. doi: 10.1056/NEJMoa1500858.
305. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
306. Parkhofer KG, Birkenfeld AL, Krone W, Lehrke M, Marx N, Merkel M, Schütt KS, Zirlik A, Müller-Wieland D. DDG-Praxisempfehlung: Positionspapier zur Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus – Eine gemeinsame Stellungnahme der Kommission Fettstoffwechsel sowie der AG Herz und Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Sektion Diabetologie und Stoffwechsel der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der AG Herz und Diabetes der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der gemeinsamen AG Herz – Hormone – Diabetes der DGK, DGE und DDG. *Diabetologie* 2019;14(Suppl2):S226–S231. doi: 10.1055/a-0898-9895.
307. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;73(24):e285–e350. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003.
308. Baigent C, Keech A, Kaerney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes J. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
309. Willecke F. Update kardiovaskuläre Risikofaktoren. *Kardiologie up2date* 2019;15(1):43–57. doi: 10.1055/a-0552-5344.

310. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, Heinemann L, Schleicher E. DDG-Praxisempfehlung: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2019;14(Suppl2):S111–S118. doi: 10.1055/a-0898-7266.
311. Yudkin JS, Montori VM. The epidemic of pre-diabetes: The medicine and the politics. *BMJ* 2014;349:g4485. doi: 10.1136/bmj.g4485.
312. Warren B, Pankow JS, Matsushita K, Punjabi NM, Daya NR, Grams M, Woodward M, Selvin E. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;5(1):34–42. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30321-7.
313. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glümer C, Carstensen B, Ramachandran A, Dong Y, Gao W. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004;47(8):1396–1402. doi: 10.1007/s00125-004-1468-6.
314. Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ, Kivimäki M, Tabák A, Jørgensen ME, Færch K. Risk of Cardiovascular Disease and Death in Individuals With Prediabetes Defined by Different Criteria: The Whitehall II Study. *Diabetes Care* 2018;41(4):899–906. doi: 10.2337/dc17-2530.
315. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28(12):1039–1057. doi: 10.2337/diab.28.12.1039.
316. Forouhi NG, Luan J, Hennings S, Wareham NJ. Incidence of Type 2 diabetes in England and its association with baseline impaired fasting glucose: The Ely study 1990–2000. *Diabet Med* 2007;24(2):200–207. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02068.x.
317. Cefalu WT. „Prediabetes“: Are There Problems With This Label? No, We Need Heightened Awareness of This Condition! *Diabetes Care* 2016;39(8):1472–1477. doi: 10.2337/dc16-1143.
318. Xu T, Liu W, Cai X, Ding J, Tang H, Huang Y, Hu Y. Risk of Coronary Heart Disease in Different Criterion of Impaired Fasting Glucose: a meta-analysis. *Medicine* 2015;94(40):e1740. doi: 10.1097/MD.0000000000001740.
319. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362(9):800–811. doi: 10.1056/NEJMoa0908359.
320. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes Report Card 2019. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Dept of Health and Human Services; 2020. Verfügbar: <https://www.cdc.gov/diabetes/library/reports/congress.html>.

321. Xu Y, Wang L, He J, Bi Y, Li M, Wang T, Wang L, Jiang Y, Dai M, Lu J, Xu M, Li Y, Hu N, Li J, Mi S, Chen C-S, Li G, Mu Y, Zhao J, Kong L, Chen J, Lai S, Wang W, Zhao W, Ning G. Prevalence and Control of Diabetes in Chinese Adults. *JAMA* 2013;310(9):948–958. doi: 10.1001/jama.2013.168118.
322. Dall TM, Yang W, Halder P, Pang B, Massoudi M, Wintfeld N, Semilla AP, Franz J, Hogan PF. The Economic Burden of Elevated Blood Glucose Levels in 2012: Diagnosed and Undiagnosed Diabetes, Gestational Diabetes Mellitus, and Prediabetes. *Diabetes Care* 2014;37(12):3172–3179. doi: 10.2337/dc14-1036.
323. World Health Organization (WHO), Internationale Diabetes Federation (IDF). Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia – Report of a WHO/IDF Consultation. Genf: World Health Organization; 2006. Verfügbar: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43588/9241594934_eng.pdf?sequence=1. ISBN: 92-4-159493-4.
324. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;163(6):437–451. doi: 10.7326/M15-0452.
325. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(11):866–875. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
326. Sheng Z, Cao J-Y, Pang Y-C, Xu H-C, Chen J-W, Yuan J-H, Wang R, Zhang C-S, Wang L-X, Dong J. Effects of Lifestyle Modification and Anti-Diabetic Medicine on Prediabetes Progress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol* 2019;10:455. doi: 10.3389/fendo.2019.00455.
327. Bischoff SC. Adipositas im Erwachsenenalter. *Aktuel Ernährungsmed* 2015;40:147–178. doi: 10.1055/s-0034-1387650.
328. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, Wilding JPH, Sjöström L. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000;160(9):1321–1326. doi: 10.1001/archinte.160.9.1321.
329. Montan PD, Sourlas A, Olivero J, Silverio D, Guzman E, Kosmas CE. Pharmacologic therapy of obesity: mechanisms of action and cardiometabolic effects. *Ann Transl Med* 2019;7(16):393. doi: 10.21037/atm.2019.07.27.
330. Sourij H, Edlinger R, Prischl F, Auinger M, Kautzky-Willer A, Säemann MD, Prager R, Clodi M, Schernthaner G, Mayer G, Oberbauer R, Rosenkranz AR. Diabetische Nierenerkrankung – Update 2016: Positionspapier der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128(Suppl2):S85–S96. doi: 10.1007/s00508-016-0992-y.
331. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, de Boer IH. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults with Diabetes, 1988–2014. *JAMA* 2016;316(6):602–610. doi: 10.1001/jama.2016.10924.

332. Lindner TH. Diabetische Nephropathie – Aktuelle Leitlinien und praktische Konsequenzen. *Diabetologe* 2013;9:611–612. doi: 10.1007/s11428-013-1071-x.
333. Levey AS, Inker LA. Assessment of Glomerular Filtration Rate in Health and Disease: A State of the Art Review. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(3):405–419. doi: 10.1002/cpt.729.
334. Herrmann EK, Bausewein C. Diversity in palliative care between the UK and Germany. *Eur J Palliat Care* 2008;15(1):30–33.
335. Chevalier P, Smulders M, Chavoshi S, Sostek M, LoCasale R. A description of clinical characteristics and treatment patterns observed within prescribed opioid users in Germany and the UK. *Pain Manag* 2014;4:267–276. doi: 10.2217/pmt.14.26.
336. Üçeyler N. Schmerzbehandlung bei diabetischer Polyneuropathie: Eine Standortbestimmung. *Diabetologe* 2019;15:647–652. doi: 10.1007/s11428-019-00530-9.
337. Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in Gastroparesis. *Gastroenterol Clin N Am* 2015;44:97–111. doi: 10.1016/j.gtc.2014.11.008.
338. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide – Changes aim mainly to reduce the risk of neurological side effects. 2013. Verfügbar: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metoclopramide-article-31-referral-european-medicines-agency-confirms-changes-use-metoclopramide_en.pdf.
339. Shakhatreh M, Jehangir A, Malik Z, Parkman HP. Metoclopramide for the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13(8):711–721. doi: 10.1080/17474124.2019.1645594.
340. European Medicines Agency. Einschränkungen für die Anwendung von Domperidon enthaltenden Arzneimitteln. 2014. Verfügbar: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/domperidone-article-31-referral-restrictions-use-domperidone-containing-medicines_de.pdf.
Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
341. Leelakanok N, Holcombe A, Schweizer ML. Domperidone and Risk of Ventricular Arrhythmia and Cardiac Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2016;36(2):97–107. doi: 10.1007/s40261-015-0360-0.
342. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rote-Hand-Brief zu Domperidon: Erinnerung an Maßnahmen zur Minimierung kardialer Risiken. 2019. Verfügbar: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-domperidon.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.

343. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Salonia A, Verze O, Parnham A, Serefoglu EC. EAU Guideline: Male Sexual Dysfunction. Arnheim: EAU Guidelines Office. Verfügbar: <https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/#6>. ISBN: 978-94-92671-04-2.
344. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McVary K, Munarriz R, Lee SW. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:524–540. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01627.x.
345. Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H, Giuliano F, Glina S, Hellstrom W, Martin-Morales A, Salonia A, Sharlip I. SOP Conservative (Medical and Mechanical) Treatment of Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2013;10:130–171. doi: 10.1111/jsm.12023.
346. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. 2019. Verfügbar: <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/IWGDF-Guidelines-2019.pdf>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
347. Monteiro-Soares M, Vaz-Carneiro A, Sampaio S, Dinis-Ribeiro M. Validation and comparison of currently available stratification systems for patients with diabetes by risk of foot ulcer development. *Eur J Endocrinol* 2012;167(3):401–407. doi: 10.1530/EJE-12-0279.
348. Monteiro-Soares M, Ribas R, Pereira da Silva C, Bral T, Mota A, Pinheiro Torres S, Morgado A, Couceiro R, Ribeiro R, Dias V, Moreira M, Mourão P, Oliveira MJ, Madureira M, Paixão-Dias V, Dinis-Ribeiro M. Diabetic foot ulcer development risk classifications' validation: A multicentre prospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;127:105–114. doi: 10.1016/j.diabres.2017.02.034.
349. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Russell D, Morbach S, Game F. Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(Suppl1):e3272. doi: 10.1002/dmrr.3272.
350. Game F. Classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32(Suppl1):186–194. doi: 10.1002/dmrr.2746.
351. Wagner FW. The Dysvascular foot: A system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981;2:64–122. doi: 10.1177/107110078100200202.
352. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, Wykoff CC, Gardner TW. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40(3):412–418. doi: 10.2337/dc16-2641.
353. Helbig H, Sutter F. Diabetische Retinopathie. In: Kellner U, Wachtlin J, Hrsg. *Retina – Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2008:195–206. ISBN: 978-3131438812.

354. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Letow J, Wolpers AC, Holz FG, Finger RP. Retinal Diseases in Europe – Prevalence, incidence and healthcare needs. 2017. Verfügbar: https://www.euretina.org/downloads/EURETINA_Retinal_Diseases.pdf. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
355. Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16–64 years), 1999–2000 with 2009–2010. *BMJ Open* 2014;4(2):e004015.
356. Public Health England, NHS England. NHS Screening Programmes in England. 1 April 2017 to 31 March 2018. 2019. Verfügbar: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/783537/NHS_Screening_Programmes_in_England_2017_to_2018_final.pdf. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
357. Statista. Number of ophthalmologists per 10,000 population in Europe in 2017. 2019. Im Internet: <https://www.statista.com/statistics/711061/number-of-ophthalmologists-in-european-union-eu/>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
358. Squirrell DM, Talbot JF. Screening for diabetic retinopathy. *J R Soc Med* 2003;96(6):273–276. doi: 10.1258/jrsm.96.6.273.
359. Murgatroyd H, Ellingford A, Cox A, Binnie M, Ellis JD, MacEwen CJ, Leese GP. Effect of mydriasis and different field strategies on digital image screening of diabetic eye disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88(7):920–924. doi: 10.1136/bjo.2003.026385.
360. Ziemssen F, Roeck D, Marahrens L, Agostini H. Bildgebung der diabetischen Retinopathie. *Diabetologie* 2018;14:557–567. doi: 10.1007/s11428-018-0410-3.
361. Krause J, Gulshan V, Rahimy E, Karth P, Widner K, Corrado GS, Peng L, Webster DR. Grader Variability and the Importance of Reference Standards for Evaluating Machine Learning Models for Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 2018;125(8):1264–1272. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.01.034.
362. Mitsch C, Fehre K, Prager S, Scholda C, Kriechbaum K, Wrba T, Schmidt-Erfurth U. Clinical Decision Support for the Classification of Diabetic Retinopathy: A Comparison of Manual and Automated Results. *Stud Health Technol Inform* 2016;223:17–24.
363. Olson J, Sharp P, Goatman K, Prescott G, Scotland G, Fleming A, Philip S, Santiago C, Borooah S, Broadbent D, Chong V, Dodson P, Harding S, Leese G, Styles C, Swa K, Wharton H. Improving the economic value of photographic screening for optical coherence tomography-detectable macular oedema: a prospective, multicentre, UK study. *Health Technol Assess* 2013;17(51):1–142. doi: 10.3310/hta17510.
364. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Disease-Management-Programm Diabetes mellitus Typ 2 - Qualitätszieelerreichung 2018. Im Internet: https://www.kbv.de/media/sp/DMP_Diabetes2_Ergebnisse_QS.pdf. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.

365. International Federation on Ageing (IFA), International Agency for the Prevention of Blindness (IAPB), International Diabetes Federation (IDF), Vision Academy, Bayer. The Diabetic Retinopathy Barometer Report Germany. Verfügbar: https://drbarometer.com/docs/default-source/dr-barometer-study-finding-documents/countries/germany/dr-barometer-germany-report.pdf?sfvrsn=dad2cc10_2. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
366. Gerendas BS, Waldstein SM, Schmidt-Erfurth U. Screening und Management retinaler Erkrankungen mittels digitaler Medizin. *Ophthalmologe* 2018;115:728–736. doi: 10.1007/s00347-018-0752-7.
367. Public Health England, NHS England, NHS Improvement Public Health Commissioning. NHS public health functions agreement 2019-20: Service specification no.22 – NHS Diabetic Eye Screening Programme. 2019. Verfügbar: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/04/Service-Specification-No.22-NHS_Diabetic_eye_screening.pdf. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
368. UK National Screening Committee. Extending diabetic eye screening intervals for people at low risk of developing sight threatening retinopathy: summary. 2016. Verfügbar: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:aiZw3ThjDx4J:hhttps://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php%3Fdoc%3D546+&cd=1&hl=de&ct=clnk&gl=de. Zugriffsdatum: 31.12.2019.
369. Leese GP, Stratton IM, Land M, Bachmann MO, Jones C, Scanlon P, Looker HC, Ferguson B. Progression of Diabetes Retinal Status Within Community Screening Programs and Potential implications for Screening Intervals. *Diabetes Care* 2015;38(3):488–494. doi: 10.2337/dc14-1778.
370. Echouffo-Tcheugui JB, Ali MK, Roglic G, Hayward RA, Narayan KM. Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review. *Diabet Med* 2013;30(11):1272–1292. doi: 10.1111/dme.12274.
371. Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, Todkill D, Tsertsivadze A, Connock M, Clarke A. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. *Br J Ophthalmol* 2016;100:105–114. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305938.
372. Ziemssen F, Marahrens L, Roeck D. Comment on Leese et al. Progression of Diabetes Retinal Status Within Community Screening Programs and Potential Implications for Screening Intervals. *Diabetes Care* 2015;38(12):e207–e208. doi: 10.2337/dc15-1356.
373. Sampson CJ, James M, Broadbent DM, Harding SP. Stratifying the NHS Diabetic Eye Screening Programme: into the unknown? *Diabet Med* 2016;33(12):1612–1614. doi: 10.1111/dme.13192.
374. Broadbent DM, Sampson CJ, Wang A, Howard L, Williams AE, Howlin SU, Appelbe D, Moitt T, Cheyne CP, Rahni MM, Kelly J, Collins J, García-Fiñana M, Stratton IM, James M, Harding SP. Individualised screening for diabetic retinopathy: the ISDR study – rationale, design and methodology for a randomised controlled trial comparing annual and individualised risk-based variable-interval screening. *BMJ Open* 2019;9(6):e025788. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025788.

375. Broadbent DM, Wang A, Cheyne CP, James M, Lathe JG, Stratton IM, Roberts J, Moitt T, Vora JP, Gabbay M, García-Fiñana M, Harding SP, and the ISDR Study Group. Safety, Efficacy and Cost Effectiveness of Individualised Screening for Diabetic Retinopathy: The ISDR Randomised Controlled Trial (15. Mai 2019). Verfügbar: <https://ssrn.com/abstract=3387523> oder <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3387513>.
376. Schneider M. Arbeitsteilung im Gesundheitswesen – eine ökonomische Perspektive. In: Zerth J, Schildmann J, Nass E, Hrsg. Versorgung gestalten – Interdisziplinäre Perspektiven für eine personenbezogene Gesundheitsversorgung. Stuttgart: Kohlhammer; 2019: 105–124. ISBN: 978-3-17-034056-5.
377. Weale A, Wolff J, Marmot M. The Future of Healthcare in Europe. 2011. Verfügbar: https://www.ucl.ac.uk/drupal/site_european-institute/sites/european-institute/files/healthcare-report.pdf.
378. Saß A-C, Lampert T, Prütz F, Seeling S, Starker A, Kroll LE, Rommel A, Ryl L, Ziese T. Welche Auswirkungen hat der demografische Wandel auf Gesundheit und Gesundheitsversorgung? In: Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Berlin: Robert Koch-Institut, 2015. Verfügbar: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsGiD/2015/09_gesundheit_in_deutschland.pdf?__blob=publicationFile. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
379. Thomson S, Foubister T, Mossialos E. Financing Health Care in the European Union – Challenges and policy responses. 2009. Verfügbar: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/98307/E92469.pdf?ua=1. ISBN: 978-92-890-4165-2. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
380. Borthwick AM, Short AJ, Nancarrow SA, Boyce R. Non-medical prescribing in Australasia and the UK: the case of podiatry. J Foot Ankle Res 2010;3(1):1. doi: 10.1186/1757-1146-3-1.
381. Public Health England. The role of allied health professionals in public health – examples of interventions delivered by allied health professionals that improve the publics' health. 2015. PHE publication gateway number: 2015521. Verfügbar: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/483038/Mapping_the_Evidence_of_impact_of_allied_health_professionals_on_public_health.pdf. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
382. NHS England. Allied Health Professions into Action – Using Allied Health Professionals to transform health, care and wellbeing. 2016/17 - 2020/21. 2017. Verfügbar: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/01/ahp-action-transform-hlth.pdf>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
383. Graham-Clarke E, Rushton A, Noblet T, Marriott J. Non-medical prescribing in the United Kingdom National Health Service: A systematic policy review. PLoS One 2019;14(7):e0214630. doi: 10.1371/journal.pone.0214630.

384. Isaac A, Gwilym SE, Reilly IN, Kilmartin TE, Ribbans WJ. Interprofessional relationships between orthopaedic and podiatric surgeons in the UK. *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90(8):663–670. doi: 10.1308/003588408X318183.
385. Maher A. Podiatry: an illustration of surgery provided by allied health professionals. *J Perioper Pract* 2013;23(10):218–221. doi: 10.1177/175045891302301002.
386. Van den Bussche H. Die Zukunftsprobleme der hausärztlichen Versorgung in Deutschland: Aktuelle Trends und notwendige Maßnahmen. *Bundesgesundheitsbl* 2019;62:1129–1137. doi: 10.1007/s00103-019-02997-9.
387. CDU, CSU, SPD. Gemeinsam für Deutschland. Mit Mut und Menschlichkeit. Koalitionsvertrag von CDU, CSU und SPD. 2005. Im Internet: https://www.cdu.de/system/tdf/media/dokumente/05_11_11_Koalitionsvertrag_Langfassung_navigierbar_0.pdf?file=1&type=field_collection_item&id=543. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
388. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Gutachten 2007 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Kooperation und Verantwortung – Voraussetzungen einer zielorientierten Gesundheitsversorgung. 2007. Im Internet: <http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/16/063/1606339.pdf>. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
389. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482).
390. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Festlegung ärztlicher Tätigkeiten zur Übertragung auf Berufsangehörige der Alten- und Krankenpflege zur selbstständigen Ausübung von Heilkunde im Rahmen von Modellvorhaben nach § 63 Abs. 3c SGB V. In der Fassung vom 20. Oktober 2011. Veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 46 (S. 1128) vom 21. März 2012 und Nr. 50 (S. 1228) vom 28. März 2012. In Kraft getreten am 22. März 2012. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-600/2011-10-20_RL-63Abs3c.pdf. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
391. Berufsverband Deutscher Internisten e. V. (BDI), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM). Gemeinsame Stellungnahme der Kommission „Delegation ärztlicher Leistungen“ BDI/DGIM – Richtlinie der G-BA vom 20. Oktober 2011 über die Festlegung ärztlicher Tätigkeiten zur Übertragung auf Berufangehörige der Alten- und Krankenpflege zur selbstständigen Ausübung von Heilkunde im Rahmen von Modellvorhaben nach § 63 Abs. 3c SGB V. *Internist* 2012;3:332.
392. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechte Versorgung – Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche. Gutachten 2014. 2014. Verfügbar: https://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/Gutachten/2014/SVR-Gutachten_2014_Langfassung.pdf. Letztes Zugriffsdatum: 14.12.2020.
393. Gerst T. Delegation und Substitution – Wer wann wo behandeln darf. *Dtsch Arztebl* 2015;112(10):A402–A403.

- 394.** Wessels M, Geuen D. Zur zögerlichen Umsetzung von Modellvorhaben: vermutete Ursachen aus Sicht der gesetzlichen Krankenkassen. *Int J Heal Prof* 2018;5(1):64–71. doi: 10.2478/ijhp-2018-0009.
- 395.** Meyer H-J. Delegation ärztlicher Leistungen – ärztliche Kernkompetenz und Delegation in der Chirurgie. *Zentralbl Chir* 2017;142(3):239–240. doi: 10.1055/s-0043-104181.
- 396.** Gesetz zur Reform der Pflegeberufe (Pflegeberufereformgesetz – PflBRefG) vom 17.07.2017, (BGBl I 2017, 2581).

8 Anhang

SIGN-Klassifikationssystem zur Evidenzgraduierung	
Level of Evidence (LoE)	Definition
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

Tabelle A.1: SIGN-Klassifikationssystem zur Evidenzgraduierung [196]

Klassifikationssystem des Oxford Centre for Evidence-based Medicine zur Evidenzgraduierung					
LoE	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval“ _i)	Individual inception cohort study with > 80 % follow-up; CDR“ validated in a single population	Validating** cohort study with good“ “ “ reference standards; or CDR“ tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts“ “	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses“ “ “ “
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level > 2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level > 2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e. g., < 80 % follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Deviation of CDR“ or validated on	Exploratory** cohort study with good“ “ “ reference standards; CDR“ after deviation, or validated only	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based in clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses

		split-sample§§§ only	on split-sample§§§ or databases		
2c	„Outcomes“ Research; Ecological studies	„Outcomes“ Research		Ecological studies	Audit or outcome research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies		
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimated of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standard	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles“				

Tabelle A.2: Klassifikationssystem des Oxford Centre for Evidence-based Medicine zur Evidenzgraduierung [197]

Legende: *: By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a “-“ at the end of their designated level; “: Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.); “j: See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals; §: Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but now die on it; §§: By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders; §§§: Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into „derivation“ and „validation“ samples; “: An „Absolute SpPin“ is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An „Absolute SnNout“ is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis; “j “j: Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits; “ “: Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the „test“ is included in the „reference“, or where the „testing“ affects the „reference“) implies at level 4 study; “ “ “: Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive; **: Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e. g. using a regression analysis) to find which factors are „significant“; ***: By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in < 80 % of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors; ****: Good follow-up in a differential diagnosis study is > 80 %, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1–6 months acute, 1–5 years chronic) [197]

Klassifikationssystem zur Evidenzgraduierung aus der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001c „Typ-2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen“ (mod. nach AHCPR, 1992; SIGN, 1996)	
Evidenzklassen	Definition
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht randomisierten und nicht kontrollierten klinischen Studie, z. B. Kohortenstudie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IV	Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten
Außerdem: Vergabe von Härtegraden	
Härtegrad	Zugrundeliegende Evidenz
A	Evidenzklassen Ia, Ib oder aus klinischer Sicht erstrangig
B	Evidenzklassen IIa, IIb, III oder aus klinischer Sicht zweitrangig
C	Evidenzklasse IV oder aus klinischer Sicht drittrangig

Tabelle A.3: Klassifikationssystem zur Evidenzgraduierung aus der Nationalen VersorgungsLeitlinie nvl/001c „Typ 2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen“ (mod. nach AHCPR, 1992; SIGN, 1996) [90]

GRADE-Klassifikationssystem zur Evidenzgraduierung	
LoE	Definition
High	Further research is very unlikely to change our recommendation.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the strength of our recommendation.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the recommendation.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain and further research will probably change the recommendation.

Tabelle A.4: GRADE-Klassifikationssystem zur Evidenzgraduierung [28]

Empfehlungsgrade zur Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen nach GRADE			
Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑
		„soll nicht“	↓↓
B	Empfehlung	„sollte“	↑
		„sollte nicht“	↓
0	Offen	„kann“	↔

Tabelle A.5: Empfehlungsgrade zur Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen nach GRADE [1, 27, 42, 79, 90, 105, 192]

Näherungsformeln zur Bestimmung der Nierenfunktion	
Cockcroft-Gault Formel:	
$\text{Kreatininclearance} = \frac{(140 - \text{Lebensalter}) \times \text{Körpergewicht}}{72 \times \text{Serumkreatinin}}$	
Bei Frauen wird das Ergebnis mit 0,85 multipliziert.	
MDRD-Formel:	
$\text{GFR} = 175 \times \text{Serumkreatinin}^{-1,154} \times \text{Lebensalter}^{-0,203} \times (1,212 \text{ bei afroamerikanischer Herkunft}) \times (0,742 \text{ bei Frauen})$	
CKD-EPI-Formel:	
$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Serumkreatinin}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Serumkreatinin}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Lebensalter}}$	
Bei Frauen wird das Ergebnis mit 1,018 multipliziert, bei afrikanisch-karibischer oder afrikanischer Herkunft mit 1,159.	
Geschlechtsabhängiger Faktor $\kappa = 0,7$ (Frau) bzw. $0,9$ (Mann)	
Geschlechtsabhängiger Faktor $\alpha = -0,329$ (Frau) bzw. $-0,411$ (Mann)	
min = Minimum von Serumkreatinin/ κ oder 1	
max = Maximum von Serumkreatinin/ κ oder 1	

Tabelle A.6: Näherungsformeln zur Bestimmung der Nierenfunktion [236–238]

Legende: Für die Parameter gelten folgende Einheiten: Kreatininclearance in ml/min, Serumkreatinin in mg/dl, Lebensalter in Jahren, Körpergewicht in kg, GFR in ml/min/1,73 m² [236–238]

IIEF-5-Fragebogen (IIEF: International Index of Erectile Function)					
Bei den folgenden Fragen sollten die letzten sechs Monate berücksichtigt werden.					
Punkte	1	2	3	4	5
Wie groß ist die Zuverlässigkeit eine Erektion zu erhalten und aufrecht zu erhalten?	Sehr niedrig	Niedrig	Mittel	Hoch	Sehr hoch
Wenn Sie eine Erektion durch sexuelle Stimulation haben, wie oft ist Ihre Erektion hart genug für eine Penetration?	Nie / selten	Gelegentlich (weniger als die Hälfte)	Manchmal (ungefähr die Hälfte)	Oft (deutlich mehr als die Hälfte)	Meistens mehr
Wie oft können Sie während des Geschlechtsverkehrs Ihre Erektion nach der Penetration Ihrer Partnerin aufrecht erhalten?	Nie / selten	Gelegentlich (weniger als die Hälfte)	Manchmal (ungefähr die Hälfte)	Oft (deutlich mehr als die Hälfte)	Meistens mehr
Wie schwierig ist es für Sie Ihre Erektion für die Dauer des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten?	Extrem schwierig	Sehr schwierig	Schwierig	Etwas schwieriger	Nicht schwierig
Wie oft empfanden Sie eine sexuelle Befriedigung beim Versuch eines Geschlechtsverkehrs?	Nie / selten	Gelegentlich (weniger als die Hälfte)	Manchmal (ungefähr die Hälfte)	Oft (deutlich mehr als die Hälfte)	Meistens mehr
Gesamtpunktzahl (Punkte 5-25):					

Tabelle A.7: IIEF-5-Fragebogen [79]

Auswertung: 5–7: Schwere erektile Dysfunktion, 8–11: Mittelschwere erektile Dysfunktion, 12–16: Leichte bis mittelschwere erektile Dysfunktion, 17–21: Leichte erektile Dysfunktion, 22–25: Keine erektile Dysfunktion [79]

Neuropathie-Symptom-Score (NSS)			
Symptomatik Fuß/Unterschenkel ¹			
	ja	nein	
Brennen	2	0	
Taubheitsgefühl	2	0	
Parästhesien	2	0	Punkte: 0–2
Schwächegefühl	1	0	
Krämpfe	1	0	
Schmerzen	1	0	
			Punkte: 0–1
Lokalisation			
Füße	2		
Unterschenkel	1		
Woanders	0		Punkte: 0–2
Exazerbation			
Nachts vorhanden	2		
Am Tag und nachts vorhanden	1		
Nur am Tag vorhanden	0		
Patient wird durch Symptome aus dem Schlaf geweckt	Score von 1 addieren		Punkte: 0–3
Besserung der Symptome beim			
Gehen	2		
Stehen	1		
Sitzen oder Hinlegen	0		Punkte: 0–2
Gesamtscore			Punkte: 0–10

Tabelle A.8: Neuropathie-Symptom-Score (NSS) [79, 90]

Legende:¹: Die maximale Punktzahl kann je Spalte nur einmal vergeben werden;

Auswertung: 3–4: leichte Symptome, 5–6: mäßige Symptome, 7–10: schwere Symptome [79, 90]

Danksagung

Zunächst gilt mein besonderer Dank Frau Prof. Dr. Dr. Icks für die Bereitstellung des Themas der Arbeit und für ihre Zuverlässigkeit, Hilfsbereitschaft und ausgezeichnete Erreichbarkeit in der Begleitung des Promotionsvorhabens.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Rümenapf für die sehr freundliche Betreuung und den fachlichen Austausch bedanken.

Zudem danke ich Frau Dr. Ogurtsova und Herrn Dr. Morbach für ihren großen Einsatz. Sie standen mir stets mit Rat und Tat zur Seite.

Schließlich bin ich meiner Familie und meinem Freund dankbar. Ihr Verständnis und ihre liebevolle Unterstützung haben mir auf dem Weg der Fertigstellung der Dissertation sehr geholfen.