Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Nationale VersorgungsLeitlinie

Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter

1. Auflage
Version 1.3
November 2011
basierend auf der Fassung von September 2010

Langfassung

AWMF-Register: nvl/001d

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de zugänglich.

Wichtiger Hinweis:
Bitte beachten Sie, dass nur die unter http://www.versorgungsleitlinien.de enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.
© äzq

Herausgeber der Nationalen VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) (vertreten durch die DDG)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)

Deutsche Hochdruckliga

Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

Deutsche TransplantationsGesellschaft (DTG)

Fachkommission Diabetes der Sächsischen Landesärztekammer

Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD)

HERAUSGEBER

• Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern	http://www.baek.de
• Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)	http://www.kbv.de
• Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	http://www.awmf-online.de

sowie

• Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	http://www.akdae.de
• Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de
• Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	http://www.degam.de
• Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG)	http://www.gefaesschirurgie.de
• Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) (vertreten durch die DDG)	http://www.dgim.de
• Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	http://www.dgfn.eu
• Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	http://www.uke.uni-hamburg.de/extern/dgrw/index.htm
• Deutsche Hochdruckliga	http://www.hochdruckliga.de
• Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	http://www.drg.de
• Deutsche TransplantationsGesellschaft (DTG)	http://www.d-t-g-online.de
• Fachkommission Diabetes der Sächsischen Landesärztekammer	http://www.imib.med.tu-dresden.de/diabetes/index.htm
• Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD)	http://www.vdbd.de

Die Patientenbeteiligung wird durch die Kooperation mit dem Patientenforum gewährleistet.

REDAKTION UND PFLEGE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF

KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2504 - Fax: 030-4005-2555
E-Mail: versorgungsleitlinien@azq.de
Internet: http://www.versorgungsleitlinien.de

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Diese Leitlinie wurde durch die Planungsgruppe verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 01.10.2014 gültig. Der Vorstand der Bundesärztekammer hat diese Leitlinie am 22. Oktober 2010 als Leitlinie der Bundesärztekammer beschlossen.

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung ist das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) gemeinsam mit der Leitlinien-Kommission der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Bisherige Updates der NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter:

- **Version 1.3, November 2011:** redaktionelle Änderung und Entfernung des Anhangs 10
- **Version 1.2, November 2010:** Beschluß der NVL als Leitlinie der Bundesärztekammer, redaktionelle Änderungen
- **Version 1.1, September 2010:** Vertriebseinstellung von Rosiglitazon

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter wird mit folgenden Komponenten publiziert:

I. NVL-Kurzfassung mit Darlegung der Versorgungs-Eckpunkte und graduierten Empfehlungen,

II. NVL-Langfassung enthält zusätzlich zum Inhalt der Kurzfassung die Evidenzgrade sowie Links zu den zugrunde liegenden Quellenangaben,

III. NVL-Leitlinien-Report,

IV. NVL-PatientenLeitlinie,

V. NVL-Praxishilfen, ggf. z. B. kurze Informationen für medizinisches Personal/Kitteltaschenversionen für den Arzt.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms http://www.versorgungsleitlinien.de.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter, 1. Auflage 2010. Available from: http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de

© äzq 2010

AUTOREN

Prof. Dr. med. Harald Abholz
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Prof. Dr. med. Manfred Anlauf
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Prof. Dr. med. Emanuel Fritschka
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)

Prof. Dr. med. Hermann Haller
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Dr. rer. medic. Nicola Haller
Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD)

Prof. Dr. med. Christoph Hasslacher
Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)/Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. med. Uwe Heemann
Deutsche TransplantationsGesellschaft (DTG)

Dr. med. Bernd Hemming
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf
Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)

Dr. med. Christof Mayer (bis 11/2007)
Fachkommission Diabetes der Sächsischen Landesärztekammer (FKDS)

Dr. med. Jan Menne
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Prof. Dr. med. Wolfgang Pommer
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Prof. Dr. med. Karl Heinz Rahn
Deutsche Hochdruckliga

PD Dr. med. Ulrike Rothe
Fachkommission Diabetes der Sächsischen Landesärztekammer (FKDS)

Prof. Dr. med. Gerhard Rümenapf
Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (DGG)

Prof. Dr. med. Joachim Spranger
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Prof. Dr. med. Gunnar Tepe
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

Prof. Dr. med. Richard Viebahn
Deutsche TransplantationsGesellschaft (DTG)

BETEILIGTE

Prof. Dr. med. Ina Kopp
Moderation – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH; Dr. med. Dagmar Villarroel Gonzalez, MPH (bis Mai 2009); Dr. med. Berit Meyerrose (ab Mai 2009), Dr. med. Beate Weikert (ab Mai 2009)
Redaktion – Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Günter Ollenschläger
Leitung des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien –
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Inhaltsverzeichnis

I. Einführung 9

II. Zielsetzung, Adressaten und Anwendungsbereich 10

Zielsetzung und Fragestellung 10
Adressaten und Anwendungsbereich 11

III. Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen 11

Auswahl der Quell-Leitlinien 12
Evidenz- und Empfehlungsgrade 13

IV. Verwendete Abkürzungen 15

Studienverzeichnis 17

A. Empfehlungen und Statements 18

1. Definition und Epidemiologie 19

Hintergrund und Definition 19
Epidemiologie 19
Natürlicher Verlauf 19

2. Risikofaktoren und Screening auf Albuminurie 20

Risikofaktoren für Nierenerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus 20
Screening auf Albuminurie bei Menschen mit Diabetes 20
Differentialdiagnose der Mikroalbuminurie 21

3. Anamnese und allgemeine Diagnostik 22

Anamnese 22
Grunduntersuchung bei Patienten mit Verdacht auf Nierenerkrankung bei Diabetes 22
Differentialdiagnostische Abklärung einer Nierenschädigung 22
Weitergehende Diagnostik bei Patienten mit Diabetes und Nephropathie 22
Bildgebung bei Patienten mit Nierenerkrankung 26
Applikation von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln 27
Alternative: CO2-Angiographie 27

4. Therapie 28

4.1 Allgemeine Behandlungsstrategien 28
4.2 Spezifische therapeutische Maßnahmen – Pharmakotherapie des Diabetes mellitus, der Hypertonie und der Dyslipoproteinämien 28
4.3 Behandlung weiterer Folgeerkrankungen 32
4.4. Nierenersatztherapie bei Diabetes mellitus 34

5. Rehabilitation bei Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus 37

Besonderheiten der Rehabilitation bei Diabetes und Nierenerkrankungen 37
Indikationen 37
Rehabilitation im Vordialysestadium 37
Rehabilitation im Dialysestadium 38
Rehabilitation nach Nierentransplantation 38

6. Versorgungsmanagement und Schnittstellen 39

7. Qualitätsmanagement, Qualitätsindikatoren und Leitlinien-Implementierung 41

Qualitätsindikatoren 41

H. Hintergrund und Evidenz 43

H 1. Definition und Epidemiologie 44

H 1.1 Hintergrund und Definition 44
H 1.2 Epidemiologie 45
H 1.3 Natürlicher Verlauf 45

H 2. Risikofaktoren und Screening auf Albuminurie 49

H 2.1 Risikofaktoren für Nierenerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus 49
H 2.2 Screening auf Albuminurie bei Menschen mit Diabetes mellitus 51

H 3. Anamnese und allgemeine Diagnostik 56

H 3.1 Anamnese 56
H 3.2 Grunduntersuchung bei Patienten mit Verdacht auf Nierenerkrankung bei Diabetes 56
H 3.3 Differentialdiagnostische Abklärung einer Nierenschädigung 57
H 3.4 Weitergehende Diagnostik bei Patienten mit Diabetes und Nephropathie 60
H 3.5 Bildgebung bei Patienten mit Nierenerkrankung 63

H 4. Therapie 67

H 4.1 Allgemeine Behandlungsstrategien 67
H 4.2 Spezifische therapeutische Maßnahmen – Pharmakotherapie des Diabetes mellitus, der Hypertonie und der Dyslipoproteinämie 69
H 4.3 Behandlung weiterer Folgeerkrankungen 86
H 4.4 Nierenersatztherapie bei Diabetes mellitus 90

H 5 Rehabilitation bei Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus 111

H 5.1 Besonderheiten der Rehabilitation bei Diabetes und Nierenerkrankungen 111
H 5.2 Indikationen 113
H 5.3 Rehabilitation im Vordialysestadium 113
H 5.4 Rehabilitation im Dialysestadium 114
H 5.5 Rehabilitation nach Nierentransplantation 115
H 5.6 Verfügbarkeit von spezialisierten stationären und ambulanten Rehabilitationseinrichtungen 115

H 6 Versorgungsmanagement und Schnittstellen 116

H 6.1 Bereich der Grundversorgung (Langzeitbetreuung) 116
H 6.2 Mitbetreuung durch den Diabetologen bzw. eine qualifizierte Einrichtung 117
H 6.3 Mitbetreuung durch den Nephrologen 117
H 6.4 Einweisung zur stationären Behandlung 118
H 6.5 Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme 118

H 7 Qualitätsmanagement, Qualitätsindikatoren und Leitlinien-Implementierung 120

H 7.1 Qualitätsmanagement 120
H 7.2 Qualitätsindikatoren 121
H 7.3 Leitlinien-Implementierung 123
H 7.4 Kosten 124

© äzq 2010

Abbildungsverzeichnis **126**

Algorithmusverzeichnis **126**

Tabellenverzeichnis **126**

Anhang **127**

Anhang 1: ACE-Hemmer 128
Anhang 2: AT1-Rezeptor-Antagonisten 129
Anhang 3: Kalziumantagonisten 130
Anhang 4: Betablocker 131
Anhang 5: Diuretika 132
Anhang 6: Lipidsenker 133
Anhang 7: Algorithmus AHB1,2 134
Anhang 8: Wege zur medizinischen Rehabilitation/Antrag auf medizinische Rehabilition als Leistung zur Teilhabe 136
Anhang 9: Position der DEGAM zum Albuminurie-Screening bei Menschen mit Diabetes 137

Literatur **140**

L. Literatur **141**

© ärzq 2010

I. Einführung

Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien **NVL** von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften inhaltliche Eckpunkte für eine Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter konsentiert.

Dieser Konsens kam zustande durch Einigung von Experten der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**, der **Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)**, der **Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)**, der **Deutschen Gesellschaft für Gefässchirurgie (DGG)**, der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)** (vertreten durch die DDG), der **Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)**, der **Deutschen Hochdruckliga**, der **Deutschen Röntgengesellschaft (DRG)**, der **Deutschen TransplantationsGesellschaft (DTG)**, der **Fachkommission Diabetes der sächsischen Landesärztekammer**, der **Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)** sowie des **Verbands der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschlands (VDBD)** auf einheitliche, wissenschaftlich begründete und praktikable Eckpunkte der Versorgung von Patienten mit Nierenerkrankungen bei Diabetes.

Der Entwicklungsprozess wurde durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) zwischen Januar 2006 und August 2010 organisiert.

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport beschrieben [1]. Zusätzlich wird zu jeder NVL ein eigener Leitlinien-Report erstellt (verfügbar unter http://www.versorgungsleitlinien.de).

Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um die 1. Auflage der Langfassung der Nationalen VersorgungsLeitlinie **Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter**.

Grundsätzlich umfassen die Nationalen VersorgungsLeitlinien folgende Komponenten:

I. NVL-Kurzfassung mit Darlegung der Versorgungseckpunkte und graduierten Empfehlungen;

II. NVL-Langfassung, sie enthält zusätzlich zum Inhalt der Kurzfassung die Evidenzgrade sowie Links zu den zugrunde liegenden Quellenangaben;

III. NVL-Leitlinien-Report;

IV. NVL-PatientenLeitlinie;

V. NVL-Praxishilfen, Zusammenfassung der Empfehlungen, ggf. z. B. kurze Informationen für medizinisches Personal/Kitteltaschenversionen für den Arzt.

Ziel des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien ist es:

- Schlüsselempfehlungen zu bestimmten, prioritären Versorgungsproblemen abzustimmen, darzulegen und zu implementieren;
- die Behandlungsabläufe für spezielle Erkrankungen über die verschiedenen Versorgungsbereiche darzustellen, die dabei entstehenden Entscheidungssituationen zu benennen und das jeweilige Vorgehen der Wahl zu definieren;
- insbesondere Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der Versorgung aller beteiligten Fachdisziplinen und weiteren Fachberufe im Gesundheitswesen zu geben;
- die Nahtstellen zwischen den verschiedenen ärztlichen Disziplinen und den verschiedenen Versorgungsbereichen zu definieren und inhaltlich auszugestalten;
- Besonderheiten des deutschen Gesundheitswesens zu identifizieren und darin begründete Empfehlungen unter Berücksichtigung internationaler Literatur zu formulieren;
- die Empfehlungen entsprechend dem besten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zu aktualisieren;
- Barrieren der Umsetzung der Leitlinien-Empfehlungen zu identifizieren und Lösungswege aufzuzeigen;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen, Organisationen und Patienten, eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;

- auf die systematische Berücksichtigung der im Rahmen des Programms erstellten Empfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen hinzuwirken.

Bei einer NVL handelt es sich – *ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie* – explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [2; 3].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden.

Die Erarbeitung der Nationalen VersorgungsLeitlinien erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N, der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [2], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [3], des „Leitlinien-Manuals“ von AWMF und ÄZQ [4], der Empfehlungen des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [5; 6] sowie des Deutschen Instrumentes zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) [7].

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

II. Zielsetzung, Adressaten und Anwendungsbereich

Zielsetzung und Fragestellung

Die Nationale VersorgungsLeitlinie – Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter stellt die Versorgung von Patienten mit dieser Spätkomplikation des Diabetes anhand des aktuellen Standes der Evidenzbasierten Medizin dar. Sie richtet sich an die behandelnden Ärzte in allen Sektoren, insbesondere an Hausärzte, Diabetologen und Nephrologen. Patienten und deren Angehörige werden durch eine speziell für sie erstellte PatientenLeitlinie ebenfalls angesprochen.

Diese NVL möchte die sektorübergreifende Versorgung von Patienten mit Diabetes und Nierenerkrankung abbilden und Empfehlungen zur Verbesserung der Versorgungskoordination zwischen allen an der Versorgung beteiligten Bereichen geben.

Diese Leitlinie strebt folgende krankheitsspezifische Ziele an:

Strukturqualität

1. Durch die Empfehlungen zur strukturierten Dokumentation und Beschreibung der Nahtstellen bei der Diagnostik und Behandlung von Menschen mit Diabetes und Nierenerkrankungen soll die Kooperation zwischen ambulantem und stationärem Sektor und zwischen hausärztlichem und fachärztlichem Bereich (auch im Rahmen integrierter Versorgungsansätze) verbessert werden.
2. Durch Empfehlungen und Informationen soll insbesondere dafür gesorgt werden, dass eine Überweisung zum Nephrologen rechtzeitig erfolgt, um die Differentialdiagnostik der renalen Erkrankungen, die stadiengerechte Behandlung der Niereninsuffizienz und ggf. die nötigen Vorbereitungsmaßnahmen zur Dialyse oder Transplantation einzuleiten.

Prozessqualität

3. Durch die Informationen zu Nierenerkrankungen bei Diabetes und die entsprechenden Empfehlungen sollen alle Beteiligten in der Versorgung auf die Bedeutung und den Verlauf dieser Erkrankung, sowie auf die Notwendigkeit einer leitlinien-gerechten Stoffwechseleinstellung und Einstellung des Blutdrucks aufmerksam gemacht werden, damit ein Schwerpunkt auf die Prävention bzw. Verzögerung des Auftretens dieser Diabeteskomplikation gesetzt wird.
4. Durch Informationen zu Risikofaktoren einer diabetischen Nephropathie sollen sowohl Patienten als auch Ärzte für eine frühzeitige Erkennung einer Nierenerkrankung sensibilisiert werden.
5. Durch Hinweise zum Nutzen von Information und Schulung der Patienten soll das Wissen über die Erkrankung und die Therapietreue bezüglich der vereinbarten Therapieziele verbessert werden.

6. Durch die Empfehlungen und Informationen zum Stellenwert der Albuminurie und der eingeschränkten Nierenfunktion als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse soll der Anteil der Patienten mit Diabetes mit leitlinien-gerechter Behandlung erhöht werden.

   Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hat sich gegen ein generelles Albumin-Screening im Urin und für eine individuell zu prüfende Albuminurie-Bestimmung nur für bestimmte Risikogruppen von Patienten entschieden (siehe Kapitel **H 2.2.5 „Die Kontroverse bezüglich des Screenings zu Albuminurie“).**

7. Durch die therapeutischen Empfehlungen, insbesondere zur nephroprotektiven antihypertensiven Therapie mit ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten soll die Pharmakotherapie der Patienten mit Diabetes und einer Nierenerkrankung optimiert werden.
8. Durch Informationen zu diagnostischen Methoden und Therapien ohne Nutzenbeleg soll die Anwendung überflüssiger und obsoleter Maßnahmen verhindert werden.
9. Durch Empfehlungen und Informationen zu Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bei Nierenerkrankungen bei Diabetes sollen die Konsequenzen einer inadäquaten Berücksichtigung vorliegender Komorbiditäten vermindert werden.
10. Durch geeignete Rehabilitationsmaßnahmen sollen das Selbstmanagement und die Teilhabe am sozialen und Erwerbsleben gefördert werden.

Ergebnisqualität

11. Durch Empfehlungen und Informationen zur evidenzbasierten Diagnostik und Therapie der diabetischen Nephropathie soll das Fortschreiten der Nierenerkrankung bei Diabetes und insbesondere die Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz gesenkt werden.
12. Durch Empfehlungen und Informationen zur evidenzbasierten Therapie der diabetischen Nephropathie soll die Sterblichkeit bei fortgestrittener Niereninsuffizienz gesenkt werden.

Adressaten und Anwendungsbereich

Die Empfehlungen Nationaler VersorgungsLeitlinien richten sich

- vorrangig an Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche;
- an die Kooperationspartner der Ärzteschaft (z. B. Fachberufe im Gesundheitswesen, Kostenträger);
- an betroffene Patienten und ihr persönliches Umfeld (z. B. Eltern, Partner), und zwar unter Nutzung von speziellen Patienteninformationen;
- an die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

Darüber hinaus richtet sie sich zusätzlich auch an:

- die Vertragsverantwortlichen von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „Integrierten Versorgungsverträgen“ sowie
- die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien ihrerseits die Grundlage für NVL bilden.

III. Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen

Entsprechend dem grundsätzlichen Vorgehen im NVL-Programm [1] und den internationalen Bemühungen zur Kooperation und Arbeitsteilung im Bereich der Leitlinien-Entwicklung [8] entschloss sich die Leitlinien-Gruppe bei der Erarbeitung der NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter **Evidenzdarlegungen aus evidenzbasierten Leitlinien aus dem In- und Ausland** zu berücksichtigen, in denen konsentierte Themenbereiche und Fragestellungen adressiert wurden.

Nachstehend genannte **Quell-Leitlinien** wurden herangezogen:

- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Diesease. 2007 [9].
- Clinical Guidelines and Evidence Review for Type 2 Diabetes. Renal Disease: Prevention and Early Management. 2002 [10].

- The CARI Guidelines-Caring for Australasians with Renal Impairment. 2006 [11-16].

Für einzelne Themenbereiche wurden weitere Leitlinien berücksichtigt. Die entsprechenden Angaben werden in den jeweiligen Kapiteln aufgeführt.

Auswahl der Quell-Leitlinien

Die Auswahl der Leitlinien erfolgte auf der Grundlage einer systematischen Leitlinien-Recherche. Die Auswahl der Quell-Leitlinien erfolgte in drei Schritten:

1. Der erste Schritt besteht in einer Vorauswahl potentiell in Frage kommender Leitlinien anhand einfach zu sichtender Kriterien. Der Leitlinien-Titel und die verfügbaren Leitlinienbeschreibungen wurden überprüft. Alle Leitlinien, die eines der folgenden Kriterien nicht erfüllen, wurden ausgeschlossen:
   a. Relevanz für die NVL aufgrund Themensetzung, Fragestellungen und Zielen der Leitlinie.
   b. Anwendbarkeit, Übertragbarkeit der Empfehlungen auf die Zielpopulation der NVL.
   c. Evidenz- und/oder (formalisierte) Konsensusbasierung.
   d. Sonstiges (besondere Fälle mit Einzelfallbegründungen für weiteres Verbleiben im Auswahlprozess).
2. Im zweiten Schritt wurden die Volltexte der in der Auswahl verbliebenen Leitlinien nach folgenden Kriterien überprüft:
   a. Methodische Qualität der Leitlinie (Empfehlungen müssen mit Evidenz verknüpft werden können, die „Herkunft“ der Evidenz muss erkennbar sein, Analyse der Qualität des formalisierten Konsensusprozessess).
   b. Urheber/Herausgeber/Autoren (wurde die Leitlinie von einer „anerkannten“ Organisation mit überregionaler Bedeutung herausgegeben; oder wurde die Leitlinie von Autoren verfasst, die bereits hochwertige Beiträge im Themenumfeld geleistet haben oder ist der Urheber eine wichtige Fachgesellschaft im Themenumfeld, bleibt die Leitlinie in diesem Schritt in der Auswahl).
   c. Sonstiges, Spezialfälle (Leitlinien, die nach informierter Beurteilung keine klare Evidenzbasierung aufweisen, aber aufgrund medizinischer Bedeutung der angebotenen Empfehlungen dennoch als mögliche „second-line“ Quelle weiter bereitgehalten werden.).
3. Im dritten Schritt wurden die in der Auswahl verbliebenen Leitlinien einer rigorosen Qualitätsprüfung unterzogen. Hierzu wurde das DELBI-Instrument benutzt [7], um die methodische Qualität der Leitlinien zu bewerten. Bei ausreichender Punktzahl/ausreichender methodologischer Qualität der Leitlinie(n), wurde(n) diese(n) als Quell-Leitlinie(n) eingestuft.

Auf der Grundlage der Ergebnisse dieses Auswahlverfahrens entschloss sich die Leitlinien-Gruppe einstimmig für die oben genannten Quell-Leitlinien. Bei der Entscheidungsfindung wurde besonderer Wert auf eine systematische Entwicklung und nachvollziehbare Evidenzbasierung der gegebenen Empfehlungen gelegt.

Während der ersten Monate der Erstellung der NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter wurde die Leitlinie der National Kidney Foundation [9] veröffentlicht. Diese wurde nach ihrer methodischen Qualität überprüft und als weitere Quell-Leitlinie in Abstimmung mit dem Expertenkreis aufgenommen.

Adaptation der Quell-Leitlinien

Die Methodik der Adaptation orientierte sich an der Vorgehensweise z. B. der New Zealand Guidelines Group von 2001 zur Adaptation nationaler Leitlinien [17] und an weiteren Projekten zur Leitlinien-Adaptation [18-22] sowie seit 2008 an die DELBI-Domäne 8 [23].

Entsprechend den inhaltlichen Anforderungen der einzelnen Kapitel wurden die aufgeführten Leitlinien als Quell- und Referenz-Leitlinien verwendet. Wenn möglich wurde eine Gegenüberstellung der Empfehlungen und der begründenden Literatur in Form einer Leitlinien-Synopse erstellt. Wenn

erforderlich, wurde zusätzliche Literatur durch die beteiligten Experten eingebracht oder eine zusätzliche Literaturrecherche und Auswertung der Literatur vorgenommen. Die Vorgehensweise in den einzelnen Kapiteln wird in dem Leitlinien-Report dargestellt, der zu dieser Leitlinie veröffentlicht wird.

Evidenz- und Empfehlungsgrade

Die Evidenzklassifizierung der aus den Quell-Leitlinien übernommenen Literatur wurde nicht verändert.

Bei eigenen Literaturbewertungen wurde die Evidenzklassifizierung von Oxford Centre for Evidence-based Medicine angewendet [24].

Die in der NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [1], soweit möglich an der Einteilung nach GRADE [25; 26].

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [1]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	soll	⇑⇑
		soll nicht	⇓⇓
B	Empfehlung	sollte	⇑
		sollte nicht	⇓
0	Offen	kann	⇔

Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [2].

Die NVL-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.

Dementsprechend wurde ein zweiteiliger Nominaler Gruppenprozess (NGP) [27-29] moderiert von Herrn Prof. Günter Ollenschläger (ÄZQ) und Frau Prof. Ina Kopp (AWMF) durchgeführt. An diesem Prozess nahmen die benannten Vertreter der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen teil. Falls die benannten Vertreter nicht am Konsensverfahren teilnehmen konnten, wurde von ihnen in Abstimmung mit ihrer Fachgesellschaft oder Organisation ein Repräsentant ausgewählt. Jeder Fachgesellschaft und Organisation stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zur Verfügung.

Der Ablauf erfolgte in sechs Schritten:

- stille Durchsicht des Leitlinien-Manuskripts und
- Gelegenheit zu Notizen zu den Schlüsselempfehlungen und der vorgeschlagenen Graduierung;
- Registrierung der Stellungnahmen und Alternativvorschläge zu allen Empfehlungen im Einzelumlaufverfahren durch den Moderator/die Moderatorin, dabei Rednerbeiträge nur zur Klarstellung;
- Vorherabstimmung aller Empfehlungsgrade und der genannten Alternativen;
- Diskussion der Punkte, für die im ersten Durchgang kein „starker Konsens“ erzielt werden konnte;
- endgültige Abstimmung.

Die Empfehlungen wurden überwiegend im „starken Konsens“ (mit einer Zustimmung von mehr als 95 %) verabschiedet. Die Ergebnisprotokolle der Sitzungen können unter nvl@azq.de angefordert werden.

IV. Verwendete Abkürzungen

ABDM	Ambulantes Blutdruckmonitoring
ABI	Ankle Brachial Index = Knöchel-Arm-Index
ACC	Acetylcystein
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AHB	Anschlussheilbehandlung
AKR	Albumin/Kreatinin Ratio
Anti-CD25 Antikörper	Monoklonaler Anti-T-Zell-Antikörper zur Immunsuppression
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
APD	Automatisierte Pertionealdialyse
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
ASS	Acetyl-Salicyl-Säure
AT1-Rezeptoranta-gonisten	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
AV-Anastomose	Arteriovenöse Anastomose
AVF	Arteriovenöse Fistel
AVG	Arteriovenöser Graft = arteriovenöse Kunststoffprothese
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
BMV-Ä/EVK	Bundesmantelverträge
BOT	Basalinsulin unterstützte orale Therapie
CAPD	Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
CMV	Cyctomegalievirus
CNI Stadium	Stadium der chronischen Niereninsuffizienz
CO2	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomografie
CTA	Computertomografie-Angiographie
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DM	Diabetes mellitus
DMP	Disease Management Programme
DNP	Diabetische Nephropathie
DPP4-Inhibitoren	Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EBPG	European Best Practice Guidelines
EF	Ejektionsfraktion/Auswurffraktion
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate = geschätzte glomerulärer Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EPO	Erythropoietin
ESRD	End Stage Renal Disease = Terminale Niereninsuffizienz
FKDS	Farbkodierte Duplex-Sonographie = farbkodierte Dopplersonographie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GN	Glomerulonephritis
GPD	Gesundheits-Pass-Diabetes
HbA1c	Glykolisiertes Hämoglobin
HDL	High-Density-Lipoprotein
i.v.	intravenös
ICF	Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, der Behinderung und der Gesundheit

ICT, SCII	Intensivierte Insulintherapie
IDL	Intermediate-Density-Lipoprotein
ISPD	International Society for Peritoneal Dialysis
KHK	Koronare Herzkrankheit
KIN	Kontrastmittelinduzierte Nephropathie
KM	Kontrastmittel
KO	Körperoberfläche
KTA	Kidney Transplantation Alone = alleinige Nierentransplantation
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LDL	Low Density Lipoprotein
L-DOPA	Levo-Dopamin
LIMA-Bypass	Left Internal Mammary Artery (Bypass der linken Brustdrüsen-Arterie)
LL	Leitlinien
MDRD-Formel	Modification of Diet in Renal Disease (*Formel zur Bewertung von Nierenerkrankungen)*
MMF	Mycophenolate Mofetil
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomografie
NFS	Nephrogene Systemische Fibrose
NGP	Nominaler Gruppenprozess
NI	Niereninsuffizienz
NNT	Number Needed to Treat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NSF	Systemische nephrogene Fibrose
PAK	Pankreas- nach Nierentransplantation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD	Peritonealdialyse
PTA (in Kapitel 4)	Pancreas transplantation alone = alleinige Pankreastransplantation
PTA (in Kapitel 3)	Perkutane transluminale Angioplastie
PTFE, Teflon	Polytetrafluoroethylen
QM	Qualitätsmanagement
RI	Widerstandsindex
RLS	Restless Legs Syndrom
SGB	Sozialgesetzbuch
SIT	Supplementäre Insulintherapie
SONO	Sonographie = Ultraschall
S-Kreatinin	Serum-Kreatinin
SPK	simultaneous pancreas-kidney-transplantation = kombinierte Nieren-/ Pankreastransplantation
TX	Transplantation
UAW	Unerwünschte, teilweise sehr gefährliche Arzneimittelwirkungen
U-Krea	Urin-kreatinin
US	Ultraschall
UV-B Strahlung	Ultraviolette Strahlung der 280-320 nm (kurz)
V. a.	Verdacht auf
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein
WHO	World-Health-Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
Z. n.	Zustand nach

Studienverzeichnis

ACCORD-Studie	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE-Studie	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation
ALLHAT-Studie	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ASTRAL-Studie	Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions-Study
CODE-2-Studie	CODE-2: Costs of Diabetes in Europe–Type 2
DCCT-Studie	Diabetes Control and Complications Trial
DETAIL-Studie	Diabetes Exposed to Telmisartan and Enalapril
-	Heart-Protection-Study
HOT-Studie	Hypertension Optimal Treatment
HYDRA-Studie	Diabetes Risk Screening and Awareness
IDNT-Studie	Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial
IDEAL-Studie	Initiating Dialysis Early and Late-Study
KoDim-Studie	Kosten des Diabetes mellitus
KORA-Studie	Cooperative Health Research in the Region of Augsburg
-	Kumamoto-Studie
NECOSAD-Studie	Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis
-	Pravastatin-Pooling-Projekt
PROSIT-Projekts	Proteinurie Screening und Interventions-Projekt
QUASI-NIERE	Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie
RENAAL–Studie	Reduction of Endpoints in NIDDM with the AngiotensinII Antagonist Losartan-Study
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

Hinweis: Im Gegensatz zu denen im Leitlinien-Text verwendeten beiden gültigen Einheiten (% und **mmol/mol**) für den HbA1c-Wert % beziehen sich die zitierten Werte aus den Studien auf die Angaben in den Originaltexten und sind in der dort genutzen Einheit wiedergegeben.

Die Umrechnung von HbA1c-Wert % in HbA1cWert -mmol/mol erfolgt nach der Formel:
HbA1c mmol/mol = (% HbA1c-2,15) x 10,929

© äzq 2010

A. Empfehlungen und Statements

© äzq 2010

1. Definition und Epidemiologie

Hintergrund und Definition

Unter dem Begriff der mit Diabetes mellitus assoziierten Nierenerkrankung werden verschiedene Krankheitsbilder zusammengefasst, die sich zwar hinsichtlich der Ätiologie und Pathogenese unterscheiden, jedoch bei unzureichender Behandlung in eine Niereninsuffizienz münden können. Die anschließende Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie mindert die Lebensqualität der Betroffenen enorm und bringt weitere Probleme in den verschiedenen Versorgungsbereichen mit sich.

Die Frühform der Veränderung bei einer diabetischen Nephropathie geht mit einer Albuminurie oder Proteinurie einher und ist durch strikte Blutglukose- und Blutdruckkontrollen vermeidbar oder teilweise langfristig reversibel. Eine Mikroalbuminurie allein entspricht noch nicht einer diabetischen Nephropathie (DNP), denn Albumin im Urin kann sowohl zu den Befunden einer DNP gehören als auch nur Risikoindikator für diabetesunabhängige Nieren- oder auch andere Erkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen sein.

Epidemiologie

Die häufigste Ursache einer Niereninsuffizienz ist in industrialisierten Ländern der Diabetes mellitus [9].

Die Nierenerkrankung ist eine der häufigsten und gefährlichsten Komplikationen, welche von 20-40 % aller Patienten mit Diabetes (definiert ab Mikroalbuminurie) im Krankheitsverlauf entwickelt wird [30]. Im fortgeschrittenen Stadium führt sie ohne Nierenersatztherapie zum Tod. Das Risiko ist bei beiden Krankheitsgruppen – Typ-1- wie Typ-2-Diabetes – gleich.

Aus den Daten von QUASI-NIERE [31] geht hervor, dass bei 23 % der prävalenten Fälle und bei 34 % der jährlich hinzukommenden Fälle terminaler Niereninsuffizienz Diabetes mellitus als Grunderkrankung diagnostiziert wurde. In der Altersklasse der 60- bis 79-Jährigen lag der Anteil der Menschen mit Diabetes deutlich über dem Wert von 34 %.

Daten zu Frühstadien der diabetischen Nephropathie in Deutschland zeigen, dass die Prävalenz der Albuminurie zwischen 17 % und 32 % variiert [32; 33].

Natürlicher Verlauf

Albuminurie und Nierenfunktionsverlust sind unabhängige Risikomarker für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Sie identifizieren Menschen mit Diabetes als kardiovaskuläre Hochrisikogruppe. Die Wahrscheinlichkeit für Menschen mit Diabetes und Albuminurie an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben, liegt danach um ein Vielfaches höher als die Wahrscheinlichkeit eine Niereninsuffizienz zu entwickeln [34]. In anderen Worten: eine Albuminurie ist für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ein stärkerer Risikomarker als für eine Niereninsuffizienz (siehe Abbildung 1 in Kapitel H 1 „Definition und Epidemiologie“).

Die Stadien der Nierenerkrankung bei Diabetes mellitus und assoziierte Begleiterkrankungen werden in Tabelle 4 in Kapitel H 1 „Definition und Epidemiologie“ dargestellt.

© äzq 2010

2. Risikofaktoren und Screening auf Albuminurie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Risikofaktoren für Nierenerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus	
2-1 Risikofaktoren für eine Nierenerkrankung sollen erfasst und soweit möglich behandelt werden.	⇑⇑
Im Zusammenhang mit einem Diabetes gilt dies umso mehr, weil ein Diabetes und/oder die mit ihm assoziierten Begleiterkrankungen bzw. Risikofaktoren (z. B. Hochdruck, Adipositas, Mikro- und Makroangiopathie usw.) die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nierenerkrankungen deutlich erhöhen. Folgende Risikofaktoren sind zu beachten [10]: Beeinflussbare Risikofaktoren • Hyperglykämie; • Bluthochdruck; • Albuminausscheidungsrate; • Tabakkonsum; • Hyperlipidämie – hohe LDL-Cholesterin- und Triglyceridspiegel; • erniedrigte Werte für HDL-Cholesterin; • erhöhter Body-Mass-Index. Nichtbeeinflussbare Risikofaktoren • höheres Alter; • männliches Geschlecht; • Dauer der Diabeteserkrankung; • Beginn des Diabetes in einem Alter < 20 Jahren; • gleichzeitiges Vorliegen einer Retinopathie; • positive Familienanamnese einer Hypertonie und/oder Nephropathie; • ethnische Herkunft (Afroamerikaner, Lateinamerikaner, indigene amerikanische Völker). Die Differenzen der Inzidenzraten gleichen sich jedoch an [35].	
Screening auf Albuminurie bei Menschen mit Diabetes	
Mikroalbuminurie ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung und für die Verminderung der glomerulären Filtrationsrate. Weiterhin ist sie ein Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität [9; 36]. Dies gilt für Patienten mit und ohne Diabetes mellitus.	
2-2 Patienten mit einem Diabetes sollen auf Albuminurie gescreent werden, da dies eine zusätzliche Risikoabschätzung für kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen erlaubt.	⇑⇑

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hingegen hat sich nur für eine individuell zu prüfende Albuminurie-Bestimmung für bestimmte Risikogruppen von Patienten entschieden. Dies sind – zusammengefasst – 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“ (siehe **H 2.2.5 Die Kontroverse bezüglich des Screenings zu Albuminurie).** Im **Anhang 9: Position der DEGAM zum Albuminurie-Screening bei Menschen mit Diabetes** findet sich das vollständige Sondervotum der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).

2-3 Das Mikroalbuminurie-Screening sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes in der Regel 5 Jahre nach Diagnosestellung beginnen und bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bei klinischer Diagnosestellung.	⇑
2-4 Zum Screening auf Albuminurie soll der Albumin-Kreatinin-Quotient im ersten Morgenurin bestimmt werden.	⇑⇑
2-5 Es gilt die 2 aus 3 Regel: Wenn zwei hintereinander zu analysierende Urinproben übereinstimmend positiv oder negativ sind, ist eine Albuminurie bewiesen bzw. ausgeschlossen. Wenn eine der Urinproben negativ und die andere positiv ist, sollte eine 3. Urinprobe auf Albuminurie getestet werden.	**Statement**
2-6 Die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) soll zur Einschätzung der Nierenfunktion benutzt werden.	⇑⇑

Differentialdiagnose der Mikroalbuminurie

Der Befund einer Mikroalbuminurie kann wie folgt interpretiert werden:

a. Ausdruck einer bestehenden Nierenerkrankung bzw. Schädigung des Kapillarsystems;

b. möglicher Schädigungsfaktor bzw. Risikofaktor für eine spätere Nierenerkrankung und

c. Risikofaktor bzw. Prädiktor für das Auftreten oder das Vorhandensein kardiovaskulärer Folgeerkrankungen.

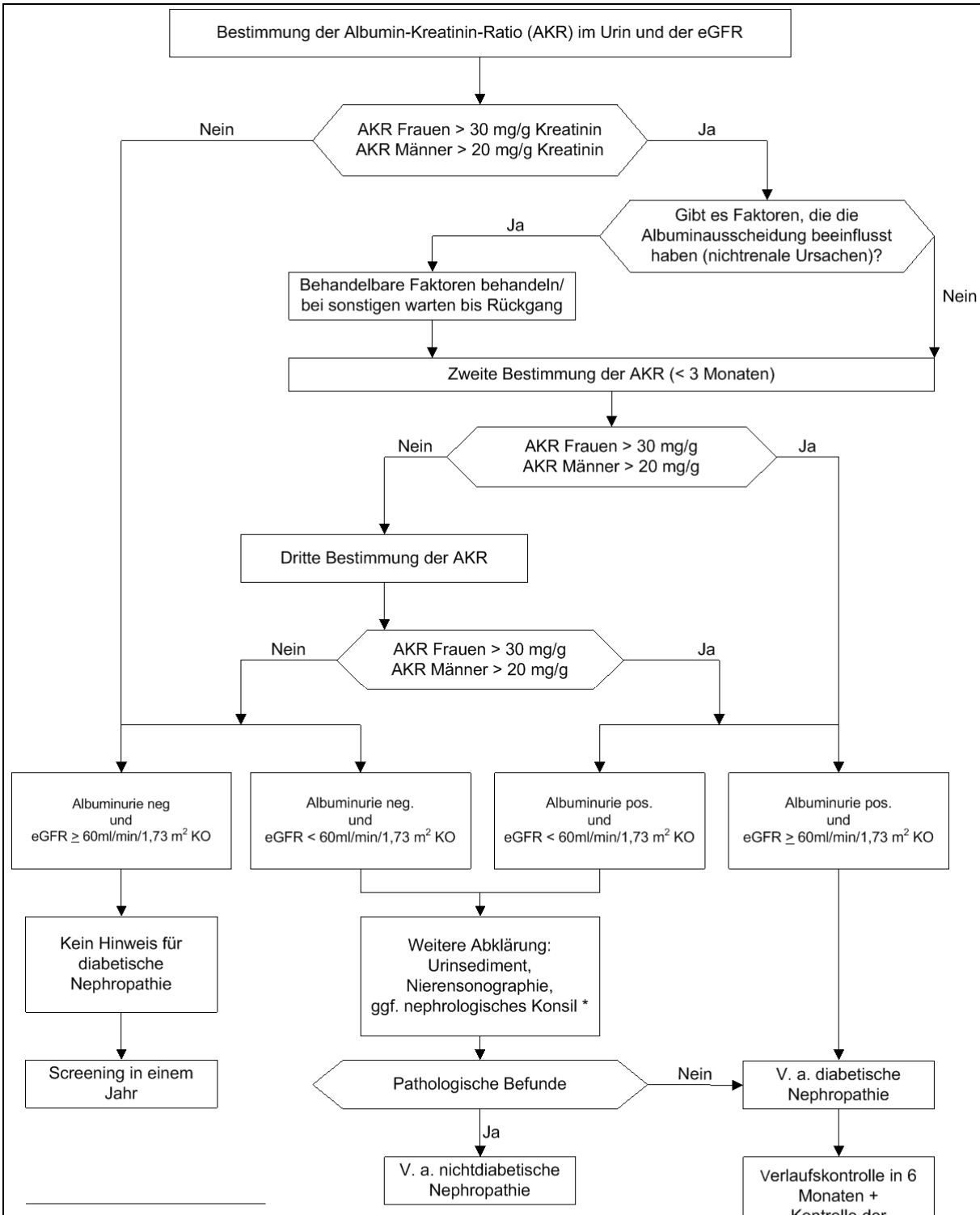
Daneben ist zu denken an:

d. falsch positive Befunde; insbesondere wenn die Kontraindikationen zur Messung (z. B. falscher Zeitpunkt) nicht berücksichtigt wurden;

e. Fehler bei der Bestimmung.

3. Anamnese und allgemeine Diagnostik

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Anamnese	
Im Rahmen der Anamnese sind auch die Risikofaktoren für eine Nierenerkrankung sorgfältig zu erheben (siehe Kapitel H 2 „Risikofaktoren und Screening auf Albuminurie“).	
Grunduntersuchung bei Patienten mit Verdacht auf Nierenerkrankung bei Diabetes (Siehe Algorithmus 1).	
3-1 Neben der Basisdiagnostik sollen eine mikroskopische Untersuchung des Urins auf Erythrozyten, Leukozyten und Albumin sowie die Bestimmung der eGFR erfolgen.	⇑⇑
Differentialdiagnostische Abklärung einer Nierenschädigung (Siehe Tabelle 2).	
3-2 Bei Verdacht auf andere Ursachen der Nephropathie soll eine differentialdiagnostische Abklärung mittels Anamnese sowie einfachen Labor- und bildgebenden Untersuchungen durchgeführt werden.	⇑⇑
3-3 Eine Nierenbiopsie soll nur dann erfolgen, wenn daraus therapeutische oder prognostische Konsequenzen zu erwarten sind.	⇑⇑
Weitergehende Diagnostik bei Patienten mit Diabetes und Nephropathie	
3-4 Patienten mit Diabetes und Nephropathie – mit und ohne Albuminurie – sollen regelmäßig klinisch, ggf. technisch ergänzt, auf weitere diabetesassoziierte Endorganschäden (Fußkomplikationen, Netzhautkomplikationen, neuropathische und makrovaskuläre Komplikationen, Herzinsuffizienz) untersucht werden	⇑⇑



* Der Verdacht auf eine nichtdiabetische Nierenkrankheit besteht insbesondere bei:
- fehlender diabetischer Retinopathie
- stark eingeschränkter oder rasch abfallender Nierenfunktion
- rasch zunehmender Proteinurie oder nephrotischem Syndrom
- therapierefraktärer arterieller Hypertonie
- Zeichen oder Symptomen einer Systemerkrankung

Algorithmus 1: Screening und Diagnostik der Nephropathie bei Diabetes mellitus

Tabelle 2: Erforderliche Untersuchungen mit häufigen/wichtigen Differentialdiagnosen bei Menschen mit Diabetes und Proteinurie und/oder einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² KO.

Untersuchung/ Evaluation	Befund	Differentialdiagnose (Auswahl)	Weiterführende Diagnostik	Therapie/ Mitbetreuung
Erforderliche Untersuchungen				
Anamnese	Generalisierte Arteriosklerose (z. B. pAVK, KHK)	Nierenarterien-stenose	Farbdoppler, CT od. MRT der Nierenarterien	PTA evtl. Operation nach Absprache mit dem Nephrologen
	Langjähriger Hypertonus	Nephrosklerose	Sonographie der Nieren: kleine Nieren	Gute Blutdruck-einstellung auf Zielblutdruck (siehe „Spezifische therapeutische Maßnahmen – Pharmakotherapie“)
	Nierenerkrankung bei Verwandten	Genetisch bedingte Nierenerkrankungen	Ausführliche Familienanamnese und Speziallabor	Vorstellung beim Nephrologen
	Diabetesdauer < 5 Jahre (bei Typ-1-Diabetes)	Diabetische Nephropathie (DNP) unwahrscheinlich	Genaue Anamnese, Urinsediment und Speziallabor	Vorstellung beim Nephrologen
Körperliche Untersuchung	Strömungs-geräusch (paraumbilikal/ Flanke)	Nierenarterien-stenose	Farbdoppler, CT od. MRT der Nierenarterien	PTA evtl. Operation nach Absprache mit dem Nephrologen
Urinstatus mit Teststreifen	Persistierende Mikrohämaturie	Glomerulonephritis	Urinsediment und Speziallabor	Vorstellung beim Nephrologen
	Leukozyturie	Harnwegsinfekt, chronische Pyelonephritis	Nitrit pos. im Status, evtl. Urinkultur mit Antibiogramm	Antibiotische Therapie, bei wiederkehrenden Harnwegsinfekten Vorstellung beim Urologen
Kreatinin-kontrollen	Rascher Anstieg	Akutes Nieren-versagen, rapid progressive Glomerulonephritis	Anamnese (NSAR oder Kontrastmit-tel?), Urinsediment, Speziallabor, Sonographie, Nierenbiopsie	Dringliche Vorstellung beim Nephrologen!
Proteinurie-kontrollen	Protein/Kreatinin Quotient (> 3 g/g Kreatinin)	Glomerulonephritis, Amyloidose	Urinsediment, Speziallabor, Nierenbiopsie	Vorstellung beim Nephrologen
	Rasche Zunahme	Glomerulonephritis, Nierenvenen-thrombose	Urinsediment, Speziallabor, Farbdoppler der Nierenvenen, Nierenbiopsie	Vorstellung beim Nephrologen

Untersuchung/ Evaluation	Befund	Differentialdiagnose (Auswahl)	Weiterführende Diagnostik	Therapie/ Mitbetreuung
Sonographie der Nieren	Verkleinerte Nieren (bds.)	Nephrosklerose, chronische Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis	Hypertonie?, Urinsediment	Gute Blutdruck-einstellung
	Asymmetrische Nierengröße	Nierenarterien-stenose	Farbdoppler, CT od. MRT der Nierenarterien	PTA evtl. Operation nach Absprache mit dem Nephrologen
	Multiple Zysten	Zystenniere	Familienanamnese	Nierensonographie der Angehörigen, Mitbetreuung durch Nephrologen
Augenärztliche Untersuchung	Fehlen einer diabetischen Retinopathie	Typ-1-Diabetes: DNP eher unwahrscheinlich Typ-2-Diabetes: „nur“ bei 60 % der Patienten mit DNP nachweisbar	Urinsediment, Sonographie der Niere	Vorstellung beim Nephrologen
Untersuchung bei Bedarf				
Urinsediment (wenn im Urinstatus Hämaturie od. Leukozyturie)	Dysmorphe Erythrozyten, Erythrozyten-zylinder	Glomerulonephritis	Nierenbiopsie	Vorstellung beim Nephrologen
	Leukozyten-zylinder	Pyelonephritis	Flankenschmerz?, Nitrit positiv im Status, evtl. Urinkultur mit Antibiogramm, Sonographie der Niere	Antibiotische Therapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Bildgebung bei Patienten mit Nierenerkrankung	
Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel (KM)	
3-5 Bei allen Patienten mit Diabetes, die jodhaltige Kontrastmittel (KM) erhalten sollen, soll das Risiko für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie (KIN) geprüft werden. Patienten mit Diabetes mellitus (auch ohne Nierenerkrankung) sind als Risikopatienten zu behandeln.	⇑⇑
Maßnahmen zur Reduktion nephrotoxischer Auswirkungen von Kontrastmittel (KM)	
Die naheliegendste Maßnahme ist der Verzicht auf eine Kontrastmittelgabe. Gerade bei Hochrisikopatienten sollte die Indikation zur radiologischen Untersuchung mit jodhaltigen Kontrastmitteln besonders streng gestellt werden, alternative Untersuchungsmethoden ohne Kontrastmittelexposition sind vorzuziehen. Ist eine Kontrastmittelgabe trotz aller Risiken unumgänglich, muss die Kontrastmittelmenge so gering wie möglich gehalten werden.	
3-6 Alle Patienten mit Diabetes, die jodhaltige Kontrastmittel (KM) erhalten, sollen sich zum Zeitpunkt der Kontrastmittelapplikation im Status eines ausgeglichenen Flüssigkeithaushaltes befinden.	⇑⇑
3-7 Der Serumkreatininspiegel soll innerhalb einer Woche vor, sowie 24 bis 72 h nach Applikation jodhaltiger Kontrastmittel (KM) bestimmt werden.	⇑⇑
Maßnahmen ohne gesicherte Indikationen zur Nephroprotektion	
Folgende Maßnahmen haben keine gesicherte Indikation zur Nephroprotektion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel: • Acetylcystein [37; 38]; • anschließend durchgeführte Dialyse [37; 38]; • Gabe von Diuretika, Mannitol oder vasoaktiven Substanzen.	
Verwendung von Medikamenten bei Applikation von jodhaltigen Kontrastmitteln unter Berücksichtigung der kontrastmittelinduzierten Nephropathie	
Grundsätzlich ist die Kombination nephrotoxischer Substanzen (z. B. NSAR), insbesondere bei Patienten mit Nierenerkrankungen, zu vermeiden. • **ACE-Hemmer** und **Angiotensin-II-Rezeptorblocker** (ARB): Da keine soliden Daten vorliegen und ein plötzliches Absetzen zu Hypertonie und Dekompensation führen kann, sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker während der Kontrastmittel-Behandlung unverändert eingenommen werden. • **Metformin** sollte am Tag der Behandlung aus- und nicht wieder angesetzt werden, bis klar ist, dass keine kontrastmittelinduzierte Nephropathie (KIN) eingetreten ist (die Fachinformation empfiehlt das Absetzen von Metformin 48 Stunden vor der Untersuchung und die Fortsetzung der Therapie nicht früher als 48 Stunden nach Beendigung der Untersuchung und nach Sicherstellung der normalen Nierenfunktion). In Abhängigkeit von Blutzuckerkontrolle und Nierenfunktion kann eine alternative Therapie mit Insulin erwogen werden. • **Diuretika**: Eine prophylaktische forcierte Diurese mit Schleifendiuretika steigert das Risiko für eine KIN. Die meisten Autoren raten dazu, die Diuretika 24 Stunden vor der Kontrastmittelgabe zu stoppen und sie erst 24 Stunden nach der Behandlung wieder einzusetzen. *Fazit für die Praxis* Die Kontrastmittelnephropathie stellt nach wie vor eine große medizinische Herausforderung dar.	

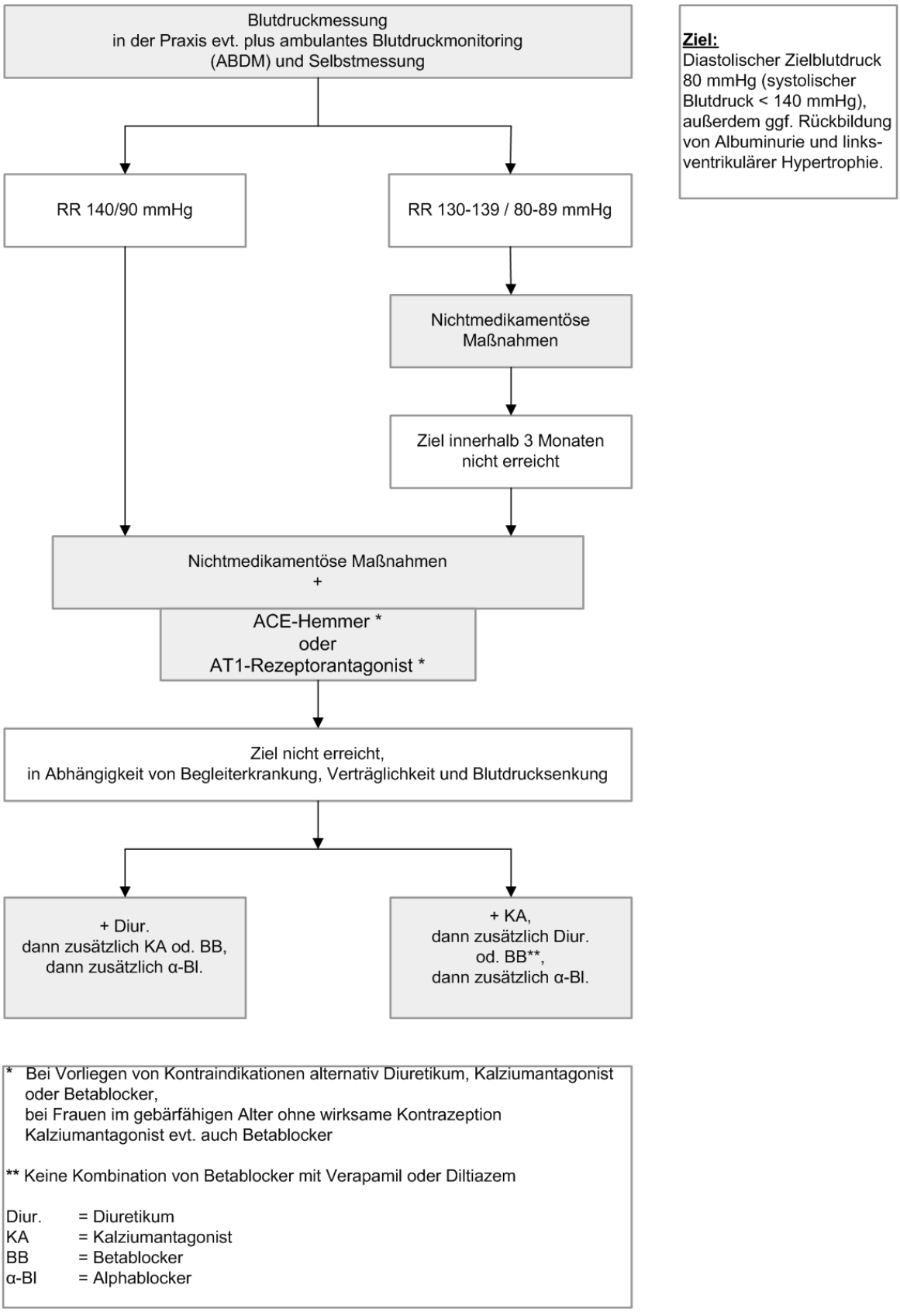
Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Aufgrund der schwachen oder inkonsistenten Datenlage sind einheitliche Empfehlungen bisher nicht veröffentlicht. Für den Kontrastmittel applizierenden Arzt sind v. a. das Erkennen des wohl wichtigsten Risikofaktors – einer vorbestehenden Niereninsuffizienz – und eine entsprechende Sensibilisierung bei der Kontrastmittelgabe wichtig.	
Applikation von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln	
3-8 Vor der Verabreichung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel (KM) soll das mögliche Auftreten einer Nephrogenen Systemischen Fibrose (NSF) in Betracht gezogen werden.	⇑⇑
Zum Ausschluss einer Niereninsuffizienz sollen vor jeder Applikation von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln der Kreatininwert und die eGFR bestimmt werden.	
Alternative: CO2-Angiographie	
Für die Darstellung von peripheren Gefäßen kann bei Kontraindikationen für jodhaltiges oder gadoliniumhaltiges Kontrastmittel eine CO2-Angiographie durchgeführt werden. Aufgrund von abdominellen Schmerzen bei Gaseintritt in die Arteria mesenteria superior, sollte die CO2-Angiographie nur für die Darstellung von peripheren Gefäßen eingesetzt werden.	

4. Therapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4.1 Allgemeine Behandlungsstrategien	
Einschränkung der Proteinzufuhr	
4-1 Patienten mit Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz sollte eine tägliche Eiweißzufuhr von 0,8 g/kg empfohlen werden.	⇑
Anämie	
Neben einer ungenügenden Eisenversorgung scheint eine gestörte Regulation der Erythropoetin-synthese ein wesentlicher Faktor der Anämieentwicklung zu sein. Eine differentialdiagnostische Abklärung ist in jedem Fall indiziert.	
4-2 Erythropoetin (EPO) sollte bei renaler Anämie eingesetzt werden, um den Hämoglobinspiegel auf 10,5-11,5 g/dl anzuheben. Ein Eisenmangel ist auszuschließen.	⇑
Rauchen und Progression der Nephropathie	
4-3 Allen Patienten mit Diabetes soll geraten werden, das Rauchen einzustellen, um das Risiko der Nephropathieentwicklung und -progression sowie der Gefäßschädigung zu reduzieren.	⇑⇑
Weitere Maßnahmen	
Weiterhin sind auch für Menschen mit Diabetes folgende nephroprotektive Maßnahmen, die allgemein für Patienten mit Niereninsuffizienz gelten, wesentlich [39]: • Vermeidung von Röntgenkontrastmitteln; • Vermeidung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Langzeiteinnahme von Mischanalgetika; • antibiotische Therapie von Harnwegsinfektionen; • Anpassung von Medikamenten an die reduzierte Nierenfunktion.	
4.2 Spezifische therapeutische Maßnahmen – Pharmakotherapie des Diabetes mellitus, der Hypertonie und der Dyslipoproteinämien	
Diabetesbehandlung	
4-4 Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz neigen zu Hypoglykämien. Daher ist der Hb1Ac-Zielwert in Abhängigkeit von Komorbidität und Therapiesicherheit individuell einzustellen.	**Statement**
Stoffwechselkontrolle zur Primärprävention der diabetischen Nephropathie	
4-5 Bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes sollte zur Primärprävention einer Nephropathie ein HbA1c-Korridor zwischen 6,5 % **(48 mmol/mol)** und 7,5 % **(58 mmol/mol)** angestrebt werden.	⇑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-6 Bei Vorliegen makroangiopathischer Komplikationen sollte der HbA1c-Zielwert auf 7,0-7,5 % **(53-58 mmol/mol)** angehoben werden.	⇑
Stoffwechseleinstellung und Nephropathieprogression	
4-7 Zur Verhinderung der Progression der diabetischen Nephropathie sollte ein HbA1c-Zielwert < 7,0 % (**< 53 mmol/mol**) angestrebt werden, sofern eine klinisch relevante Makroangiopathie und eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung ausgeschlossen sind.	⇑
Insulintherapie bei nachlassender Nierenfunktion	
4-8 Bei unzureichender Stoffwechselführung unter oralen Antidiabetika, Neigung zu Hypoglykämien oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes sollte der Patient unabhängig vom Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung auf eine Insulintherapie umgestellt werden.	⇑
Zusammenfassung Orale Antidiabetika können bei nachlassender Nierenfunktion ab einer Clearance < 60 ml/min nur noch bedingt eingesetzt werden, ab einer Clearance < 30 ml/min sind fast alle Substanzen kontraindiziert. Für den sachgerechten Einsatz von oralen Antidiabetika bei Menschen mit Typ 2-Diabetes und Niereninsuffizienz ist die Kenntnis der aktuellen Nierenfunktion (errechnete oder gemessene Clearance) und ihre Verlaufskontrolle in 3- bis 6- monatigen Abständen erforderlich. Bei unzureichender Stoffwechselführung unter oralen Antidiabetika, Neigung zu Hypoglykämien oder Verschlechterung des Allgemeinbefindens sollte der Patient unabhängig von der Clearance auf eine Form der Insulintherapie eingestellt werden.	
Antihypertensive Therapie	
4-9 Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie sollen mit antihypertensiven Medikamenten behandelt werden.	⇑⇑
4-10 Bei Patienten mit Diabetes mellitus soll ein diastolischer Zielblutdruck von 80 mmHg angestrebt werden.	⇑⇑
4-11 Der systolische Blutdruck sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus zuverlässig unter 140 mmHg gesenkt werden. Individuelle Gegebenheiten sind zu berücksichtigen.	⇑
4-12 Die Datenlage zur anzustrebenden Höhe des Blutdrucks ist bei einer Niereninsuffizienz der Stadien 4 und höher unklar.	**Statement**
4-13 Patienten mit diabetischer Nephropathie und Hypertonie sollen mit ACE-Hemmern behandelt werden, denn diese hemmen die Progression der Niereninsuffizienz effektiver als andere Antihypertensiva.	⇑⇑
4-14 Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern sollen Patienten mit Niereninsuffizienz und Hypertonie mit AT1-Rezeptorantagonisten behandelt werden.	⇑⇑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-15 Die Indikationsstellung zur Kombination von ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-antagonisten soll Spezialisten vorbehalten sein.	⇑⇑
4-16 In der antihypertensiven Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern bzw. AT1-Rezeptor-antagonisten können langwirkende Kalziumantagonisten eingesetzt werden.	⇔
4-17 Kalziumantagonisten sollten bei Kontraindikationen für ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonistenblocker als Alternative auch primär eingesetzt werden, z. B. in der Schwangerschaft.	⇑
4-18 Betablocker können als Kombinationspartner zum Erreichen der Zielblutdruckwerte bei Diabetes mellitus mit und ohne Nephropathie eingesetzt werden.	⇔
4-19 Betablocker sollten insbesondere zur Prävention koronarer Komplikationen eingesetzt werden.	⇑
4-20 Diuretika können als Kombinationspartner zum Erreichen der Zielblutdruckwerte bei Diabetes mellitus mit und ohne Nephropathie eingesetzt werden.	⇔
4-21 Im Vergleich zu den übrigen Antihypertensivagruppen, aber auch zu Placebo, kann sich unter Therapie mit Diuretika oder Betablockern die Glukosetoleranz verschlechtern.	**Statement**
Kombinationstherapie Im Mittel sind 2 bis 3 Antihypertensiva aus verschiedenen Wirkstoffgruppen notwendig, um die Blutdruckzielwerte zu erreichen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus werden als Kombinationspartner für primär eingesetzte ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten außer Kalziumantagonisten Diuretika empfohlen: Thiazide oder Thiazidanaloga bis zu einem Serumkreatinin von 1,8 mg/dl, Schleifendiuretika bei stärker eingeschränkter Nierenfunktion. Für eine Dreifachkombination stehen dann vor allem Betablocker zur Verfügung, die bei Patienten mit KHK auch schon in der Zweifachkombination eingesetzt werden. Bei einer Kontraindikation gegen Betablocker sollte statt eines Dihydropyridins Verapamil gegeben werden.	
Einsatz von Antihypertensiva bei Patienten mit normalem Blutdruck	
4-22 Die Studienlage gibt keine schlüssige Antwort auf die Frage, ob bislang nicht antihypertensiv behandelte Menschen mit Diabetes und ohne Albuminurie und mit Blutdruckwerten unter 140/90 mmHg oder Diabetiker mit Mikroalbuminurie und Blutdruckwerten unter 130/80 mmHg bereits mit Antihypertensiva behandelt werden sollen.	**Statement**
4-23 Bei Patienten mit Diabetes ohne Albuminurie und Blutdruckwerten unter 140/90 mmHg und bei Patienten mit Diabetes und Mikroalbuminurie sowie Blutdruckwerten unter 130/80 mmHg kann eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptor-antagonisten erwogen werden, wenn zusätzliche Risiken für die Entwicklung oder Progredienz einer Nephropathie bestehen, z. B. bei Nichterreichen der Zielwerte für HbA1c oder bei familiärer Belastung mit diabetischer Nephropathie.	⇔



Algorithmus 2: Indikationsstellung und antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Therapie der Dyslipoproteinämien	
Eine Senkung des LDL-Cholesterins unter 100 mg/dl wird empfohlen. Um die Therapie der Dyslipoproteinämien an die aktuellen Befunde des Patienten anzupassen, sind Kontrollen des Lipoproteinstatus im Abstand von etwa 3 bis 6 Monaten sinnvoll.	
4-24 Menschen mit Diabetes und einer Nephropathie sowie erhöhtem Spiegel des LDL-Cholesterins sollten Statine als Mittel erster Wahl erhalten, insbesondere im Frühstadium der Niereninsuffizienz.	⇑
Bezüglich des speziellen Vorgehens im Rahmen der lipidsenkenden Behandlung werden zwei Strategien diskutiert [40]: 1. LDL-Cholesterinsenkung auf Zielwert < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/L) (AkdÄ, DGIM, DGK); 2. Strategie der festen Dosis (DEGAM).	
4-25 Bei terminaler Niereninsuffizienz ist die Wirksamkeit von Statinen nicht gesichert.	**Statement**
4-26 Bei einer eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m² KO soll die Dosierung von Lovastatin, Simvastatin und Rosuvastatin gesenkt werden. Bei Atorvastatin, Fluvastatin und Pravastatin ist diese Dosisanpassung nicht erforderlich.	⇑⇑
4-27 Wird ein Patient mit Fenofibrat, Gemfribrozil oder Nikotinsäure behandelt, sollen bei Absinken der eGFR unter 50 ml/min/1,73 m^2 KO bzw. bei Einleitung einer Dialyse die Dosierungen reduziert werden.	⇑⇑
4-28 Eine Kombination von Statinen mit Fibraten soll bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz wegen des erhöhten Risikos unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Rhabdomyolyse) nicht angewendet werden.	⇓⇓
4.3 Behandlung weiterer Folgeerkrankungen	
Das Restless-Legs-Syndrom (RLS)	
Drei Symptome treten bei fast allen betroffenen Patienten auf und müssen zur Diagnosestellung erfüllt sein. Diese sind: 1. Ein erheblicher Bewegungsdrang der Beine, der gewöhnlich durch unangenehme, oft quälende Parästhesien der Beine, seltener auch der Arme begleitet oder verursacht wird. 2. Verstärkung des Bewegungsdrangs und der unangenehmen Empfindungen in Ruhesituationen, ganz besonders ausgeprägt in den Abend- und Nachtstunden. Die Beschwerden treten meist beidseitig symmetrisch auf. 3. Die Beschwerden lindern sich oder verschwinden typischerweise durch Bewegung.	
4-29 L-DOPA oder Dopaminagonisten sollten als Therapie der ersten Wahl des Restless-Legs-Syndroms empfohlen werden.	⇑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Urämischer Pruritus	
4-30 Die Evidenzlage für die Wirksamkeit verschiedener Medikamente (wie z. B. Gabapentin, Gamma-Linolensäure) zur Behandlung des urämischen Pruritus ist eingeschränkt. Aus diesem Grund kann keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden.	**Statement**
Die Ursachen für den Juckreiz bei niereninsuffizienten Patienten sind vielfältig. Dazu zählen eine trockene Haut, Anämie, erhöhtes Parathormon sowie erhöhte Aluminium- und Magnesiumspiegel. Zusätzlich kann der Diabetes mellitus selbst zum Auftreten eines Juckreizes beitragen. Die Diagnose ergibt sich durch die Anamnese. Außerdem fallen bei den körperlichen Untersuchungen möglicherweise Kratzspuren auf. Die Entnahme einer Hautprobe ist in der Regel nicht erforderlich. Es ist keine standardisierte Therapie des urämischen Juckreizes beschrieben. Die Betreuung von diabetischen Patienten mit urämischem Pruritus ist häufig schwierig und eine Einbeziehung eines Nephrologen ratsam. Folgendes praktische Vorgehen wird empfohlen [41-44]: • Ausschluss einer ausgeprägten Anämie, eines schweren sekundären Hyperparathyreoidismus oder einer Aluminiumintoxikation nach langjähriger Einnahme von aluminiumhaltigen Phosphatbindern. • Sollte keine Ursache für den Juckreiz identifizierbar sein, ist zunächst eine topische Behandlung zu beginnen (milde Seifen, Hautcremes mit hohem Feuchtigkeitsgehalt, Capsaicin- und urea- bzw. steroidhaltige Cremes). • Sollte eine topische Therapie nicht ausreichen, kann bei bereits dialysepflichtigen Patienten gelegentlich eine Linderung des Juckreizes durch eine Steigerung der Dialysedauer und -frequenz erreicht werden. • Wenn die zuvor genannten Therapieansätze zu keiner Linderung der Beschwerden geführt haben, kann ein medikamentöser Therapieversuch erfolgen. • Bei Patienten, die weder auf eine topische noch auf eine systemische Therapie ausreichend ansprechen, kann auch eine physikalische Phototherapie mit UV-B Strahlung versucht werden. Eine definitive Beseitigung des urämischen Pruritus ist nur durch eine Nierentransplantation möglich.	
Sexuelle Funktionsstörungen	
4-31 Sexuelle Funktionsstörungen bei Menschen mit Diabetes und Nierenerkrankung sollten angemessen thematisiert und wenn nötig behandelt werden. Die Behandlung sollte ggf. multidisziplinär erfolgen.	⇑
Folgende Punkte sind bei der Therapie zu berücksichtigen [45-48]: • gute Einstellung des Diabetes mellitus; • Medikamente, z. B. Betablocker, die eine sexuelle Dysfunktion verschlimmern, sollten vermieden werden; • Korrektur einer bestehenden Anämie mittels Eisen- und Erythropoetintherapie auf einen Hb-Wert von 10,5-11,5 g/dl; • Erhöhung der Dialysedauer und -frequenz; • psychische Störungen (u. a. Depression, Störungen in der Paarbeziehung) sollten thematisiert und wenn möglich behandelt werden.	
Maligne Erkrankungen	
Bei dialysepflichtigen Patienten treten gehäuft maligne Erkrankungen (z. B. Nieren-, Blasen-, Cervix- oder Schilddrüsenkarzinom sowie multiples Myelom) auf.	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Bei Patienten, welche über einen längeren Zeitraum Cyclophosphamid erhielten oder eine Analgetikanephropathie als renale Grunderkrankung haben, sollte in regelmäßigen Abständen die Niere und die ableitenden Harnwege sonographisch kontrolliert und/oder der Urin zytologisch auf Malignom verdächtige Zellen analysiert werden [49]. Ob die ansonsten für die Bevölkerungen empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen bei allen Dialysepatienten durchgeführt werden sollen ist unklar [50; 51] und sollte individuell unter Berücksichtigung des Gesundheitszustandes entschieden werden. Bei Frauen, die auf eine Nierentransplantation warten, ist eine jährliche gynäkologische Untersuchung erforderlich. Zusätzlich sollte bei allen über 45-jährigen Patienten eine Darmspiegelung stattfinden. Patienten, welche vor der geplanten Transplantation bereits ein Karzinom hatten, müssen, je nach Art des Karzinoms für mindestens zwei bis fünf Jahre tumorfrei gewesen sein, bevor sie als transplantabel gelten.	
4.4. Nierenersatztherapie bei Diabetes mellitus	
Vorbereitung und Indikationsstellung einer Nierenersatztherapie	
4-32 Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz Stadium 4 (GFR < 30 ml/min/ 1,73 m^2 KO) sollen frühzeitig über die Nierenersatztherapie aufgeklärt und entsprechend vorbereitet werden.	⇑⇑
4-33 Unabhängig vom Einstiegsverfahren sollten die Armvenen proximal des Handgelenkspalts für die Anlage einer Dialysefistel geschont werden.	⇑
4-34 Die Indikation zum Dialysebeginn sollte sich eher nach den Symptomen und Befunden bei Nierenversagen richten und weniger nach dem Ausmaß der Nierenfunktionsschädigung, da urämiespezifische Symptome oder therapierefraktäre Überwässerung bei Menschen mit Diabetes bereits in einem Clearance-Bereich von 10-15 ml/min/1,73m2 KO auftreten können.	⇑
Auswahl des Nierenersatzverfahrens	
4-35 Wegen der Option einer eigenverantwortlichen Behandlung, einer besseren Prognose in den ersten Behandlungsjahren, längerer Aufrechterhaltung der Nierenrestfunktion sowie der Möglichkeit einer kontinuierlichen Ultrafiltration und Entgiftung sollte die Peritonealdialyse als Einstiegsbehandlung favorisiert werden.	⇑
4-36 Die Auswahl des Nierenersatzverfahrens soll sich nach den speziellen Indikationen und Kontraindikationen des jeweiligen Verfahrens, den Patientenpräferenzen und den individuellen Lebensumständen richten.	⇑⇑
Gefäßzugang für Hämodialyse	
Präoperative Evaluation	
4-37 Vor der Anlage einer Dialysefistel sollen der arterielle und der venöse Gefäßstatus der oberen Extremitäten dokumentiert werden.	⇑⇑
Erstanlage des Shunts – Shunttypen	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-38 Native arteriovenöse Fisteln (AVF) sollten Kunststoffprothesen (Arteriovenöser Graft – AVG) vorgezogen werden	⇑
4-39 Die native AVF am Arm ist der optimale Hämodialysezugang und soll so distal wie möglich angelegt werden.	⇑⇑
4-40 Getunnelte zentralvenöse Hämodialysekatheter sollten nur zur Überbrückung oder bei Versagen primärer Fistelanlagen, nicht korrigierbarem Stealsyndrom der Hand, zentralvenösen Verschlüssen oder schwerer Herzinsuffizienz angelegt werden.	⇑
Zentralvenöse Dialysekatheter	
4-41 Zentralvenöse Katheter mit einer geplanten Liegedauer von mehr als 3 Wochen sollen getunnelt angelegt werden.	⇑⇑
4-42 Der Zugang über die rechte V. jugularis interna sollte bevorzugt werden, da der Zugang über die V. subclavia mit einem hohen Risiko zentralvenöser Stenosen verknüpft ist.	⇑
Peritonealdialyse (PD)	
Kathetertyp, Implantationstechnik	
4-43 Peritonealdialysekatheter sollten in spezialisierten Zentren implantiert werden.	⇑
4-44 Bei PD-Katheteranlage sollte eine perioperative Antibiotikaprophylaxe mit einem staphylokokkenwirksamen Cephalosporin erfolgen.	⇑
Nieren-/Pankreastransplantation bei Patienten mit Typ-1-Diabetes	
Patientenauswahl und Management nach Transplantation	
4-45 Bei allen Patienten mit Typ-1-Diabetes und fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit potentiell reversiblen diabetesassoziierten Komplikationen soll die Option der Nieren-/ Pankreastransplantation überprüft werden.	⇑⇑
4-46 Menschen mit Typ-1-Diabetes und fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR< 30 ml/min/1,73 m^2 KO) sollen bereits vor Eintritt der Dialysebehandlung zur kombinierten Nieren-/ Pankreastransplantation vorgesehen werden.	⇑⇑
Komplikationen	
4-47 Das postoperative Management nach Nieren-/Pankreastransplantation soll in einem erfahrenen Transplantationszentrum erfolgen.	⇑⇑
Qualität der Nachsorge	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-48 Komplexe medizinische Probleme bei Patienten nach Pankreas-/Nierentransplantation (z. B. unklare Temperaturerhöhung, Planung elektiver Eingriffe aller Art und Patientenbetreuung nach Notfallmaßnahmen) sollen in Kooperation mit dem Transplantationszentrum behandelt werden.	⇑⇑
Nierentransplantation bei Typ-2-Diabetes	
Indikationen für die Nierentransplantation bei Typ-2-Diabetes	
4-49 Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2KO) und Typ-2-Diabetes sollten bereits vor Eintritt der Dialysepflichtigkeit in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden, um durch genauere Evaluierung und ggf. durch eine vor Eintritt der Dialysepflichtigkeit durchgeführte Transplantation (ggf. durch Lebendspende) die Mortalität und Morbidität zu reduzieren.	⇑
Postoperative Nachsorge	
4-50 Infolge der immunsuppressiven Therapie ist bei transplantierten Menschen mit Typ-2-Diabetes die Einstellung des Stoffwechsels und des Blutdrucks erschwert. Deshalb kommt – neben der Transplantationsnachsorge – der Kontrolle von Blutdruck- und Stoffwechseleinstellung eine besondere Bedeutung zu.	**Statement**

5. Rehabilitation bei Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Besonderheiten der Rehabilitation bei Diabetes und Nierenerkrankungen	
5-1 Bei Patienten mit Diabetes und Nierenerkrankungen sowie ausgeprägtem und unzureichend eingestelltem Risikoprofil trotz Standardtherapie, z. B. schwer einstellbarer Hypertonie, schweren Begleiterkrankungen wie Z. n. Amputation(en), Schlaganfall oder Herzinsuffizienz, ausgeprägter psychosozialer Problematik sowie bei drohender Berufs-/Erwerbsunfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit sollte eine zeitlich begrenzte Rehabilitationsmaßnahme in spezialisierten Rehabilitationseinrichtungen (Heilverfahren: ambulant oder stationär) mit nephrologischer und diabetologischer Fachkompetenz empfohlen werden.	⇑
5-2 Rehabilitationsmaßnahmen kommen bei Menschen mit Diabetes und Nierenerkrankungen im Vordialysestadium, bei dialysepflichtigen Menschen mit Diabetes und bei (Pankreas-) Nierentransplantierten Patienten in Betracht.	**Statement**
5-3 Die multidisziplinäre nephrologische Rehabilitation umfasst folgende Bereiche: • somatischer Bereich; • edukativer Bereich; • psychologischer Bereich; • beruflicher/sozialer Bereich. Vor Einleitung eines Rehabilitations-/AHB-Verfahrens sind Rehabilitationsbedürftigkeit, -fähigkeit und -prognose zu prüfen.	**Statement**
Indikationen	

Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation soll empfohlen werden:
• nach akutem oder chronischem Nierenversagen mit Dialysepflicht;
• bei noch nicht dialysepflichtigen Patienten mit Nephropathie zum Erhalt der Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben;
• nach Transplantationen;
• in ausgewählten Fällen:
  ○ bei ausgeprägtem Risikoprofil,
  ○ bei besonderem Schulungsbedarf,
  ○ bei ausgeprägten Wundheilungstörungen,
  ○ nach größeren chirurgischen Eingriffen (z. B. Amputation),
  ○ nach schweren Komplikationen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall,
  ○ bei Adhärenzproblemen,
  ○ bei die Therapie erschwerenden Komorbiditäten,
  ○ bei erkrankungsbedingten Beeinträchtigungen der Aktivitäten und der Teilhabe,
  ○ bei gravierender Gefährdung oder bereits eingetretender Minderung der Erwerbsfähigkeit.	

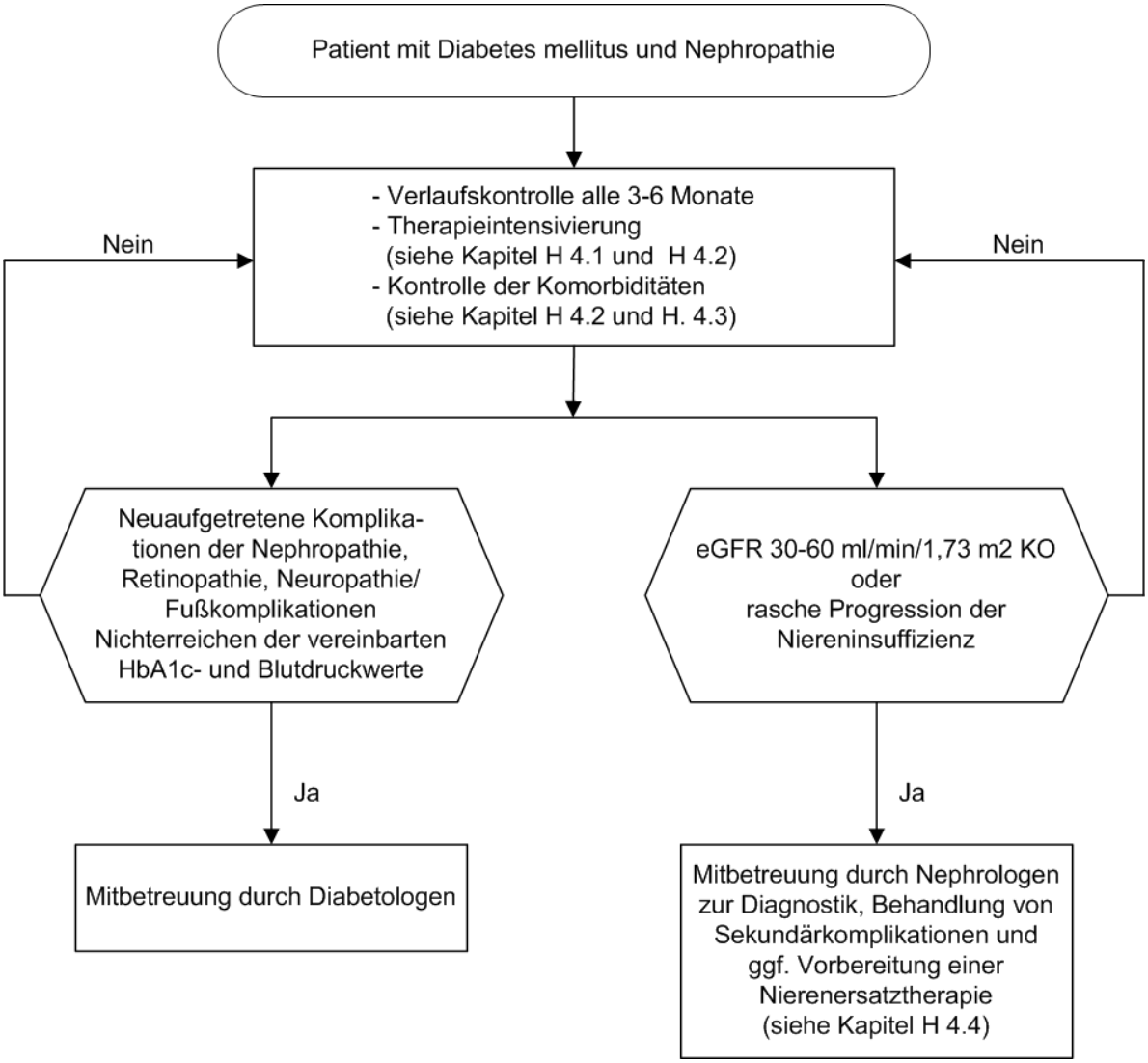
Rehabilitation im Vordialysestadium	
Ziel der medizinischen Rehabilitation im Vordialysestadium bei Diabetes und Nierenerkrankung ist es – neben physischer und psychischer Stabilisierung des Patienten – den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen. Dies erfolgt u. a. durch: • fachärztliche nephrologische und diabetologische Betreuung mit entsprechend ausgebildeten Therapeutinnen und Therapeuten sowie Sicherung der nephrologischen und diabetologischen Diagnosen; • standardisierte Schulungen (Diabetes, Hypertonie);	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
• Optimierung der konservativen Therapie; • Identifizierung von Nephrotoxinen; • Vorbeugung und Behandlung von Folgeerkrankungen durch Beeinflussung der relevanten Risikofaktoren; • psychologische Interventionen; • sozialpädagogische Beratung; • physikalische Therapie mit Krankengymnastik; • Sport- und Bewegungstherapie; • Ergotherapie; • Ernährungsberatung und -schulung mit praktischen Übungen usw.	
Rehabilitation im Dialysestadium	
Die Ziele sind ähnlich denen unter H 5.3.1 genannten, bedürfen aber teilweise anderer Umsetzungen und anderer Umsetzungsvoraussetzungen. Anforderungen an die Rehabilitationseinrichtung und Inhalte der Rehabilitation sind: • Möglichkeit der Durchführung der Dialyse (Hämodialyse und Peritonealdialyse) in der Klinik; • Wissensvermittlung zum Dialyseverfahren; • Anpassung des Inhaltes des Programms (Physiotherapie, Diätschulung, berufliche Rehabilitation) an die Problemstellung; • Psychotherapeutische Begleitung.	
Rehabilitation nach Nierentransplantation	
Die medizinische Rehabilitation nach Nierentransplantation ist vor allem abhängig von der Transplantatfunktion. Spezielle Schulungsprogramme (wie z. B. ein Nieren- oder Hypertonieschulungsprogramm) sollen den späteren Umgang mit dem Transplantat vereinfachen und die Transplantatüberlebenszeit verlängern. Reduzierter Allgemein- und/oder Ernährungszustand sowie behandlungsbedürftige Begleit- und Folgeerkrankungen vor allem im Herz-Kreislaufsystem und am Bewegungsapparat, auf psychischer Seite therapiebedürftige seelische Reaktionen z. B. durch die Organspende (bei Lebend- und Leichenspende) und im sozialmedizinischen Bereich Wiedererlangung der Erwerbsfähigkeit stellen daher eine gesonderte Indikation zur Rehabilitation dar. Ziele der Rehabilitation bei nierentransplantierten Patienten sind die Wiedererlangung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Gesundheitstraining bezüglich der für das Transplantat bestehenden Risikofaktoren und psychologische Betreuung besonders im Hinblick auf seelische Reaktionen auf die Transplantation bzw. auf die Begleitmedikation. Im Gesundheitsbildungsbereich ist die Förderung des Selbstmanagements und der Adhärenz zu berücksichtigen. Anforderungen an die Rehabilitationseinrichtung und Inhalte der Rehabilitation bei Nierentrans-plantation sind: • Rehabilitation psychischer Einschränkungen nach Transplantation • berufliche Wiedereingliederung.	

6. Versorgungsmanagement und Schnittstellen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Eine optimierte Versorgung bedarf der fachgerechten Diagnostik, regelmäßiger Kontrolluntersuchungen, einer multidisziplinären Betreuung und der Vernetzung aller, die an der Behandlung der diabetischen Nephropathie beteiligt sind.	
6-1 Bei Patienten mit Diabetes und Nephropathie sowie einer eGFR > 60 ml/min/ 1,73 m^2 KO sollten die Langzeitbetreuung, die Dokumentation und die Koordination notwendiger diagnostischer, therapeutischer und rehabilitativer Maßnahmen grundsätzlich innerhalb des hausärztlichen Bereiches bzw. durch einen Arzt mit der Zusatzbezeichnung Diabetologie (vergeben durch die DDG bzw. eine Landesärztekammer) oder eine diabetologisch besonders qualifizierte Einrichtung erfolgen.	⇑
6-2 Kommt es zu einer Progression der Erkrankung oder liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine höhergradige Nierenfunktionseinschränkung vor, soll eine gemeinsame Betreuung durch Hausarzt, Diabetologen und Nephrologen angestrebt werden.	⇑⇑
6-3 Eine Kooperation mit dem Diabetologen bzw. einer qualifizierten Einrichtung sollte bei folgenden neu aufgetretenen Komplikationen erfolgen: • diabetische Nephropathie, Retinopathie oder Neuropathie/Fußkomplikationen; • Nichterreichen der vereinbarten HbA1c- und Blutdruckwerte trotz Therapietreue.	⇑
6-4 Eine Kooperation mit dem Nephrologen sollte bei folgenden Konstellationen erfolgen: • zur weiteren Abklärung einer Nierenerkrankung bei Verdacht auf eine nichtdiabetische Nephropathie (siehe Kapitel H 3 „Anamnese und allgemeine Diagnostik“) soweit diese klinisch relevant ist; • bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz ab Stadium 3 (eGFR < 60 ml/min/ 1,73 m^2 KO) sowie bei Patienten über 65 Jahre und einer eGFR < 45 ml/min/ 1,73 m^2 KO zur Diagnostik der zugrunde liegenden Nierenerkrankung, zur Abschätzung der Möglichkeit einer Prognoseverbesserung, zur Verzögerung der Progression der Nierenfunktionsverschlechterung und zur Therapie renaler Begleitkomplikationen; • bei nicht ausreichender Blutdruckkontrolle zur weiteren Diagnostik und Therapie.	⇑
6-5 Eine Kooperation mit dem Nephrologen soll bei folgenden Konstellationen erfolgen: • bei einer rasch progredienten Nierenfunktionsverschlechterung; • ab Stadium 4 (eGFR < 30 ml/min/ 1,73 m^2 KO) zusätzlich zu den unter Empfehlung 6-4 bei Stadium 3 genannten Aspekten zur Vorbereitung einer Nierenersatztherapie.	⇑⇑
6-6 Eine Einweisung zur stationären Behandlung sollte insbesondere bei folgenden Indikationen erwogen werden: • bei manifesten oder drohenden schwerwiegenden Komplikationen der Niereninsuffizienz; • bei hypertensiver Entgleisung und maligner Hypertonie; • zur Abklärung einer nicht diabetischen Nierenerkrankung mit invasiven Maßnahmen; • bei schwerwiegenden kardiovaskulären, infektiösen, immunologischen oder	⇑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
sonstigen Komplikationen und Erkrankungen mit drohendem Nierenversagen oder drohender Lebensgefahr; • zur Anlage eines Dialysezuganges; • bei Komplikationen der Nierenersatztherapie; • bei Dialysepatienten und nach Nierentransplantation/Nieren-/Pankreas-transplantation wenn schwerwiegende Erkrankungen auftreten; • bei Entscheidung über Dialyseabbruch oder Therapieverzicht sowie ggf. zur Einleitung von Palliativmaßnahmen.	
Rehabilitationsmaßnahmen sollten insbesondere erwogen werden: • um die Wiedererlangung der Erwerbsfähigkeit und/oder Teilhabe in allen Lebensbereichen zu fördern sowie Motivation und Schulung zum Selbstmanagement zu verbessern.	



Algorithmus 3: Schnittstellendefinition

7. Qualitätsmanagement, Qualitätsindikatoren und Leitlinien-Implementierung

Ärzte sind sowohl durch das Berufsrecht als auch durch das Sozialrecht zur Qualitätssicherung und zur fachlichen Fortbildung verpflichtet.

Dabei haben sie die in der Berufsordnung festgeschriebenen Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung zu berücksichtigen.

Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator (den Kapitel der Leitlinien zugeordnet)	Nummer der entsprechenden Empfehlung
H 2 Risikofaktoren und Screening auf Albuminurie	
H 2.1 Risikofaktoren für Nierenerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus	
Z: Anzahl der Patienten, bei denen Risikofaktoren für eine Nierenerkrankung erfasst sind. **N:** Alle Menschen mit Diabetes.	**2-1**
H 2.2.4 Die Bestimmung des Serumkreatinins und Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) im Rahmen eines Screenings	
Z: Anzahl der Patienten, bei denen die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bestimmt wurde. **N:** Alle Patienten mit Diabetes und vorliegender Albuminurie.	**2-6**
H 3.5 Bildgebung bei Patienten mit Nierenerkrankung	
H 3.5.1.1 Maßnahmen zur Reduktion nephrotoxischer Auswirkungen von Kontrastmitteln	
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.	**3-7**
H 4.2 Spezifische therapeutische Maßnahmen – Pharmakotherapie der Hypertonie	
Z: Anzahl der Patienten, die mit ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten behandelt werden. **N:** Alle Patienten mit diabetischer Nephropathie und Hypertonie.	**4-13 und 4-14**
H 4.4 Nierenersatztherapie bei Diabetes mellitus	
H 4.4.3 Gefäßzugang für Hämodialyse	
Z: Anzahl der Patienten, bei denen im Rahmen der präoperativen Untersuchung vor Anlage der Dialysefistel der arterielle und venöse Gefäßstatus der oberen Extremitäten dokumentiert wurden. **N:** Alle Patienten mit Anlage einer Dialysefistel.	**4-37**
H 4.4.5 Nieren-/Pankreastransplantation bei Patienten mit Typ-1-Diabetes	

Qualitätsindikator (den Kapitel der Leitlinien zugeordnet)	Nummer der entsprechenden Empfehlung
Z: Anzahl der in einem Transplantationszentrum vorgestellten Patienten. **N:** Alle Menschen mit Typ-1-Diabetes und fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR< 30 ml/min/1,73m²KO) ohne Dialyse.	**4-46**

Bei den vorgeschlagenen Indikatoren handelt es sich um **methodisch vorläufig bewertete Indikatoren**, für die jedoch im Hinblick auf die praktische Anwendung weitere Spezifikationen (konkrete Datenfelder) und einen Validierung im Rahmen von Pilottests erforderlich sind.

H. Hintergrund und Evidenz

© äzq 2010

H 1. Definition und Epidemiologie

H 1.1 Hintergrund und Definition

Langanhaltend zu hohe Blutzuckerwerte können zu Schädigungen an verschiedenen Organsystemen führen. Unter dem Begriff der mit Diabetes mellitus assoziierten Nierenerkrankung werden verschiedene Krankheitsbilder zusammengefasst, die sich zwar hinsichtlich der Ätiologie und Pathogenese unterscheiden, jedoch bei unzureichender Behandlung in eine Niereninsuffizienz münden können. Die anschließend erforderliche Nierenersatztherapie mindert die Lebensqualität der Betroffenen enorm und bringt weitere Probleme in den verschiedenen Versorgungsbereichen mit sich.

Nierenerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus umfassen:

1. Eine **direkte Folgeerkrankung** der Nierenglomerula, die aufgrund der Stoffwechselstörung selbst entstanden ist (diabetische Nephropathie (DNP) im engeren Sinne).
2. **Andere Nierenerkrankungen** als Hochdruckfolge oder im Rahmen von eigenständigen Nierenerkrankungen.

Die Frühform der Veränderung bei einer DNP geht mit einer Albuminurie oder Proteinurie einher und ist durch strikte Blutzucker- und Blutdruckkontrollen vermeidbar oder teilweise langfristig reversibel. Eine Mikroalbuminurie allein entspricht noch nicht einer DNP, denn Albumin im Urin kann sowohl zu den Befunden einer DNP gehören als auch nur Risikoindikator für diabetesunabhängige Nieren- oder auch andere kardiovaskuläre Erkrankungen sein.

Die DNP ist durch eine extrazelluläre Akkumulation von Basalmembranbestandteilen mit der Folge einer Verbreiterung der glomerulären und tubulären Basalmembran und Vermehrung der mesangialen Matrix gekennzeichnet. Die strukturellen Veränderungen reichen von exsudativen Läsionen an Glomerula und Arteriolen bis zum Vollbild der nodulären Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson). Die glomeruläre Verödung mit der Folge einer tubulointerstitiellen Fibrose führt zu zunehmendem Nierenfunktionsverlust. Diese Veränderungen sind bei Typ-2-Diabetes heterogener als bei Typ-1-Diabetes oder hypertensiver Nephropathie.

In Biopsiestudien bestand bei 20 bis 40 % der Menschen mit Typ-2-Diabetes eine andere Nierenerkrankung als die „klassische“ DNP [52; 53]. Verdacht auf eine andere Nierenerkrankung besteht insbesondere bei der raschen Entwicklung einer Makroalbuminurie, einer raschen Abnahme der glomerulären Filtrationsrate ohne Proteinurie oder bei fehlender Retinopathie (Tabelle 3). In unklaren Situationen mit pathologischem Urinsediment (siehe Kapitel H 3 „Anamnese und allgemeine Diagnostik“) ist eine bioptische Klärung anzustreben. Die Indikationsstellung erfolgt durch den Nephrologen.

Tabelle 3: Differentialdiagnose der diabetischen Nephropathie (DNP) nach glomerulärer Filtrationsrate (GFR), Stadium der chronischen Niereninsuffizienz (CNI) und Ausmaß der Albuminurie. Mod. n. [9]

eGFR (ml/min/1,73 m² KO)	CNI Stadium	Normalbuminurie	Mikroalbuminurie	Makroalbuminurie*
> 60	1 + 2	DNP fraglich	DNP möglich	DNP sehr wahrscheinlich
30-60	3	DNP unwahrscheinlich	DNP möglich	DNP sehr wahrscheinlich
< 30	4 + 5	DNP unwahrscheinlich	DNP unwahrscheinlich	DNP sehr wahrscheinlich

*) Eine Makroalbuminurie deutet bei gleichzeitigem Nachweis einer diabetischen Retinopathie mit großer Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer DNP hin.

Beachte: Albuminurie und Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) können durch eine Renin-Angiotensin-Blockade verändert werden. Die Klassifikation sollte daher vor Therapiebeginn erfolgen.

H 1.2 Epidemiologie

Die häufigste Ursache einer Niereninsuffizienz ist in industrialisierten Ländern der Diabetes mellitus. Im Jahr 1980 waren in den USA 18 % der Fälle einer Niereninsuffizienz auf Diabetes zurückzuführen. Im Jahr 2001 waren es 45 % [9].

In Deutschland ist das Register des Projektes „Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie“ (QUASI-NIERE) die entscheidende Datenquelle zur Beschreibung der demografischen Situation der terminalen Niereninsuffizienz bei Diabetes. Die Diagnoseverteilung bei terminaler Niereninsuffizienz über den gesamten Erhebungszeitraum von QUASI-NIERE ([31], n = 63 794) zeigt, dass Diabetes mellitus als Ursache für terminale Niereninsuffizienz am häufigsten diagnostiziert wurde (bei 23 % der prävalenten und 34 % der jährlich hinzukommenden Fälle). In der Altersklasse der 60- bis 79-Jährigen lag der Anteil der Menschen mit Diabetes deutlich über dem Durchschnitt von 34 % [31].

Der Typ-1-Diabetes überwiegt in der Gruppe der jüngeren Patienten, Typ-2-Diabetes bei den älteren Patienten. Insgesamt gehören 86 % der diabetischen Dialysepatienten dem Typ-2-Diabetes an und nur 14 % dem Typ-1-Diabetes. Der Zustrom von Patienten mit chronischem Nierenversagen und der Grunderkrankung Diabetes mellitus scheint sich in den letzten Jahren auf einem gleichbleibenden Niveau einzustellen. Hingegen nimmt die Grunderkrankung vaskuläre Nephropathie, ebenfalls eine Erkrankung des Alters, kontinuierlich zu [31].

Die Nierenerkrankung ist eine der häufigsten und gefährlichsten Komplikationen, welche von 20-40 % aller Patienten mit Diabetes (definiert ab Mikroalbuminurie) im Krankheitsverlauf entwickelt wird [30]. Im fortgeschrittenen Stadium führt sie ohne Nierenersatztherapie zum Tod. Das Risiko eine Nierenerkrankung zu entwickeln, ist bei beiden Krankheitsgruppen – Typ-1 wie Typ-2-Diabetes – gleich [54]. Menschen mit Diabetes und Nephropathie haben ein weitaus höheres Risiko an kardiovaskulären Folgeerkrankungen zu versterben, als eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln [34].

H 1.2.1 Albuminurie

Das erste klinische Zeichen der Nephropathie ist die Mikroalbuminurie (von 20-200 mg/L) [30]. In den USA wird bei 43 % der Menschen mit Diabetes eine Mikroalbuminurie und bei 8 % eine Makroalbuminurie diagnostiziert [9].

Daten zu Frühstadien der diabetischen Nephropathie lassen sich in Deutschland aus vier unterschiedlichen Studienpopulationen herleiten:

- Im Rahmen des PROSIT-Projekts wurde bei 19,6 % der Typ-1- und 17,2 % der Typ-2-Diabetes-Patienten eine erhöhte Albuminausscheidung nachgewiesen, 10,8 % hatten eine Makroalbuminurie [55].
- In der repräsentativen Bevölkerungsstichprobe der KORA-Population fand sich in der Altersgruppe zwischen 25 und 74 Jahren mit Typ-2-Diabetes in 19 % eine Proteinurie, ein Proband wurde dialysiert (0,7 %) [56].
- In der HYDRA-Studie hatten 32 % der Männer und 28,3 % der Frauen mit Diabetes allein und 37,8 % der Patienten mit Hochdruck und Diabetes einen positiven Mikroalbuminurienachweis, welcher zuvor nur bei 12,5 % der Patienten bekannt war [32; 33].

H 1.3 Natürlicher Verlauf

Die Festlegung der Grenzwerte einer erhöhten Albuminausscheidung im Urin ist relativ willkürlich, aber international akzeptiert (siehe Tabelle 4). Diese Festlegung hat einen klinischen Nutzen, da Patienten mit **Makro**albuminurie eine progressive Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) aufweisen. Dies gilt insbesondere in Verbindung mit der Zunahme des systemischen Blutdrucks. Patienten mit einer **Mikro**albuminurie haben meist eine stabile Nierenfunktion, sie haben jedoch ein erhöhtes Risiko eine Makroalbuminurie und Niereninsuffizienz zu entwickeln [9; 57].

Tabelle 4: Stadien der Nierenerkrankung bei Diabetes mellitus (neue Klassifikation) und assoziierte Begleiterkrankungen. Mod. n. DDG-Praxis-Leitlinie, 2007 [39]

Stadium/Beschreibung	Albumin-ausscheidung (mg/L)	Glomeruläre Filtration[1] (ml/min/ 1,73m² KO)	Assoziierte Begleiterkrankungen
Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion		> 90	• S-Kreatinin im Normbereich, • Blutdruck im Normbereich steigend oder Hypertonie, • Dyslipidämie, Progression von Koronarer Herzkrankheit (KHK), Arterieller Verschlusskrankheit (AVK), Retinopathie und Neuropathie
1a. Mikroalbuminurie	20-200		
1b. Makroalbuminurie	> 200		
Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz (NI)			• S-Kreatinin grenzwertig oder erhöht, häufigere Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie, • Anämieentwicklung, Störung des Knochenstoffwechsels
2. leichtgradige NI	> 200	60-89	
3. mässiggradige NI	abnehmend	30-59	
4. hochgradige NI	unterschiedlich	15-29	
5. terminale NI	unterschiedlich	< 15	

[1] Die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ist ein Indikator der Nierenfunktion, der mittels standardisierter Formel (z. B. MDRD Formel, Cockcroft-Gault-Formel) eingeschätzt werden kann. Die Messung der Kreatininclearance dient auch zur Einschätzung der GFR.

Albuminurie und Nierenfunktionsverlust sind unabhängige Risikomarker für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Sie identifizieren Menschen mit Diabetes als kardiovaskuläre Hochrisikogruppe. Die Wahrscheinlichkeit für Menschen mit Diabetes an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben, liegt um ein Vielfaches höher als die Wahrscheinlichkleit eine Niereninsuffizienz zu entwickeln [34]. Bereits eine Albuminurie ist für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ein starker Risikomarker.

Die Übergangswahrscheinlichkeiten in die Stadien der Nephropathie unter Berücksichtigung der Gesamtmortalität sind in den Abbildung 1 dargestellt [34]. In Abbildung 2 werden an einem Beispiel die wahrscheinlichen Krankheitsereignisse in absoluten Zahlen aufgeführt.

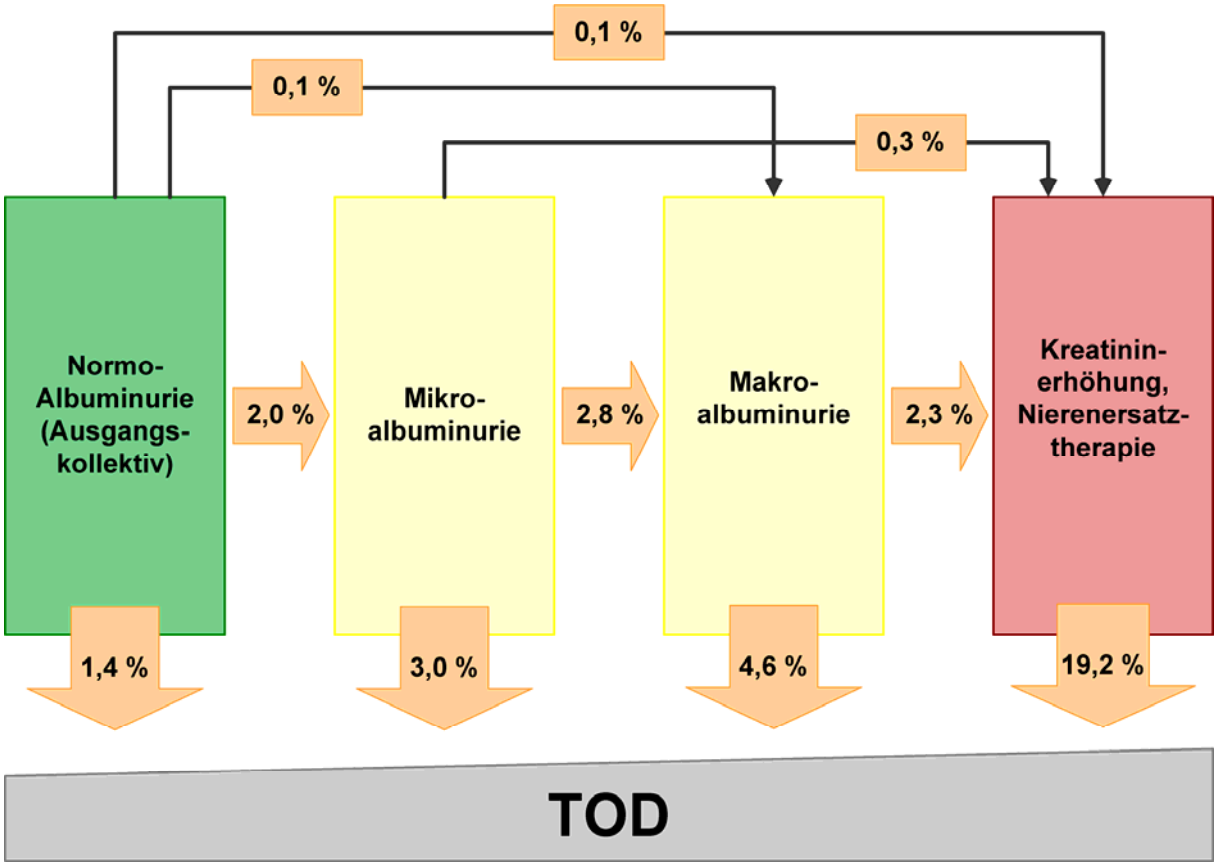


Abbildung 1: Jährliche Übergangsraten zwischen den verschiedenen Stadien der Nierenbeteiligung bis hin zum Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Mod. n. [34]

Bereits im Stadium der Mikroalbuminurie entspricht die jährliche Todesrate in etwa der Progressionsrate zur Makroalbuminurie (3,0 % bzw. 2,8 %). Befindet sich der Patient jedoch schon im Stadium der Makroalbuminurie ist die Todesrate doppelt so hoch wie die Progressionsrate zur manifesten Niereninsuffizienz bzw. Dialyse (4,6 % bzw. 2,3 %). In diesem fortgeschrittenen Nephropathiestadium beträgt die jährliche Todesrate dann 19,2 %.
Mithin ist die Wahrscheinlichkeit für Menschen mit Diabetes zu versterben höher als die Wahrscheinlichkeit eine Niereninsuffizienz zu entwickeln.

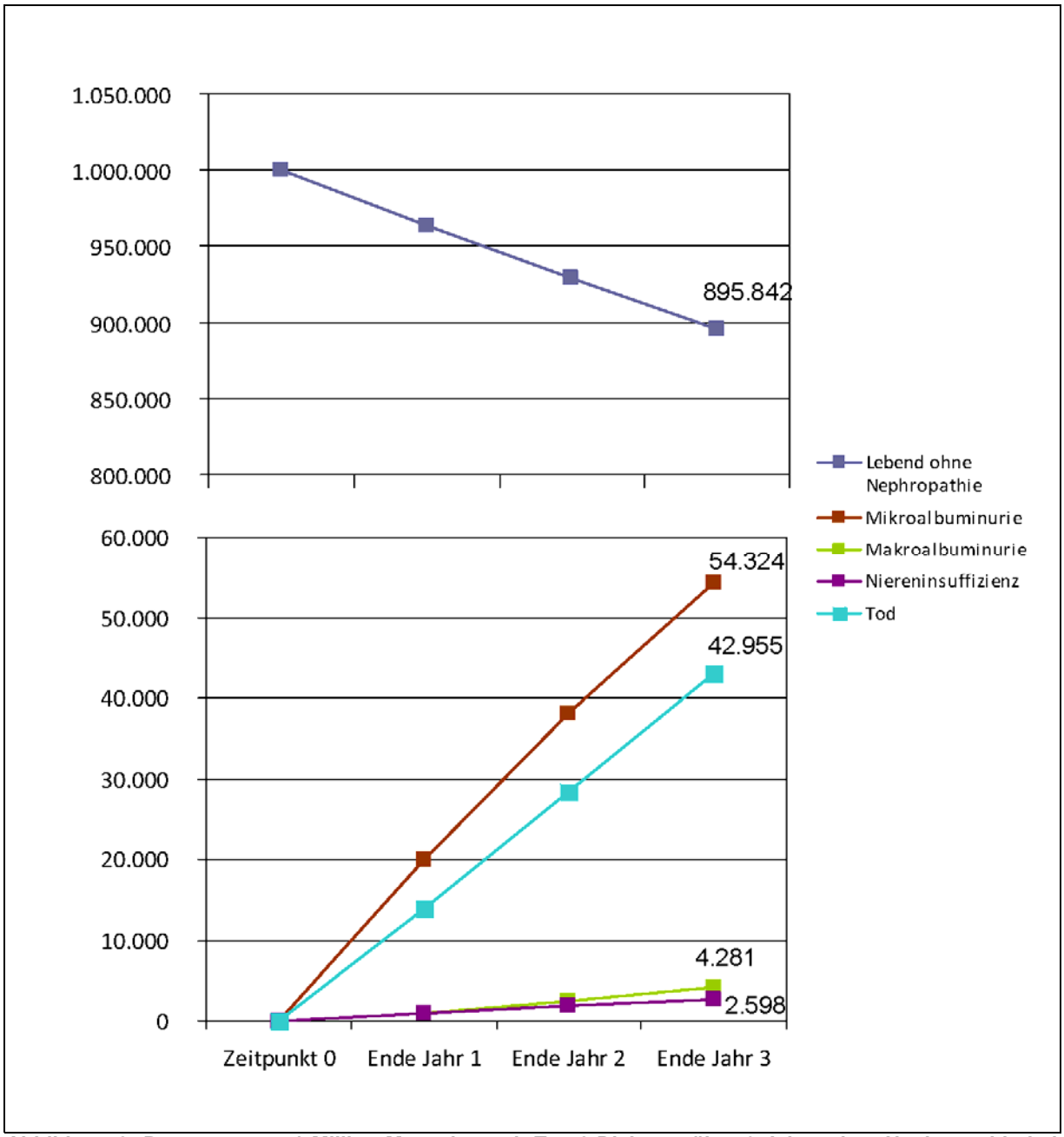


Abbildung 2: Prognose von 1 Million Menschen mit Typ-2-Diabetes über 3 Jahre ohne Nephropathie bei Beobachtungsbeginn (Kumulative Darstellung in absoluten Zahlen). Von den 42955 Verstorbenen hätten bei jährlichen Kontrolluntersuchungen 40506 keine Nephropathiezeichen aufgewiesen, von den 2598 Niereninsuffizienten 2424 keine Mikroalbuminurie. (berechnet nach Adler et al. 2003 (UKPDS 64) [34]

H 2. Risikofaktoren und Screening auf Albuminurie

H 2.1 Risikofaktoren für Nierenerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
2-1 Risikofaktoren für eine Nierenerkrankung sollen erfasst und soweit möglich behandelt werden.	⇑⇑

Im Zusammenhang mit einem Diabetes gilt dies umso mehr, weil ein Diabetes und/oder die mit ihm assoziierten Begleiterkrankungen bzw. Risikofaktoren (z. B. Hochdruck, Adipositas, Mikro- und Makroangiopathie usw.) die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nierenerkrankungen deutlich erhöhen.

Die Risikofaktoren für das Auftreten einer Nierenerkrankung können in beeinflussbare und nichtbeeinflussbare Faktoren unterschieden werden.

Es ist anzumerken, dass auch nichtbeeinflussbare Risikofaktoren für die Risikoabschätzung des Patienten von großer Bedeutung sind. Denn teilweise weisen sie sogar eine stärkere Assoziation mit dem Risiko für eine Nierenerkrankung auf als die beeinflussbaren Faktoren und sollten daher immer eine optimale Therapieeinstellung veranlassen.

Folgende Risikofaktoren sind zu beachten [10]:

Beeinflussbare Risikofaktoren

- Hyperglykämie;
- Bluthochdruck;
- Albuminausscheidungsrate;
- Tabakkonsum;
- Hyperlipidämie – hohe LDL-Cholesterin- und Triglyceridspiegel;
- erniedrigte Werte für HDL-Cholesterin;
- erhöhter Body-Mass-Index.

Nichtbeeinflussbare Risikofaktoren

- höheres Alter;
- männliches Geschlecht;
- Dauer der Diabeteserkrankung;
- Beginn des Diabetes in einem Alter < 20 Jahren;
- gleichzeitiges Vorliegen einer Retinopathie;
- positive Familienanamnese einer Hypertonie und/oder Nephropathie;
- ethnische Herkunft (Afroamerikaner, Lateinamerikaner, indigene amerikanische Völker). Die Differenzen der Inzidenzraten gleichen sich jedoch an [35].

H 2.1.1 Hyperglykämie

Mehrere Studien haben einen engen Zusammenhang zwischen HbA1c-Werten und dem Fortschreiten einer Albuminurie nachgewiesen. In der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) wies ein signifikant kleinerer Anteil der Probanden in der Gruppe der intensivierten Blutzuckerkontrolle nach neun Jahren Follow-up eine Mikroalbuminurie (RR 0,76 95 % KI 0,62-0,91) und Proteinurie (RR 0,67 95 % KI 0,42-1,07) auf als in der Gruppe der konventionellen Blutzuckerkontrolle [58]. Auch in der prospektiven 6-Jahres-Kumamoto-Studie ließen sich bei Patienten mit Typ-2-Diabetes durch Optimierung des HbA1c Beginn und Progression einer Albuminurie signifikant verschieben bzw. verlangsamen [59; 60].

Die Gruppe „Steno Diabetes Center“ konnte ebenfalls nachweisen, dass eine intensive multifaktorielle Behandlung (u. a. mit HbA1c-Zielwerten < 6,5 %) das Risiko einer Nephropathie im Vergleich zu konventioneller Behandlung senkt (Hazard Ratio 0,39, 95 % KI 0,24-0,73) [61]. Die Nachverfolgung dieser Kohorte nach 13 Jahren zeigte, dass eine intensive, multifaktorielle Behandlung einen positiven Einfluss auf die Gesamt- und die kardiovaskuläre Mortalität sowie auf kardiovaskuläre Komplikationen hat [62].

Ferner wurde im Rahmen der ADVANCE-Studie nachgewiesen, dass eine intensivierte Einstellung des Blutzuckers und des Blutdrucks bei Menschen mit Typ-2-Diabetes einen signifikanten Einfluss auf den primären Endpunkt (nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher zerebraler Insult, Tod kardiovaskulärer Ursache, Nephropathie) hat. Dieser Effekt wurde vornehmlich durch die Reduktion der Nephropathie verursacht [63].

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes zeigt die DCCT-Studie, dass 48 % der Patienten mit einer schlechten metabolischen Kontrolle (d. h. durchschnittlicher HbA1c-Wert bis zum letzten Besuch ≥ 9,5 %) eine Nephropathie entwickelten. Im Gegensatz dazu entwickelten nur 15 % der Patienten mit einer guten metabolischen Kontrolle eine Nephropathie (gute metabolische Kontrolle: HbA1c-Wert bis zum letzten Besuch < 6,9 %) [10; 64].

H 2.1.2 Hochdruck

Die meisten großen, methodisch gut durchgeführten Studien konnten zeigen, dass die Entwicklung einer Mikroalbuminurie und einer Proteinurie mit hohem systolischem Blutdruck assoziiert ist. Dagegen fanden nur wenige Studien eine Assoziation mit hohem diastolischem Blutdruck [10].

Die UKPDS (n = 585) zeigte nach Altersadjustierung einen Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck und Albuminausscheidung im Urin ($p \leq 0{,}0001$) [65]. Weiterhin zeigten Klein et al. 1995 eine signifikante Assoziation zwischen systolischem Blutdruck (≥ 146 mmHg) und der Entwicklung von Albuminurie bei nicht mit Insulin therapierten Menschen mit Diabetes (OR = 2,47, 95 % KI 1,49-4,05) [66].

Darüber hinaus senkt die Behandlung der Hypertonie mit ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten die Albuminausscheidung und verzögert die Progression von Mikro- auf Makroalbuminurie bei diabetischer Nierenerkrankung [9].

H 2.1.3 Albuminausscheidungsrate

Je höher die Albuminausscheidung bei der Ausgangsuntersuchung ist, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit eines Fortschreitens bis hin zu Proteinurie [67]. Dies konnte auch in der UKPDS-Studie bei 585 Patienten mit Typ-2-Diabetes bestätigt werden [65]. Weiterhin ist die Mikroalbuminurie ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [9]. Daher sollten bei Nachweis einer Albuminurie alle kardiovaskulären Risikofaktoren überprüft werden.

In einer prospektiven Kohortenstudie (n = 67) von Zandbergen et al., 2007 wurde gefolgert, dass normotensive Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen haben. Das Risiko hängt von der Progression der Albuminausscheidung innerhalb eines Jahres ab. Patienten, die eine schnelle Progression der Albuminurie (> 30 %/Jahr) zeigen, haben ein höheres Risiko als Patienten, bei denen die Albuminurie stabil bleibt oder rückläufig ist [36].

Neben der antihypertensiven Therapie für die Protektion der Niere und des kardiovaskulären Systems wirkt auch die Senkung der Albuminurie renoprotektiv [68].

H 2.1.4 Tabakkonsum

Die Datenlage für Tabakkonsum als Risikofaktor für die Entwicklung einer Albuminurie ist widersprüchlich (obwohl Rauchen mit mikrovaskulärer Erkrankung bei Typ-2-Diabetes assoziiert ist) [10].

Sieben von insgesamt 17 Studien, die in einen aktuellen systematischen Review eingeschlossen wurden, fanden eine signifikante Assoziation zwischen Tabakkonsum und der Entwicklung einer

chronischen Nierenerkrankung. Weitere drei berichten, dass Tabakkonsumenten in Abhängigkeit von Alter und Dosis ein erhöhtes Risiko haben, eine chronische Nierenerkrankung zu entwickeln [69].

H 2.1.5 Hyperlipidämie

Ein großer Teil der Studien zeigte einen Zusammenhang zwischen einem pathologischen Lipidprofil und einer Zunahme der Albuminausscheidung [10]. Die UKPDS-Studie zeigte weiterhin einen Einfluss von Triglyceriden auf die Albuminausscheidung [65].

H 2.1.6 Erhöhter Body-Mass-Index (BMI)

Die Assoziation zwischen Body-Mass-Index (BMI) und Erhöhung der Albuminausscheidung ist nicht sicher geklärt [10].
Die Behandlung der beeinflussbaren Risikofaktoren, insbesondere der kardiovaskulären Risiken, bedarf einer engen Kooperation mit dem Patienten. Eine individuelle Risikoabschätzung kann ein hilfreiches Instrument für die Risikokommunikation sein, damit der Patient sich eine eigene Meinung über sein persönliches Risiko sowie über mögliche Präventionsmaßnahmen bilden kann und sich aktiv an der Behandlung beteiligt. Therapiezufriedenheit und Therapieadhärenz sind wesentlich von der aktiven Einbindung des Patienten in seine Therapie abhängig [70-72].

H 2.2 Screening auf Albuminurie bei Menschen mit Diabetes mellitus

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
2-2 Patienten mit einem Diabetes sollen auf Albuminurie gescreent werden, da dies eine zusätzliche Risikoabschätzung für kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen erlaubt.	⇑⇑

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hingegen hat sich nur für eine individuell zu prüfende Albuminurie-Bestimmung für bestimmte Risikogruppen von Patienten entschieden (siehe **Kapitel H 2.2.5 „Die Kontroverse bezüglich des Screenings zu Albuminurie“).** Im Anhang 9: Position der DEGAM zum Albuminurie-Screening bei Menschen mit Diabetes findet sich das Sondervotum der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).

Mikroalbuminurie ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung und für die Verminderung der glomerulären Filtrationsrate. Weiterhin ist sie ein Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität [9; 36]. Dies gilt für Patienten mit und ohne Diabetes mellitus.

Die Messung der Albuminexkretionsrate ist – neben der Bestimmung der anderen Risikofaktoren (siehe Kapitel H 2.1 „Risikofaktoren für Nierenerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus“) – ein wichtiger, messbarer Faktor des Risikos einer Nephropathie bei Diabetes mellitus.

Definition der Mikroalbuminurie

Tabelle 5: Definition der Mikroalbuminurie

befristete Urinsammlung	20-200 µg/min	
24-Stunden-Urinsammlung	30-300 mg/24h	
Bezug auf Urinkreatinin	Frauen	0-300 mg/g U-Krea
		3,5-35 mg/mmol U-Krea
	Männer	20-200 mg/g U-Krea
		2,5-25 mg/mmol U-Krea
Konzentrationsmessung	20-200 mg/l	

H 2.2.1 Zeitpunkt des Beginns des Screenings

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
2-3 Das Mikroalbuminurie-Screening sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes in der Regel 5 Jahre nach Diagnosestellung beginnen und bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bei klinischer Diagnosestellung.	⇑

Vorübergehende Erhöhungen der Albuminausscheidung bei neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes sind gut dokumentiert. In diesen Fällen geht man davon aus, dass diese auf akute metabolische Entgleisungen (Ketoazidose) des Diabetes zurückzuführen sind. Wenn die Hyperglykämie korrigiert ist, verschwindet häufig die Albuminurie wieder [9]. Daher sollte eine Testung auf Mikroalbuminurie nur bei stabiler und guter Stoffwechsellage erfolgen.

Die meisten longitudinalen Kohortenstudien zeigen eine nennenswerte Zunahme der Prävalenz von Mikroalbuminurie in der Regel erst ab fünf Jahren nach der Diagnosestellung eines Typ-1-Diabetes mellitus [9]. Daraus lässt sich ableiten, dass das Screening bei Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter ab dem fünften Jahr nach Diagnosestellung ausreichend ist.

Auf der anderen Seite fand die UK Prospective Diabetes Study bei 6,5 % der neu diagnostizierten Patienten mit Typ-2-Diabetes eine Albuminkonzentration im Urin, die höher als 50 mg/L war [58]. Dabei ist zu bemerken, dass 28 % dieser Patienten zu diesem Zeitpunkt auch eine Hypertonie-diagnose aufwiesen. Da bei Menschen mit Typ-2-Diabetes der Beginn der Erkrankung nicht exakt festgestellt werden kann, sollte das Screening auf Albuminurie bei diesen Patienten bei der Diagnosestellung erfolgen.

H 2.2.2 Differentialdiagnose der Mikroalbuminurie

Der Befund einer Mikroalbuminurie kann wie folgt interpretiert werden:

a. Ausdruck einer bestehenden Nierenerkrankung bzw. Schädigung des Kapillarsystems;
b. möglicher Schädigungsfaktor bzw. Risikofaktor für eine spätere Nierenerkrankung und
c. Risikofaktor bzw. Prädiktor für das Auftreten oder das Vorhandensein kardiovaskulärer Folgeerkrankungen.

Daneben ist zu denken an:

d. falsch positive Befunde, insbesondere wenn die Kontraindikationen zur Messung (z. B. falscher Zeitpunkt) nicht berücksichtigt wurden;
e. Fehler bei der Bestimmung.

Der Nachweis einer Mikroalbuminurie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes zeigt meist eine diabetesbedingte Nierenerkrankung an, die sich auch histopathologisch nachweisen lässt [73].

Im Gegensatz dazu sind bei Menschen mit Typ-2-Diabetes häufig andere renale und kardiovaskuläre Ursachen für eine Albuminurie verantwortlich, und die Patienten haben trotz einer Albuminurie eine normale glomeruläre Struktur mit oder ohne tubulointerstitielle und/oder arterioläre Abnormalitäten [73].

Aus diesem Grund ist es notwendig, andere Ursachen einer Mikroalbuminurie auszuschließen. Hierzu siehe Kapitel H 3 „Anamnese und allgemeine Diagnostik“.

H 2.2.3 Technische Bedingungen der Mikroalbuminurie-Bestimmung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
2-4 Zum Screening auf Albuminurie soll der Albumin-Kreatinin-Quotient im ersten Morgenurin bestimmt werden.	⇑⇑
2-5 Es gilt die 2 aus 3 Regel: Wenn zwei hintereinander zu analysierende Urinproben übereinstimmend positiv oder negativ sind, ist eine Albuminurie bewiesen bzw. ausgeschlossen. Wenn eine der Urinproben negativ und die andere positiv ist, sollte eine 3. Urinprobe auf Albuminurie getestet werden.	**Statement**

Ein wichtiger Aspekt bei der Eiweißbestimmung im Urin ist die Art der zu analysierenden Urinprobe. Sammelurine über 24 Stunden, über Nacht oder über eine definierte Zeitspanne am Tag werden als Goldstandard angesehen. Diese Methoden sind jedoch wenig praktikabel, um eine große Anzahl von Individuen zu screenen. Als Alternativen stehen die Messung der Albuminkonzentration und die Bestimmung des Albumin-Kreatinin-Quotienten im Morgenurin bzw. im Spontanurin zur Verfügung.

Bei Einzelbestimmungen sollte bevorzugt der erste Morgenurin verwendet werden, da die Ausscheidungsrate im weiteren Tagesverlauf stärker schwankt.

Die Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio (AKR) im Morgenurin wird bevorzugt, denn andere Faktoren, wie der Hydratationszustand, können die Interpretation der Tests zur Bestimmung der Albuminkonzentration beeinflussen. Weiterhin sind Sammelurinproben fehleranfällig und erfordern einen hohen Aufwand [9]. Die pro Zeiteinheit ausgeschiedene Kreatininmenge ist intraindividuell dagegen selbst bei reduzierter Nierenfunktion relativ konstant.

Da die Albuminausscheidung einen Variationskoeffizient von 40 % hat, sind für die Diagnosestellung einer Albuminurie mehrere positive Ergebnisse, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten gewonnen wurden, nötig (siehe Algorithmus 1, Kapitel H 3 „Anamnese und allgemeine Diagnostik“) [9]. Es gilt die zwei aus drei Regel: Wenn zwei hintereinander zu analysierende Urinproben übereinstimmend positiv oder negativ sind, ist eine Albuminurie bewiesen bzw. ausgeschlossen. Wenn eine der Urinproben negativ und die andere positiv ist, soll eine dritte Urinprobe auf Albuminurie getestet werden.

Die Albuminausscheidung kann kurzfristig durch schlecht eingestellten Blutzucker, körperliche Anstrengung, Harnwegsinfekte, Blutdruckerhöhung, Herzinsuffizienz, eine akute fieberhafte Erkrankung oder operative Eingriffe erhöht werden [74]. Die Bestimmung des Albumins im Urin sollte daher unter diesen Bedingungen verschoben werden.

Die Sensitivität von Multifunktions-Urin-Teststreifen eine Mikroalbuminurie nachzuweisen, liegt nur bei 37 % [75]. Die Sensitivität und Spezifität der Albumin-spezifischen Teststreifen zum Nachweis einer Mikroalbuminurie ist mit 60-70 % besser, aber nicht befriedigend [76]. Daher sollte eine quantitative Bestimmung der Albuminurie erfolgen.

© äzq 2010

H 2.2.4 Die Bestimmung des Serumkreatinins und Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) im Rahmen eines Screenings

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
2-6 Die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) soll zur Einschätzung der Nierenfunktion benutzt werden.	⇑⇑

Da insbesondere bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes die Albuminurie nicht unbedingt auf eine Nierenerkrankung hinweist und eine Nephropathie auch ohne Albuminurie vorkommt, sind für den Nachweis einer Nierenfunktionsstörung zusätzlich andere Parameter zu messen. Die Kreatininwerte im Serum unterliegen individuellen Schwankungen und sind von der Muskelmasse des Patienten abhängig. Die Berechnung der eGFR ist geeignet, eine Nierenfunktionsstörung abzuschätzen [9]. Die Formeln zur Berechnung der eGFR (MDRD-Formel, Cockroft-Gault Formel) werden ausführlich im Kapitel H 3 „Anamnese und allgemeine Diagnostik“ dargestellt.

Zu beachten ist, dass bei älteren Menschen mit und ohne Typ-2-Diabetes häufig schon aufgrund des Alters eine erniedrigte eGFR besteht. Auch ohne eine renale Grunderkrankung nimmt die eGFR ab dem 45. Lebensjahr (bei großer Streuung) pro Jahr um ca. 1 ml/min ab.

Die Bestimmung von Kreatinin und errechneter GFR (eGFR) kann im Regelfall einjährig erfolgen. Es sei denn, vorher machen klinische Veränderungen und Ereignisse eine engere Kontrolle notwendig oder diese erfolgt im Rahmen des DMP-Diabetes schon pro Quartal.

Wenn jedoch eine GFR von < 60 ml/min/1,73 m² KO bei unter 60-Jährigen oder eine GFR von < 45 ml/min/1,73 m² KO bei 60-Jährigen und Älteren erreicht ist, dann sollte die eGFR und damit das Kreatinin halbjährlich kontrolliert werden. Auch hier gilt, dass klinische Ereignisse oder Hinweise engere Kontrollen notwendig machen können.

Studien zu Kontrollabständen existieren nicht. Die hier getroffenen Empfehlungen basieren auf pathophysiologischem Hintergrundwissen.

Die eGFR wird für die Stadieneinteilung der diabetischen Nierenerkrankung verwendet (siehe Tabelle 4, Kapitel H 1 „Definition und Epidemiologie“).

H 2.2.5 Die Kontroverse bezüglich des Screenings zu Albuminurie

Das Screening auf Albuminurie bei Menschen mit Diabetes wird im Hinblick auf die verfügbare Evidenzlage kritisch diskutiert. Folgende Aspekte fassen die wichtigsten Diskussionspunkte zusammen:

- Die Studienlage zeigt, dass Antihypertensiva die Albuminurie senken sowie die Progression von einer Mikroalbuminurie zu einer Makroalbuminurie und zur Niereninsuffizienz verlangsamen [9]. Dennoch gibt es keine schlüssigen Belege dafür, dass eine Bestimmung der Albuminausscheidung bzw. die erfolgreiche Behandlung der Mikroalbuminurie Outcomeparameter wie Abnahme der eGFR, Mortalität oder die Anzahl von niereninsuffizienten Patienten im Stadium 5 beeinflussen [9; 77].
- Die therapeutischen Konsequenzen des Nachweises einer Mikroalbuminurie sind gering. Die Therapie bzw. Therapieintensivierung aufgrund einer Albuminurie zielt auf die Risikofaktoren für das Entstehen einer Albuminurie, die auch Risikofaktoren für diabetische und kardiovaskuläre Folgeerkrankungen sind, ab. Im Vordergrund steht also eine adäquate Kontrolle des Stoffwechsels und des Bluthochdrucks. Diese Maßnahme sollte jedoch ohnehin bei allen Menschen mit Diabetes angestrebt werden.

Dennoch beschloss die Leitlinie-Gruppe, aus folgendem Grund das Screening auf Albuminurie bei Menschen mit Diabetes zu empfehlen.

Die Kontrolle des Stoffwechsels und des Bluthochdrucks ist in der Regelversorgung oft mangelhaft. Das Vorliegen einer Albuminurie kann in diesen Fällen als Risikohinweis verstanden werden, einen Patienten sowohl in Bezug auf eine ideale Kontrolle des Diabetes als auch bezüglich der hierzu assoziierten weiteren Erkrankungen wie insbesondere Bluthochdruck zu überprüfen und ggf. Therapien zu intensivieren.

Diese Empfehlung stimmt mit den Empfehlungen anderer nationaler und internationaler Leitlinien überein [9; 10; 39; 78]. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hingegen hat sich nur für eine individuell zu prüfende Albuminurie-Bestimmung für bestimmte Risikogruppen von Patienten entschieden. Dies sind – zusammengefasst – 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“. Im Anhang 9 findet sich das Sondervotum der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).

© äzq 2010

H 3. Anamnese und allgemeine Diagnostik

H 3.1 Anamnese

Im Rahmen der Anamnese sind auch die Risikofaktoren für eine Nierenerkrankung sorgfältig zu erheben (siehe Kapitel H 2 „Risikofaktoren und Screening auf Albuminurie“).

H 3.2 Grunduntersuchung bei Patienten mit Verdacht auf Nierenerkrankung bei Diabetes

Hintergrundinformation/Begründung zu Empfehlung 3-1

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3-1 Neben der Basisdiagnostik sollen eine mikroskopische Untersuchung des Urins auf Erythrozyten, Leukozyten und Albumin sowie die Bestimmung der eGFR erfolgen.	⇑⇑

Die Grunduntersuchung von Menschen mit Diabetes sollte in Anlehnung an den „Gesundheits-Pass-Diabetes DDG“ erfolgen. Es soll auf vaskuläre Risiken (Hypertonie, Gefäßerkrankungen, Dyslipidämie, usw.), diabetesassoziierte Komplikationen und auf Depression untersucht werden. Folgende Maßnahmen sind Bestandteil der Basisuntersuchung bei Diabetes mellitus: Blutdruckmessung, Fußpulse, Blutbild, Blutglukosetagesprofil, Hb1Ac, Kalium, Kreatinin, Lipidprofil, Urin Stix und EKG. Bei klinischem oder laborchemischem Verdacht auf das Vorliegen einer Nierenschädigung wird eine mikroskopische Untersuchung des Urins auf Erythrozyten, Leukozyten und Albuminurie und eine Bestimmung der eGFR empfohlen. Die Autoren der vorliegenden NVL empfehlen, Albumin und nicht Protein bei der Untersuchung des Urins zu bestimmen, und weisen auf die bessere Aussagekraft dieses Parameters hin.

Der Gesundheits-Pass-Diabetes (GPD) in seiner 15. Auflage 2008 erläutert Rechte und Pflichten eines Menschen mit Diabetes. Der Pass enthält darüber hinaus wichtige Basisdaten, besondere Probleme des Patienten und eine Auflistung der quartalsweisen und jährlichen Untersuchungen und Maßnahmen und eine detaillierte Darstellung der meist notwendigen multifaktoriellen Behandlung. Neu ist die regelmäßige strukturierte Dokumentation des Wohlbefindens des Patienten mit Hilfe des dort abgebildeten WHO-5-Fragebogens zum Wohlbefinden.

Der Diagnostikverlauf bei Menschen mit Diabetes, die eine Auffälligkeit im Screening auf Albuminurie zeigen, wird in Algorithmus 1 dargestellt.

H 3.2.1 Messung der Kreatininclearance

Die Serumkreatininkonzentration gibt nur ungenau die Nierenfunktion wieder, da sie nicht nur von der renalen Kreatininausscheidung, sondern auch durch die endogene Kreatininproduktion beeinflusst wird. Im hohen Alter und bei geringer Muskelmasse/-aktivität führt der Serumkreatininwert oft zu einer deutlichen Unterschätzung des Nierenfunktionsverlustes. Deshalb ist die Messung der Kreatininclearance oder die Abschätzung der glomerulären Funktion mithilfe der Cockroft-Gault- oder MDRD-Formel (I und II) zuverlässiger:

Cockroft-Gault Formel*

Kreatininclearance (ml/min) = (140-Alter) x Körpergewicht (kg) / 72 x Serumkreatinin (mg/100ml)

* Bei Frauen ist das Ergebnis mit 0,85 zu multiplizieren.

Verkürzte MDRD-Formel*

Kreatininclearance (ml/min/1,73 m2) = 186 x (Serumkreatinin in mg/dl)-1,154 x (Alter)-0,203

* Bei Frauen ist das Ergebnis mit 0,742 zu multiplizieren.

MDRD-Formel*

Kreatininclearance (ml/min/1,73 m2) = 170 x (Serumkreatinin in mg/dl)-0.999 x (Alter)-0.176 x (Serumharnstoff in mg/dl)-0.170 x (Serumalbumin in g/dl) + 0.318

* Bei Frauen ist das Ergebnis mit 0,762 zu multiplizieren.

Die Cockroft-Gault-Formel **über**schätzt und die MDRD-Berechnung **unter**schätzt etwas die wahre GFR.
Für die Berechnung der Kreatinin Clearance > 60 ml/min ist die Cockroft-Gaul-Formel geeigneter.
Diese Formel sollte jedoch in speziellen Situationen wie Patienten mit akutem Nierenversagen, instabiler Nierenfunktion, extremer Adipositas oder Kachexie sowie bei ausgeprägten Ödemen) nicht benutzt werden.

H 3.2.2 Bestimmung von Zystatin C

Die Bestimmung von Zystatin C kann zur genaueren Abschätzung nur im Clearancebereich 40-80 ml/min notwendig sein.

H 3.3 Differentialdiagnostische Abklärung einer Nierenschädigung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3-2 Bei Verdacht auf andere Ursachen der Nephropathie soll eine differentialdiagnostische Abklärung mittels Anamnese sowie einfachen Labor- und bildgebenden Untersuchungen durchgeführt werden.	⇑⇑
3-3 Eine Nierenbiopsie soll nur dann erfolgen, wenn daraus therapeutische oder prognostische Konsequenzen zu erwarten sind.	⇑⇑

Es ist bekannt, dass nicht bei allen Patienten mit Diabetes eine klinisch nachweisbare Nierenschädigung (z. B. Proteinurie oder Niereninsuffizienz) auch durch eine diabetische Nephropathie verursacht wird. Wenn eine Nierenbiopsie durchgeführt wird, findet sich bei etwa 20-40 % der Patienten mit Typ-2-Diabetes eine andere Ursache oder eine Mischform der Nierenerkrankung (z. B. Glomerulonephritis, Hypertonie, Nephrosklerose, Amyloidose usw.) [79; 80].
Die Anamnese sowie einfache Labor- und bildgebende Untersuchungen können helfen, bei Patienten mit Diabetes mellitus und einer Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² KO [*] **und/oder** einem Protein/ Kreatininquotient von > 200 mg/g (entspricht in etwa einer Proteinurie von > 300 mg/Tag)) wichtige Differentialdiagnosen zu erfassen (siehe Tabelle 3). Diese Grenzwerte sind definiert worden, um einen Handlungsbedarf anzuzeigen. Dieser wird, bei Vorliegen einer geringen Proteinurie oder einer noch weitgehend normalen Nierenfunktion, selbst bei Vorliegen einer anderen Nierenerkrankung in der Regel nicht von den Therapieempfehlungen bei der Behandlung einer diabetischen Nephropathie abweichen.

Bei Fehlen der in Tabelle 3 aufgeführten Zusatzbefunde ist eine diabetische Nephropathie wahrscheinlich. Auch spricht eine lange Diabetesdauer, das gleichzeitige Vorliegen einer diabetischen Retinopathie und/oder Neuropathie für eine diabetische Nephropathie.

Neben den in Tabelle 3 erwähnten spezifischen Indikationen zur Vorstellung beim Nephrologen sollten alle Patienten mit einer persistierenden Makroalbuminurie oder einer Niereninsuffizienz mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² KO beim Nephrologen vorgestellt werden. Bei einem Teil dieser Patienten werden zur genauen Klärung der Nierenerkrankung spezielle Laboruntersuchungen, bildgebende Verfahren und/oder eine Nierenbiopsie erforderlich sein.

Eine Nierenbiopsie soll nur dann erfolgen, wenn daraus therapeutische oder prognostische Konsequenzen zu erwarten sind. Die Komplikationsrate ist gering: Bei deutlich weniger als 1:1 000

[*] Jenseits des 45. Lebensjahres nimmt die eGFR pro Dekade um ca. 10 ml/min in der Normalpopulation ab.

Patienten ist eine Nephrektomie erforderlich, leichte Blutungen (wie z. B. eine passagere Hämaturie) treten bei bis zu 15 % der Patienten auf, haben aber in der Regel keine klinische und/oder therapeutische Konsequenz [81].

H 3.3.1 Differentialdiagnose: Nierenarterienstenose

Hinweise auf eine Nierenarterienstenose sind:

- Auftreten einer Hypertonie vor dem 30. Lebensjahr;
- Auftreten einer Hypertonie nach dem 65. Lebensjahr bei plötzlich auftretendem Lungenödem, bei sich rasch verschlechternder Nierenfunktion oder bei nicht zufriedenstellender Hypertonieeinstellung;
- rascher Blutdruckanstieg innerhalb weniger Wochen;
- therapieresistente Hypertonie;
- Gefäßgeräusch im Flankenbereich;
- Hypertonie mit ungeklärter Niereninsuffizienz;
- Anstieg des Serumkreatininspiegels > 25 % unter ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten;
- Hypokaliämie bei Hypertonie:
- Unterschiede im Längsdurchmesser der Nieren > 1 cm bei der Sonographie;
- Lungenödem unklarer Genese.

Es besteht international ein nicht-evidenzbasierter Konsens, dass bestimmte Patientengruppen mit schwerer Nierenarterienstenose (z. B. jene Patienten mit einer akuten Nierenschädigung [82] oder einem plötzlich auftretendem Lungenödem [82]) eine Revaskularisation erhalten sollten [82], wodurch die Differentialdiagnose einer Nierenarterienstenose bei diesen Patienten Bedeutung erlangt.

Zum Nachweis einer signifikanten Nierenarterienstenose werden verschiedene Diagnoseverfahren zum Teil unter Einsatz von Großgeräten angewendet. Sämtliche Verfahren weisen gegenüber dem Referenzstandard, der intraarteriellen Angiographie, den Vorteil auf, dass sie nicht invasiv sind.

Insbesondere im Bereich der MR-Angiographie (MRA) und der CT-Angiographie (CTA) haben sich durch die neuen Gerätetechnologien Verbesserungen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität ergeben. Basierend auf dem allgemein verfügbaren Mehrzeilen-CT und dem 1,5 T-MRT ist beim Nachweis einer signifikanten Nierenarterienstenose von einer Sensitivität von 93 % und einer Spezifität von 93 % bzw. 92 % auszugehen [83].

Die CTA und die MRA bieten den Vorteil, dass Begleiterkrankungen, wie Aneurysmen, Blutungen, aber auch Nierentumoren, gut festgestellt werden können. Diese Untersuchungen sind daher zu empfehlen, wenn Verdachtsmomente in Bezug auf weitere Erkrankungen bestehen.

Durch die benötigte hohe Kontrastmittelmenge ist die CT-Angiographie (CTA) nicht geeignet für Patienten mit einer Niereninsuffizienz. Diese sollten – in Abhängigkeit vom Schweregrad – nur in begründeten Ausnahmen und nur unter entsprechender Vorbereitung mittels CT untersucht werden. Dazu kommt, dass bei stark verkalkten hochgradigen Stenosen aufgrund von Kalkartefakten der Stenosegrad nicht gut eingeschätzt werden kann. Hier ergeben sich die gleichen Limitationen wie bei der CTA der Koronararterien [84; 85].

Die MR-Angiographie (MRA) kommt zwar ohne ionisierende Strahlung aus, gadoliniumhaltige Kontrastmittel sollten aber nur in Kenntnis der eGFR zum Ausschluss des Risikos für eine Nephrogene Systemische Fibrose (NFS) eingesetzt werden (siehe Abschnitt H 3.5.2 „Applikation von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln“). Ohne Kontrastmittelgabe ist die diagnostische Wertigkeit der MRA deutlich niedriger. Eine weitere Limitation des Verfahrens ist, dass eine hochgradige Stenose von einem Verschluss der Nierenarterie häufig nicht differenziert werden kann. Darüber hinaus kann durch ein MRA Kalk nur schlecht dargestellt werden.

Im Gegensatz zur CTA und MRA ist die Doppleruntersuchung wenig standardisiert. Bei der Vielzahl von verwendeten Untersuchungsparametern hat sich bisher kein eindeutiger Standard herausbilden können. Insgesamt liegt die Sensitivität der Doppleruntersuchungen bei 84 %, die Spezifität bei 91 % wobei jüngere Studien noch bessere Ergebnisse vorweisen [86-88]. Die besten Ergebnisse werden bei der Kombination von direkten und indirekten Parametern erzielt. Es empfiehlt sich, zunächst die direkten Parameter anzuwenden, da in diesem Fall die Stenosen direkt darstellbar sind. Die Limitationen der Sonographie liegen in der starken Abhängigkeit der Ergebnisse von der Erfahrung des Untersuchers. Darüber hinaus gestaltet sich die Befunddokumentation schwierig, da nicht der

gesamte Gefäßverlauf in einem Bild dargestellt wird. Weitere Limitationen sind Adipositas, Darmgasüberlagerungen und starke Verkalkungen.

Im Sinne eines diagnostisch-therapeutischen Algorithmus ist vor einer Intervention eine der diagnostischen Modalitäten als Voruntersuchung zu fordern (siehe Abbildung 3). Welche Vordiagnostik zum Einsatz kommen sollte, ist vom Patienten und Untersucher abhängig. Die Vorteile und Limitationen der diagnostischen Verfahren werden in Tabelle 1 und Tabelle 6 aufgeführt. Eine intraarterielle Angiographie, die als Goldstandard zu betrachten ist, sollte stets in Interventionsbereitschaft (Perkutane Translumionale Angioplastie PTA) erfolgen. Bei hämodynamisch fraglichen Befunden kann mit dem Katheter zusätzlich eine Druckmessung erfolgen. Durch eine selektive Darstellung kann Kontrastmittel gespart werden.

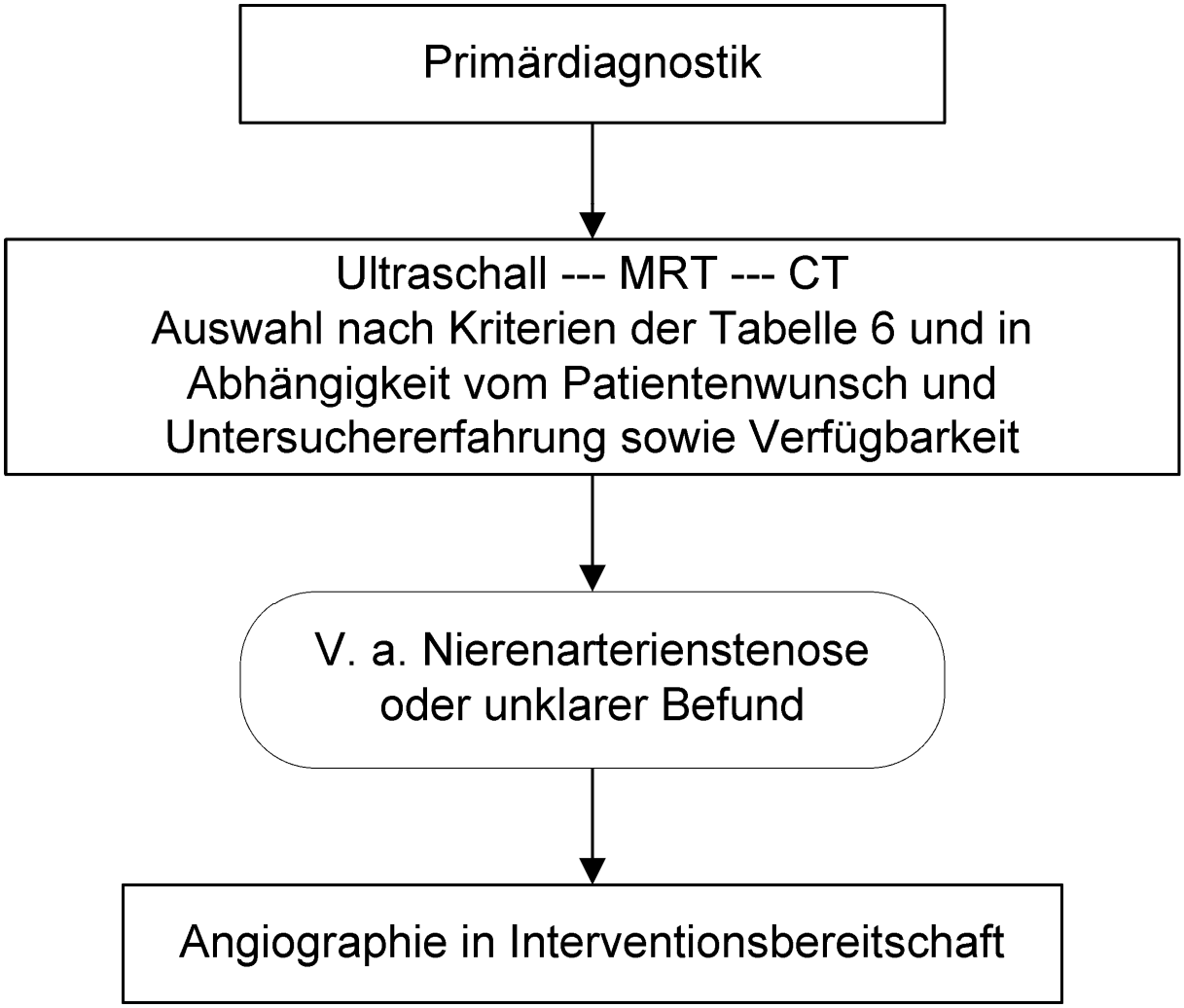


Abbildung 3: Diagnostik Nierenarterienstenose

Tabelle 6: Vorteile und Limitationen der Verfahren zur Diagnostik einer Nierenarterienstenose

Modalität	Vorteile	Limitationen	Sensitivität	Spezifität
Ultraschall	1. Nichtinvasiv 2. Kostengünstig 3. Kein Kontrastmittel	1. Wenig standardisiert 2. Verkalkungen, Adipositas, 3. Darmgasüber-lagerungen 4. Anatomische Bilddokumentation	84 %*	91 %*
MRT	1. Keine Röntgenstrahlung 2. Anatomische Darstellung 3. Nebenbefunde (Aorta/ Niere/Nebenniere) sichtbar	1. Allgemeine Kontra-indikationen MRT 2. Kosten 3. Überschätzung Stenosegrad	93 %	93 %
CT	1. Schnell 2. Anatomische Darstel-lung in hoher Auflösung 3. Nebenbefunde (Aorta/ Niere/Nebenniere) sichtbar	1. Röntgenstrahlen 2. Kontrastmittelmenge 3. Bei starken Verkal-kungen Stenosegrad teilweise schwer einzuschätzen	93 %	92 %
Angiographie	1. Goldstandard 2. Bei fraglichen Befunden Bestimmung des Druck-gradienten möglich 3. Intervention möglich	1. Invasiv 2. Kontrastmittel notwendig (jedoch deutlich weniger als bei der CT-Untersu-chung)	100 %	100 %

* nur an ausgewiesenen spezialisierten Zentren

H 3.4 Weitergehende Diagnostik bei Patienten mit Diabetes und Nephropathie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3-4 Patienten mit Diabetes und Nephropathie – mit und ohne Albuminurie – sollen regelmäßig klinisch, ggf. technisch ergänzt, auf weitere diabetesassoziierte Endorgan-schäden (Fußkomplikationen, Netzhautkomplikationen, neuropathische und makrovaskuläre Komplikationen, Herzinsuffizienz) untersucht werden.	⇑⇑

Patienten mit einer Nephropathie bei Diabetes mellitus bzw. Albuminausscheidung auch ohne Einschränkung der Nierenfunktion müssen als Hochrisikopatienten für kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen werden, da die Nierenschädigung bzw. die isolierte Albuminurie deutlich mit koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und vorzeitiger kardiovaskulärer Mortalität assoziiert sind [9]. Auch das Risiko für mikroangiopathische Komplikationen wie diabetische Retinopathie ist erhöht.

Tabelle 7 stellt die Untersuchungen dar, die bei Patienten mit Nierenerkrankungen bei Diabetes und insbesondere mit deutlich eingeschränkter eGFR veranlasst werden sollten.

Tabelle 7: Untersuchungen bei Patienten mit Nierenerkrankung bei Diabetes

Diabetesassoziierte Endorganschäden (V. a.)	Diagnostische Maßnahmen zur Abklärung
Fußkomplikationen	Pulse tasten, Untersuchung der Berührungssensibilität mittels 10 g Monofilament oder alternativ des Vibrationsempfindens mit dem Stimmgabeltest, Knöchel-Arm-Index (ABI), periphere Dopplerdrucke. *Siehe NVL Präventions- und Behandlungsstrategien bei diabetischen Fußkomplikationen.*
Netzhautkomplikationen	Funduskopie, augenärztliche Untersuchung. *Siehe NVL Prävention und Therapie von diabetischen Netzhautkomplikationen.*
Neuropathische Komplikationen	Für die sensomotorische Polyneuropathie: Inspektion hinsichtlich Zeichen einer Infektion, Fußdeformitäten oder Fußulkus. Gangbeurteilung, Fußpulse, Dopplerdruck, neurologische Untersuchung (Stimmgabel, 10 g-Monofilament und Muskeleigenreflexe). Für die autonome Neuropathie: kardiologische Funktionstests (Orthostase Test, Herzfrequenzvariation unter tiefer Respiration), symptomorientierte gastrointestinale Funktionsuntersuchung, urologische Symptomerhebung, Miktionstagebuch. *Siehe NVL Neuropathie bei Diabetes.*
Makrovaskuläre Komplikationen (z. B. koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und zerebrovaskuläre Erkrankung)	EKG mit Belastung, Blutdruckmessung ggf. ABDM, angiologische Diagnostik. *Siehe NVL KHK.*
Herzinsuffizienz	Basisdiagnostik (Blutbild, Serumelektrolyte (Na, K), Serumkreatinin, Nüchternblutzucker, Leberenzyme, Urinstatus), EKG (12 Ableitungen), Echokardiogramm. *Siehe NVL Chronische Herzinsuffizienz.*

Bei unauffälligen Befunden sollte eine jährliche Kontrolle stattfinden.

Im Fall eines auffälligen Befundes sollen die entsprechenden Maßnahmen eingeleitet werden (siehe NVL Typ-2-Diabetes - Präventions- und Behandlungsstrategien bei Fußkomplikationen, NVL Typ-2-Diabetes - Prävention und Therapie bei Netzhautkomplikationen, NVL Neuropathie bei Diabetes, NVL KHK, NVL Chronische Herzinsuffizienz [89-93]).

Bei Auftreten einer Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² KO) sollte eine Überweisung an den Nephrologen erfolgen.

H 3.5 Bildgebung bei Patienten mit Nierenerkrankung

H 3.5.1 Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel (KM)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3-5 Bei allen Patienten mit Diabetes, die jodhaltige Kontrastmittel erhalten sollen, soll das Risiko für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie (KIN) geprüft werden. Patienten mit Diabetes mellitus (auch ohne Nierenerkrankung) sind als Risikopatienten zu behandeln.	⇑⇑

Jährlich werden mehr als 10 Millionen Kontrastmitteluntersuchungen durchgeführt. Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie (KIN) ist eine Komplikation, die in Abhängigkeit von dem untersuchten Patientenkollektiv in 0 bis 50 % der Anwendungen auftritt. Die KIN ist für ca. 10 % aller akuten Nierenversagen bei hospitalisierten Patienten verantwortlich. Trotz der niedrigen Inzidenz der Erkrankung können die Konsequenzen schwerwiegend sein: Verlängerung des Krankenhausaufenthalts, Dialysepflichtigkeit (ca. 0,8 % vorübergehend, ca. 13 % dauerhaft) und Mortalitätssteigerung bis auf das Fünffache. Eine vorbestehende Niereninsuffizienz (insbesondere bei Diabetes mellitus), eine Herzinsuffizienz und die Art und Menge der gegebenen jodhaltigen Kontrastmittel sind einige der Risikofaktoren. Bisher konnten keine einheitlichen Richtlinien zur Prophylaxe entwickelt werden. Die Hydration ist eine der wichtigsten wissenschaftlich anerkannten Maßnahmen [37; 38; 94]. Eine kausale Therapie der KIN ist bisher nicht möglich. Daher kommt der Prävention eine besonders große Bedeutung zu.

Vor der Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel sind folgende Fragen zu klären:

- mögliche allergische Reaktion auf jodhaltiges Kontrastmittel;
- mögliche (latente) Schilddrüsenüberfunktion;
- mögliche (diabetisch bedingte) Niereninsuffizienz;
- klinisch relevante Herzinsuffizienz.

Eine allgemeingültige Empfehlung der Vorgehensweise zur Kontrastmittel-Applikation bei niereninsuffizienten Patienten gibt es bisher nicht. Die Empfehlungen basieren auf den Ergebnissen einer Konsensuskonferenz von 2006 [38].

H 3.5.1.1 Maßnahmen zur Reduktion nephrotoxischer Auswirkungen von Kontrastmitteln

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3-6 Alle Patienten mit Diabetes, die jodhaltige Kontrastmittel erhalten, sollen sich zum Zeitpunkt der Kontrastmittelapplikation im Status eines ausgeglichenen Flüssigkeitshaushaltes befinden.	⇑⇑
3-7 Der Serumkreatininspiegel soll innerhalb einer Woche vor, sowie 24 bis 72 h nach Applikation jodhaltiger Kontrastmittel bestimmt werden.	⇑⇑

Die naheliegendste Maßnahme ist der Verzicht auf eine Kontrastmittelgabe. Gerade bei Hochrisikopatienten sollte die Indikation zur radiologischen Untersuchung mit jodhaltigen Kontrastmitteln besonders streng gestellt werden, alternative Untersuchungsmethoden ohne Kontrastmittelexposition sind vorzuziehen. Ist eine Kontrastmittelgabe trotz aller Risiken unumgänglich, muss die Kontrastmittelmenge so gering wie möglich gehalten werden. Patienten mit Diabetes mellitus (auch ohne Nierenerkrankung) sind als Risikopatienten zu behandeln.

Hydratation

Die in der Literatur als am wichtigsten eingestufte Maßnahme zur Nephroprotektion ist die Hydratation. Dass eine ausreichende Hydrierung dazu beiträgt, einer KIN vorzubeugen, ist hinreichend belegt. Welches Hydratationsprotokoll (optimales Volumen, Zeit und Art der Flüssigkeit) am besten ist, geht aus der Literatur nicht hervor. Zudem wurden häufig historische Vergleichskollektive herangezogen [37; 38; 94; 95].
Da Protokolle für die Flüssigkeitszufuhr direkt vor der Intervention unterschiedliche Resultate zeigten, ist es vermutlich günstiger, wenn mit der Hydrierung bereits am Vorabend der Untersuchung begonnen wird, als wenn die Flüssigkeit – ob oral oder i.v. – erst kurz vor der Untersuchung zugeführt wird [96].

Reduzierte Kontrastmittelmenge

Hohe Kontrastmittelvolumina sowie wiederholte Applikation innerhalb kurzer Zeitintervalle sind mit einem gesteigerten Risiko einer KIN bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion assoziiert. Auch die Art des Kontrastmittels – ionisch oder nichtionisch – ist für die erhöhte Inzidenz der Nephropathie bei niereninsuffizienten Patienten entscheidend. Die Verwendung von nichtionischen Kontrastmitteln zeigte ein vermehrtes Auftreten der KIN bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion [97].
Isoosmolare Kontrastmittel sollen bei allen Patienten zur Anwendung kommen.

H 3.5.1.2 Maßnahmen ohne gesicherte Indikation zur Nephroprotektion

Folgende Maßnahmen haben keine gesicherte Indikation zur Nephroprotektion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel:

- **Acetylcystein (ACC)**: Die teils in Metaanalysen publizierten Ergebnisse sind äußerst kontrovers [37]. Zurzeit wird geprüft, ob ACC in vielen Studien unterdosiert war. In einer kürzlich veröffentlichten Studie an Patienten mit Herzinsuffizienz waren, wenn ACC i.v. appliziert wurde (150 mg/kg BW über 30 min.), die Inzidenz der KIN und die Krankenhausmortalität in der Interventionsgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, was für einen dosisabhängigen Effekt des ACC spricht [98; 99]. Eine andere Studie konnte in der Langzeituntersuchung keinen positiven Effekt im Hinblick auf die Mortalität, das Auftreten eines Myokardinfarkts und die Notwendigkeit zur Dialyse bei vergleichbarer Reduktion des Kreatininanstiegs zeigen [37; 38].
  Die wissenschaftliche Beweislage für die Wirksamkeit von ACC ist ungeklärt. Die jetzige Datenlage ist nicht ausreichend, um eine generelle Empfehlung zum Einsatz von ACC zu geben.
- **Anschließend durchgeführte Dialyse**: In einem systematischem Review von Cruz et al. 2006 wurden sechs randomisierte und zwei nichtrandomisierte Studien identifiziert, die alle die Dialyse mit der Standardkontrolltherapie verglichen haben [100]. In keiner der Studien führte die Dialyse zu einer signifikanten Verringerung der KIN im Vergleich zur Kontrollgruppe.
- **Gabe von Diuretika, Mannitol oder vasoaktiven Substanzen**: Es liegen derzeit keine hinreichenden wissenschaftlichen Belege vor.

H 3.5.1.3 Verwendung von Medikamenten bei Applikation von jodhaltigen Kontrastmitteln unter Berücksichtigung der kontrastmittelinduzierten Nephropathie

Grundsätzlich ist, insbesondere bei Patienten mit Nierenerkrankungen, die Kombination nephrotoxischer Substanzen zu vermeiden (z. B. NSAR).

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB)

Die verfügbaren Daten über den Einsatz von ACE-Hemmern und das damit verbundene Risiko für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie (KIN) sind nur sehr spärlich. Zu den ARB gibt es überhaupt keine Daten. Kleinere Beobachtungsstudien zeigten widersprüchliche Ergebnisse im Hinblick auf den Gebrauch von ACE-Hemmern als Risikofaktor für eine KIN [101].
Da keine soliden Daten vorliegen und ein plötzliches Absetzen zu Hypertonie und Dekompensation führen kann, sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker während der Kontrastmittel-Behandlung unverändert eingenommen werden.

Metformin

Die Gabe von Metformin bei Nierenversagen kann eine Laktatazidose induzieren. Das Risiko der Laktatazidose erscheint nach Schätzungen zwar relativ gering, die Mortalität dieser Komplikation ist mit 30-50 % jedoch sehr hoch (siehe Abschnitt H 4.2.1.3 „Pharmakokinetische Besonderheiten oraler Antidiabetika bei Niereninsuffizienz – Metformin“). Auf der anderen Seite kann ein unkontrollierter Diabetes einen Volumenmangel bewirken und somit das Risiko für eine KIN erhöhen. Randomisierte Studien über das Absetzen von Metformin während der Behandlung fehlen. Da die Plasma-halbwertszeit von Metformin drei- bis vier Stunden beträgt, scheint es unproblematisch, Metformin bis zur Nacht vor der Behandlung zu verabreichen [102].

Metformin sollte am Tag der Behandlung aus- und nicht wieder angesetzt werden, bis klar ist, dass keine KIN eingetreten ist (die Fachinformation empfiehlt das Absetzen von Metformin 48 Stunden vor der Untersuchung und die Fortsetzung der Therapie nicht früher als 48 Stunden nach Beendigung der Untersuchung und nach Sicherstellung der normalen Nierenfunktion) [102]. In Abhängigkeit von Blutzuckerkontrolle und Nierenfunktion kann eine alternative Therapie mit Insulin erwogen werden.

Diuretika

Eine prophylaktische forcierte Diurese mit Schleifendiuretika steigert das Risiko für eine KIN [103]. Obwohl es keine Untersuchungen über den Effekt des Absetzens der diuretischen Therapie vor Kontrastmittel-Applikation gibt, erscheint es wenig sinnvoll, diese Mittel zu verabreichen, während Kochsalz zur Erhöhung des effektiven Zirkulationsvolumens gegeben wird. Hierzu gibt es jedoch gegenteilige Meinungen. Die meisten Autoren raten dazu, Diuretika 24 Stunden vor der Kontrastmittel-Gabe abzusetzen und sie erst 24 Stunden nach der Behandlung wieder anzusetzen.

Fazit für die Praxis

Die Kontrastmittelnephropathie stellt nach wie vor eine große medizinische Herausforderung dar. Aufgrund der schwachen oder inkonsistenten Datenlage sind einheitliche Empfehlungen bisher nicht veröffentlicht. Für den Kontrastmittel applizierenden Arzt sind v. a. das Erkennen des wohl wichtigsten Risikofaktors – einer vorbestehenden Niereninsuffizienz – und eine entsprechende Sensibilisierung bei der Kontrastmittelgabe wichtig.

H 3.5.2 Applikation von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3-8 Vor der Verabreichung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel (KM) soll das mögliche Auftreten einer Nephrogenen Systemischen Fibrose (NSF) in Betracht gezogen werden.	⇑⇑

Bis vor wenigen Jahren galten gadoliniumhaltige Kontrastmittel bis auf wenige seltene Nebenwirkungen wie z. B. allergische Reaktionen als ungefährlich. Insbesondere aufgrund der Nephrotoxizität der jodhaltigen Kontrastmittel, die bei CT- und intraarterieller Angiographie angewendet werden, wurde empfohlen bei Niereninsuffizienz auf die MRT-Diagnostik zurückzugreifen. Seit dem Bekanntwerden der Nephrogenen Systemischen Fibrose (NSF) haben sich jedoch die Empfehlungen zur Anwendung von MR-Kontrastmitteln bei Niereninsuffizienz geändert.

Betroffen von NSF sind nur Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und Patienten mit einer akuten Niereninsuffizienz jeden Schweregrades aufgrund eines hepatorenalen Syndroms oder im perioperativen Zeitraum einer Lebertransplantation. In der Literatur wurde bis Ende 2007 über 400 Patienten mit diesem Krankheitsbild berichtet. Bei der bisherigen millionenfachen Anwendung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln ist daher die Inzidenz der NSF sehr gering [104; 105].

Zum Ausschluss einer Niereninsuffizienz sollen vor jeder Applikation von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln der Kreatininwert und die eGFR bestimmt werden:

- Bei einer eGFR > 60 ml/min/1,73 m² KO bestehen keine Bedenken.
- Bei einer eGFR von < 30 ml/min/1,73 m² KO besteht eine Kontraindikation für die Kontrasmittel Omniscan™ und Magnevist®. Auch eine Applikation der anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel sollte kritisch erwogen werden.

- Es wird diskutiert, dass bei einer eGFR < 15 ml/min/1,73 m² KO im Falle der Applikation von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln eine dreimalige Dialyse an drei aufeinanderfolgenden Tagen zu erwägen ist.

Derzeit sind noch nicht alle Faktoren, die zum Entstehen der NSF beitragen bekannt. Empfehlungen zur Handhabung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln der einzelnen Fachgesellschaften sind derzeit in Vorbereitung. Aufgrund des Wissenstandes ist jedoch davon auszugehen, dass die anstehenden Empfehlungen ständiger Modifikationen bedürfen.

H 3.5.3 Alternative: CO2-Angiographie

Für die Darstellung von peripheren Gefäßen kann bei Kontraindikationen für jodhaltiges oder gadoliniumhaltiges Kontrastmittel eine CO2-Angiographie durchgeführt werden. Das applizierte CO2 ist nicht schädlich für die Nieren. Als Limitation ist allerdings anzuführen, dass die Auflösung deutlich schlechter ist als mit den anderen Methoden. Weiterhin kann eine Aufteilung des CO2-Bolus im Sinne von Blasen eine Stenose bzw. Okklusion vortäuschen. Für die Darstellung der Unterschenkelarterien ist CO2 nicht geeignet. Aufgrund von abdominellen Schmerzen bei Gaseintritt in die Arteria mesenteria superior, sollte die CO2-Angiographie nur für die Darstellung von peripheren Gefäßen eingesetzt werden.

© äzq 2010

H 4. Therapie

H 4.1 Allgemeine Behandlungsstrategien

H 4.1.1 Einschränkung der Proteinzufuhr

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-1 Patienten mit Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz sollte eine tägliche Eiweißzufuhr von 0,8 g/kg empfohlen werden.	⇑

Eine hohe Eiweißaufnahme führt zu einem Anstieg der glomerulären Filtrationsleistung und stellt eine erhöhte Anforderung an die exkretorische Nierenfunktion dar. Sie ist somit als ein potentiell ungünstiger Einflussfaktor für den Nephropathieverlauf anzusehen, was in tierexperimentellen Studien auch klar gezeigt werden konnte. Klinische Studien zeigen, dass eine eiweißreduzierte Diät das Risiko der Progression der Niereninsuffizienz oder der Erhöhung der Albuminurie senkt. Die Effekte sind bei diabetischer Nephropathie ausgeprägter als bei Nephropathie anderer Ursachen [9]. Für die Praxis wird derzeit eine Eiweißaufnahme von 0,8 g/kg Körpergewicht/Tag (entspricht dem allgemeinen empfohlenen täglichen Bedarf) für Menschen mit Diabetes und einer Nephropathie empfohlen [9; 106]. Angesichts der Ernährungsgewohnheiten entspricht diese Empfehlung zur Normalisierung der Eiweißaufnahme für viele Patienten bereits einer Eiweißreduktion.

H 4.1.2 Anämie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-2 Erythropoetin (EPO) sollte bei renaler Anämie eingesetzt werden, um den Hämoglobinspiegel auf 10,5-11,5 g/dl anzuheben. Ein Eisenmangel ist auszuschließen.	⇑

Eine renale Anämie wird bei Patienten mit Niereninsuffizienz als ein Teilfaktor für die hohe kardiovaskuläre Komplikationsrate gesehen. Bei Patienten mit Diabetes ist eine Anämie bereits bei leichter Einschränkung der Nierenfunktion, d. h. Kreatininclearance < 90 ml/min wesentlich häufiger festzustellen als bei Menschen ohne Diabetes [107; 108]. Neben einer ungenügenden Eisenversorgung scheint eine gestörte Regulation der Erythropoetinsynthese ein wesentlicher Faktor der Anämieentwicklung zu sein. Eine differentialdiagnostische Abklärung ist in jedem Fall indiziert. Interventionsstudien mit Gabe von Erythropoietin (EPO) zur Anämiekorrektur liegen für die spezielle Patientengruppe „Diabetes mit Nephropathie“ noch nicht vor. Allgemein gilt die Anämiekorrektur mit EPO bei Vorliegen einer renalen Anämie als indiziert, unklar ist der Zielhämoglobinwert. Zwei kürzlich publizierte Untersuchungen an Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz unterschiedlicher Genese ließen keinen Vorteil einer EPO-induzierten Anhebung des Hämoglobins auf normale Werte (Hb 13-15 g/dl) im Vergleich zu subnormalen Spiegeln (Hb 10,5-11,5 g/dl) hinsichtlich der Nephropathieprogression und der kardiovaskulären Komplikationen erkennen, so dass zurzeit nur eine partielle Anhebung des Hämoglobinspiegels empfohlen wird [109; 110].

H 4.1.3 Rauchen und Progression der Nephropathie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-3 Allen Patienten mit Diabetes soll geraten werden, das Rauchen einzustellen, um das Risiko der Nephropathieentwicklung und -progression sowie der Gefäßschädigung zu reduzieren.	⇑⇑

Rauchen fördert die Entwicklung und Progression einer Nephropathie. Das Einstellen des Rauchens mindert die Progression einer bestehenden Nephropathie. Deshalb birgt gegenwärtiges Rauchen ein höheres Risiko als zurückliegender Tabakabusus [11].

H 4.1.4 Weitere Maßnahmen

Bei Vorliegen von kardiovaskulären Komplikationen ist häufig auch zur Sekundärprophylaxe die Gabe von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (ASS) indiziert. Negative Einflüsse auf den Nephropathie-verlauf sind nicht bekannt. Weiterhin sind natürlich auch für Menschen mit Diabetes die nephroprotektiven Maßnahmen wesentlich, die allgemein für Patienten mit Niereninsuffizienz gelten (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Nephroprotektive Maßnahmen bei Patienten mit Niereninsuffizienz [39]

Allgemeine nephroprotektive Maßnahmen
• Vermeidung von Röntgenkontrastmitteln; • Vermeidung von nichtsteroidalen Antirheumatika und Langzeiteinnahme von Mischanalgetika; • antibiotische Therapie von Harnwegsinfektionen; • Anpassung von Medikamenten an die reduzierte Nierenfunktion.

Nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Gewichtsreduktion, Ernährungsumstellung, Verminderung der Kochsalzeinnahme, Reduktion des Alkoholkonsums und körperliche Aktivität können zu einer Reduktion der Blutdruckwerte beitragen [111-118].

H 4.2 Spezifische therapeutische Maßnahmen – Pharmakotherapie des Diabetes mellitus, der Hypertonie und der Dyslipoproteinämie

H 4.2.1 Diabetesbehandlung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-4 Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz neigen zu Hypoglykämien. Daher ist der Hb1Ac-Zielwert in Abhängigkeit von Komorbidität und Therapiesicherheit individuell einzustellen.	**Statement**

Die Empfehlungen zur Prophylaxe einer diabetischen Nephropathie sind gut belegt. Die Studienlage zur Progressionsvermeidung im fortgeschrittenen Nephropathiestadium ist schwächer. Nach den vorliegenden Beobachtungen bleibt jedoch ein Einfluss der Stoffwechselführung auf die renale und Lebensprognose nachweisbar. Die Forderung nach einer guten Stoffwechselkontrolle, auch bei eingeschränkter Nierenfunktion, ist in der praktischen Umsetzung nicht einfach. Verschiedene Faktoren sind bei nachlassender Nierenfunktion zu berücksichtigen:

- Änderung der Pharmakokinetik der blutzuckersenkenden Substanzen;
- Änderung der Insulinresistenzlage;
- Störung der Gegenregulation bei Hypoglykämien.

Diese Besonderheiten führen in der Praxis dazu, dass der Diabetes bei Niereninsuffizienz oft schwieriger einzustellen ist als ohne Niereninsuffizienz, insbesondere wurden schwere Hypoglykämien mit protrahiertem Verlauf beschrieben [119; 120]. Der HbA1c-Zielwert sollte daher bei Menschen mit Diabetes und Niereninsuffizienz in Abhängigkeit von Komorbidität, Lebenserwartung und Therapiesicherheit individuell eingestellt werden.

Um eine gute Stoffwechseleinstellung ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko bei diesen Patienten zu erreichen, sind die Kenntnis der Nierenfunktion (eGFR) sowie der pharmakologischen Besonderheiten der eingesetzten Substanzen unbedingte Voraussetzung.

H 4.2.1.1 Stoffwechselkontrolle zur Primärprävention der diabetischen Nephropathie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-5 Bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes sollte zur Primärprävention einer Nephropathie ein HbA1c-Korridor zwischen 6,5 % **(48 mmol/mol)** und 7,5 % **(58 mmol/mol)** angestrebt werden.	⇑
4-6 Bei Vorliegen makroangiopathischer Komplikationen und einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung sollte der HbA1c-Zielwert auf 7,0-7,5 % **(53-58 mmol/mol)** angehoben werden.	⇑

Eine normnahe Stoffwechselführung kann bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes das Auftreten einer Mikroalbuminurie als erstes Zeichen einer Nierenschädigung vermindern.

In der DCCT-Studie führte die intensivierte Insulintherapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes zu einer Reduktion der Mikroalbuminurieinzidenz um 39 % [121]. Dabei wurde kein Schwellenwert für eine optimale HbA1c-Kontrolle festgestellt. Wie die vierjährige Verlaufsbeobachtung nach Beendigung der DCCT-Studie zeigte, blieb der positive Effekt der initial guten Stoffwechseleinstellung auf die Nephropathieentwicklung bestehen, auch wenn sich die Einstellungsqualität verschlechtert hatte (HbA1c-Anstieg von 7,0 % auf 7,9 %) [122].

Für Patienten mit Typ-2-Diabetes haben verschiedene Studien den positiven Einfluss einer guten Stoffwechselführung auf die Nephropathieentwicklung belegt. In der Kumamoto-Studie war nach acht Jahren unter der besseren Stoffwechselführung (mittlerer HbA1c 7,2 %) die Entwicklung zu einer diabetischen Nephropathie mit 11,5 % deutlich seltener zu beobachten als in der Kontrollgruppe mit 43,5 % (HbA1c 9,4 %) [59]. In der UKPDS-Studie führte die bessere Diabeteseinstellung in der intensiviert behandelten Gruppe zu ähnlichen Resultaten [58]. Der positive Einfluss auf die Entwicklung einer Nephropathie war dabei unabhängig von der Art der antidiabetischen Therapie. Bezüglich der HbA1c-Werte und der Entwicklung einer Nephropathie konnte wie in der DCCT-Studie kein Schwellenwert gefunden werden.

In der UKPDS-Nachbeobachtungsstudie konnte wie bei Typ-1-Diabetes der protektive Effekt der initial guten Diabeteseinstellung auf die Entwicklung einer Nephropathie bestätigt werden, auch wenn hinsichtlich der Einstellungsqualität im späteren Verlauf kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen bestand [123].

In der ADVANCE-Studie wurde der Einfluss der normnahen Stoffwechselkontrolle (HbA1c < 6,5 %) auf die Entwicklung und die Progression von mikro- und makrovaskulären Komplikationen untersucht [63]. In der Gruppe mit besserer Stoffwechselführung (mittlerer HbA1c 6,49 %) war im Vergleich zur Kontrollgruppe (mittlerer HbA1c 7,24 %) nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren eine relative Risikoreduktion für das Auftreten einer Nephropathie (Mikroalbuminurie) von 21 % festzustellen.

Es wird daher zur Primärprävention der Nephropathie bei Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung ein HbA1c-Korridor von 6,5 % bis 7,5 % empfohlen. Bei Vorliegen makroangiopathischer Komplikationen (Schlaganfall, Koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und/oder periphere Arterielle Verschlusskrankheit) wurde in der ACCORD-Studie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei normnaher Stoffwechselführung festgestellt [124]. Daher sollte bei dieser Patientengruppe der Zielbereich des HbA1c-Wertes auf 7,0-7,5 % **(53-58 mmol/mol)** angehoben werden.

Erschwert wird die Diabeteseinstellung bei Patienten mit Niereninsuffizienz in der Praxis durch ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko. Neben kleineren Studien [119; 120] hatte kürzlich eine Kohortenanalyse [125] bei 243.222 Patienten gezeigt, dass das Hypoglykämie-Risiko bei Menschen mit Diabetes und einer Niereninsuffizienz rund zweifach höher liegt als bei Patienten ohne Niereninsuffizienz (10.7 vs 5.3 pro 100 Patienten-Monate). Hypoglykämien waren dabei in Abhängigkeit vom Blutzuckerabfall mit einer mehrfach höheren 1-Tages-Mortalität belegt. Zur Vermeidung von Hypoglykämien sollten daher bei einer Hypoglykämie-Empfindungsstörung der Zielwert des HbA1c auf 7,0 bis 7,5% (53 bis 58 mmol/mol) angehoben werden.
In Analogie zu den Empfehlungen zu Primärpräventionen der Nephropathie gilt dieser Zielbereich auch bei Vorliegen makroangiopathischer Komplikationen.

H 4.2.1.2 Stoffwechseleinstellung und Nephropathieprogression

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-7 Zur Verhinderung der Progression der diabetischen Nephropathie sollte ein HbA1c-Zielwert < 7,0 % (**< 53 mmol/mol**) angestrebt werden, sofern eine klinisch relevante Makroangiopathie und eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung ausgeschlossen sind.	⇑

Verschiedene Interventionsstudien haben gezeigt, dass bei mikro- oder makroalbuminurischen Patienten mit normaler Nierenfunktion durch eine möglichst normnahe Stoffwechselführung die weitere Progression verhindert oder zumindest verlangsamt werden kann [59; 122; 126; 127].

Auch in fortgeschrittenem Nephropathiestadium, d. h. Kreatininclearance < 60 ml/min, bleibt der Einfluss der Stoffwechselführung nachweisbar, worauf Beobachtungsstudien hingewiesen haben [128; 129]. Warram et al. 2000 untersuchten den Zusammenhang zwischen Diabeteseinstellung und Nephropathieprogression bei proteinurischen Patienten mit Typ-1-Diabetes und fanden, dass das Progressionsrisiko bei einem HbA1c zwischen 6 % und 8,5 % fast exponentiell anstieg und dann praktisch konstant blieb. Daraus ist zu schließen, dass nur bei einer Absenkung des HbA1c-Wertes in einen Bereich < 7 % ein positiver Effekt der Stoffwechseleinstellung auf die Nephropathieprogression zu erwarten ist [130]. Studien mit definierten HbA1c-Zielwerten liegen bei dieser Patientengruppe nicht vor.
Auch nach Dialysebeginn bleibt der Einfluss einer zuvor besseren Stoffwechseleinstellung nachweisbar [131].

H 4.2.1.3 Pharmakokinetische Besonderheiten oraler Antidiabetika bei Niereninsuffizienz

Alpha-Glukosidasehemmer

Zu dieser Gruppe gehören die Substanzen Acarbose und Miglitol, die unterschiedlich absorbiert und metabolisiert werden. Abgesehen von der spärlichen Studienlage scheint der Einsatz von Alpha-Glucosidasehemmern auch wegen des bekannten Nebenwirkungspotentials (insbesondere unkontrollierter Wasser- und Elektrolytverlust bei Diarrhoen) bei einer Patientengruppe, die in der Regel mit zahlreichen Substanzen behandelt wird, ungeeignet.

Acarbose wird weitestgehend durch Verdauungsenzyme bzw. Darmbakterien abgebaut und als Originalsubstanz nur in geringem Maße enteral resorbiert (1-2 % der oral gegebenen Dosis). Die im Darm entstehenden Metabolite, die z. T. noch biologische Aktivität aufweisen, werden jedoch in einem größeren Prozentsatz (35 %) aufgenommen. Resorbierte Acarbose und Metabolite werden bei Gesunden rasch und vollständig über die Nieren ausgeschieden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist jedoch mit einem Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Substanzen zu rechnen. Da nur wenige Informationen zur längerfristigen Einnahme von Acarbose bei niereninsuffizienten Patienten vorliegen, ist die klinische Bedeutung dieses Befundes offen. Der Einsatz von Acarbose kann daher bei nachlassender Nierenfunktion derzeit nicht oder allenfalls in reduzierte Dosis empfohlen werden. Bei Patienten mit einer eGFR < 25 ml/min/1,73 m² KO ist die Substanz kontraindiziert (siehe Fachinformation).

Miglitol wird zu 60-90 % der gegebenen Dosis systemisch aufgenommen und unverändert über die Nieren ausgeschieden Die biliäre Exkretion von Miglitol ist minimal (1 %), so dass die Gesamt-Clearance der Substanz der glomerulären Filtrationsrate entspricht. Bei höhergradiger Nieren-insuffizienz kumuliert Miglitol. Die klinische Bedeutung ist mangels Studien bei diesem speziellen Patientenkollektiv ebenfalls unklar. Als Kontraindikation wird eine Kreatininclearance < 25 ml/min festgelegt (siehe Fachinformation).

Biguanide

Metformin als einzig zugelassene Substanz dieser Medikamentengruppe wird nach oraler Gabe bei gesunden Probanden zu 50 bis 60 % resorbiert und in unveränderter Form renal durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Bei Niereninsuffizienz akkumuliert Metformin mit dem Risiko einer Laktatazidose. Das Risiko der Laktatazidose erscheint nach Schätzungen zwar relativ gering (0,03 Fälle je 1.000 Patientenjahre), die Mortalität dieser Komplikation ist mit 30-50 % jedoch sehr hoch [132; 133].
Die Nierenfunktion ist daher vor Beginn einer Biguanidtherapie und auch während dieser Behandlung regelmäßig zu überprüfen: einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Fachinformation).

Glitazon

Zu dieser Gruppe gehören die Substanzen Rosiglitazon und Pioglitazon, wobei für Rosiglitazon ab dem 01. November 2010 eine Vertriebseinstellung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verordnet wurde. Unter einer Therapie mit Pioglitazon kann es zu einem Anstieg des Plasmavolumens kommen. Gerade bei Menschen mit Diabetes und Niereninsuffizienz ist vor dem Einsatz von Pioglitazon das Bestehen einer Herzinsuffizienz auszuschließen bzw. durch entsprechende Kontrollen die Entwicklung dieser Komplikation frühzeitig zu erkennen (siehe Fachinformation).

Pioglitazon wird nahezu vollständig resorbiert und in der Leber umfassend metabolisiert. Drei der sechs bisher identifizierten Metaboliten sind stoffwechselaktiv. Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Pioglitazon wurde der Marker hauptsächlich in den Fäces (55 %) und zu einem geringeren Ausmaß im Harn (45 %) wiedergefunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion wurden keine erhöhten Plasmaspiegel festgestellt, so dass die Substanz auch bei Niereninsuffizienz gegeben werden kann [134] (siehe Fachinformation).

Sulfonylharnstoffe

Zu den in Deutschland am häufigsten eingesetzten Substanzen gehören Glibenclamid und Glimiperid, die sich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften bei Niereninsuffizienz nicht wesentlich unterscheiden. Der Sulfonyharnstoff Gliquidon weist hier dagegen Besonderheiten auf.

Glibenclamid wird nach oraler Gabe rasch resorbiert und in der Leber vollständig metabolisiert. Dabei entstehen zwei Hauptmetaboliten, die blutzuckersenkende Wirkung besitzen. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt etwa zu gleichen Teilen über Urin und Galle. Bei Niereninsuffizienz, insbesondere bei einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² KO, kann es zu einer Akkumulation mit Erhöhung des Hypoglykämierisikos kommen. Die Dosis ist daher bei Niereninsuffizienz zu reduzieren. Ab einer Clearance < 30 ml/min sollte Glibenclamid nicht mehr eingesetzt werden [135] (siehe Fachinformation).

Glimiperid wird ebenfalls hepatisch abgebaut. Dabei entstehen auch aktive Metaboliten, die überwiegend renal ausgeschieden werden. Nach einer einmaligen Gabe von radioaktiv markiertem Glimiperid fanden sich 58 % der Radioaktivität im Harn und 35 % in den Fäces wieder. Bei Niereninsuffizienz kann es zu einer Akkumulation der beiden stoffwechselaktiven Metabolite kommen, wodurch sich das Hypoglykämierisiko erhöht. Glimiperid sollte daher bei nachlassender Nierenfunktion in reduzierter Dosis eingesetzt und ab einer Clearance < 30 ml/min abgesetzt werden [136] (siehe Fachinformation).

Gliquidon wird rasch resorbiert und in der Leber praktisch vollständig zu mehreren Metaboliten abgebaut. Diese weisen kaum blutzuckersenkende Wirkung auf und werden zu 95 % biliär und zu 5 % renal ausgeschieden. Eine Dosisreduktion ist daher bei nachlassender Nierenfunktion nicht erforderlich. Nach der Fachinformation gilt eine höhergradige Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml/min) als Kontraindikation (siehe Fachinformation).

Meglinide

Die Meglinide zeichnen sich durch eine sehr kurze Halbwertszeit aus und werden daher auch als „prandiale Glukoseregulatoren“ bezeichnet. Die auf dem Markt befindlichen Substanzen Repaglinid und Nateglinid unterscheiden sich deutlich hinsichtlich ihres Verhaltens bei Niereninsuffizienz.

Repaglinid wird rasch resorbiert und überwiegend in der Leber abgebaut, nur 8 % werden renal eliminiert. Bei Abbau in der Leber entstehen keine stoffwechselaktiven Metaboliten, die Ausscheidung erfolgt überwiegend biliär. Die Substanz kann bis zu einer Kreatininclearance von 30 ml/min ohne Dosisreduktion eingesetzt werden, erst dann sollte die Dosis reduziert werden [137] (siehe Fachinformation).

Nateglinid wird ebenfalls in der Leber abgebaut, dabei entstehen jedoch stoffwechselaktive Substanzen, die zu 80 % renal eliminiert werden. Die Originalsubstanz wird in 6-16 % über die Nieren ausgeschieden. Auch wenn sich die Halbwertszeit der Muttersubstanz (ca. 1,5 Stunden) bei mäßiggradiger und schwerer Niereninsuffizienz im Vergleich zum Gesunden nicht ändert, steigt das Risiko für Hypoglykämien durch Akkumulation der stoffwechselaktiven Metabolite an [138]. Da wenige Erfahrungen über einen längerfristigen Einsatz von Nateglinid bei nachlassender Nierenfunktion vorliegen, erscheint diese Substanz für einen Einsatz bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht geeignet (siehe Fachinformation).

DPP4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren)

Über die DPP4-Inhibitoren Sitagliptin und Vildagliptin liegen bisher keine größeren Studien an niereninsuffizienten Patienten mit Diabetes vor.

Sitagliptin wird nach Resorption kaum metabolisiert, sondern in unveränderter Form überwiegend über die Nieren (ca. 85 %) durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Bei Patienten mit leichter

Niereninsuffizienz, d. h. Kreatininclearance zwischen 80 ml/min und 50 ml/min, kam es im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit normaler Nierenfunktion nicht zu einem klinisch relevanten Anstieg des Sitagliptin-Plasmaspiegels. Bei weiterer Nierenfunktionseinschränkung stieg der Plasmaspiegel jedoch um das zwei- bis vierfache an, so dass Sitagliptin ab einer Kreatininclearance von unter 50 ml/min nicht verordnet werden sollte (siehe Fachinformation).

Vildagliptin hat eine mittlere Halbwertszeit von drei Stunden und wird vor allem in der Niere zu mehreren stoffwechselinaktiven Metaboliten abgebaut. Rund 23 % der Substanz wird nach oraler Aufnahme in unveränderter Form im Urin ausgeschieden. Bei höhergradiger Niereninsuffizienz kommt es zur Kumulation, deshalb wird eine Anwendung bei Kreatininclearance < 50 ml/min nicht empfohlen (siehe Fachinformation).

Saxagliptin und seine Hauptmetaboliten, die ebenfalls stoffwechselaktiv sind, werden überwiegend renal (ca. 75%) und hepatisch (ca. 22%) eliminiert. Bei Probanden mit leichter, mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz war die Saxagliptin-Exposition um das 1,2 – 1,4– bzw. 2,1– fache erhöht. Daher wird die Anwendung von Saxagliptin ab einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht empfohlen (siehe Fachinformation).

Inkretin – Mimetika

Exenatid wird subkutan injiziert und renal durch glomeruläre Filtration sowie anschließenden proteolytischen Abbau eliminiert. Die Exenatideclearance war bei Patienten mit leichter bzw. mäßiggradiger Niereninsuffizienz (Kreatininclearance von 80-50 bzw. 50-30 ml/min) im Vergleich zu Nierengesunden nur geringfügig um 13 % bzw. 36 % reduziert. Erst bei terminaler Niereninsuffizienz nahm die Exenatideclearance signifikant ab. Exenatide sollte daher bei einer Kreatininclearance von 50-30 ml/min nur in reduzierter Dosis (zweimal 5 µg/Tag) und bei höhergradiger Niereninsuffizienz nicht gegeben werden (siehe Fachinformation).

Liraglutid wird ebenfalls subkutan injiziert und in große Proteine metabolisiert, ohne dass bisher ein bestimmtes Organ als Haupteliminationsweg identifiziert werden konnte. Die Liraglutid - Exposition war bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion reduziert: bei leichter, mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz um 33%, 14 % und 27%. Da kaum therapeutische Erfahrungen bei Patienten ab einer Clearance < 60 ml/min vorliegen wird die Anwendung von Liraglutid bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Fachinformation).

H 4.2.1.4 Insulintherapie bei nachlassender Nierenfunktion

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-8 Bei unzureichender Stoffwechselführung unter oralen Antidiabetika, Neigung zu Hypoglykämien oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes sollte der Patient unabhängig vom Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung auf eine Insulintherapie umgestellt werden.	⇑

Insulin wird zum Teil in den Nieren durch glomeruläre Filtration und tubuläre Degradation metabolisiert. Bei nachlassender Nierenfunktion erhöht sich daher durch einen verminderten Abbau die Halbwertszeit des zirkulierenden Insulins. Dieser potentiell erhöhten blutzuckersenkenden Potenz steht ein erhöhter Insulinbedarf infolge einer Abnahme der Insulinempfindlichkeit bei Niereninsuffizienz entgegen, so dass allgemeine Dosierungsempfehlungen kaum möglich sind. In Beobachtungsstudien wurde bei Patienten mit guter Stoffwechseleinstellung schon bei leichter Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatininclearance von 90-60 ml/min) eine Reduktion der Insulindosis um durchschnittlich 20-30 %, bei höhergradiger Niereninsuffizienz um weitere 25 % beschrieben [139; 140].
Wegen der beschriebenen Dysbalancen sollte daher bei jeder Form der Insulintherapie zunächst mit niedrigeren als den üblichen Insulindosen begonnen werden, um Hypoglykämien zu vermeiden.

Umstellung auf eine Insulintherapie
Bei nachlassender Nierenfunktion sollte frühzeitig auf eine Insulintherapie umgestellt werden, um eine gute Stoffwechseleinstellung zur weiteren Nephroprotektion zu erreichen. Der Zeitpunkt der Um-

stellung richtet sich jedoch nicht nur nach der Kreatininclearance, sondern auch nach anderen Faktoren. So ist bei der Beurteilung der Stoffwechseleinstellung vor allem das Therapieziel (HbA1c-Wert) wichtig, das in erster Linie vom Alter und der Komorbidität des Patienten abhängt. Gehäuft auftretende Hypo- und Hyperglykämien unter oraler Medikation sind Zeichen für eine nicht mehr gegebene Therapiesicherheit und daher auch ein Grund zur Umstellung auf Insulin. Ein wesentlicher Faktor ist weiterhin das Allgemeinbefinden des Patienten, da bei fortschreitender Niereninsuffizienz oft Unwohlsein, Anorexie und Gewichtsverlust auftreten, die eine flexible gut steuerbare Insulintherapie erforderlich machen.

Praktische Aspekte der Insulintherapie
Prinzipiell können auch bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und Niereninsuffizienz alle Formen der Insulintherapie eingesetzt werden: Basalinsulin unterstützte orale Therapie (BOT), supplementäre Insulintherapie (SIT) oder intensivierte Insulintherapieverfahren (ICT, SCII). Die Wahl der Insulintherapie richtet sich – wie beim Diabetiker ohne Niereninsuffizienz – zunächst nach den stoffwechselbedingten Gegebenheiten („Ersetzen was fehlt“):

1. bei hohen morgendlichen Blutzuckerwerten und weitgehender Normalisierung im Tagesverlauf: zusätzlich Gabe von Basalinsulin zur Nacht;
2. bei normalen Nüchternwerten, jedoch hohen postprandialen Blutzuckerwerten: zusätzlich Normalinsulin;
3. bei erhöhten Blutzuckerwerten prä- und postprandial: in der Regel intensivierte Insulintherapie notwendig.

Während bei BOT und SIT die orale antidiabetische Medikation – angepasst an die Nierenfunktion – beibehalten wird, sollte sie bei Einleitung einer intensivierten Insulintherapie abgesetzt werden. Wegen der oben beschriebenen Dysbalancen (Insulinresistenz – verzögerter Insulinabbau) sollte bei jeder Form der Insulintherapie zunächst mit niedrigeren als den üblichen Insulindosen begonnen werden, um Hypoglykämien zu vermeiden. Häufigere Blutzuckerselbstkontrollen sind in der Umstellungsphase erforderlich.

H 4.2.1.5 Zusammenfassung

Orale Antidiabetika können bei nachlassender Nierenfunktion ab einer Clearance von < 60 ml/min nur noch bedingt eingesetzt werden, ab einer Clearance von < 30 ml/min sind fast alle Substanzen kontraindiziert. Für den sachgerechten Einsatz von oralen Antidiabetika bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und Niereninsuffizienz ist die Kenntnis der aktuellen Nierenfunktion (errechnete oder gemessene Clearance) und ihre Verlaufskontrolle in drei- bis sechsmonatigen Abständen erforderlich.

Bei unzureichender Stoffwechselführung unter oralen Antidiabetika, Neigung zu Hypoglykämien oder Nachlassen des Allgemeinbefindens sollte der Patient unabhängig von der Clearance auf eine Form der Insulintherapie eingestellt werden. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit stark wechselnder Nierenfunktion.

H 4.2.2 Antihypertensive Therapie

H 4.2.2.1 Die Rolle der Hypertonie bei diabetischen Nierenerkrankungen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-9 Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie sollen mit antihypertensiven Medikamenten behandelt werden.	⇑⇑

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie besteht ein deutlich erhöhtes Risiko kardiovaskulärer [141] und renaler Komplikationen. Diese Komplikationen können durch eine antihypertensive Therapie vermindert werden [142]. Prospektive Langzeitstudien haben gezeigt, dass bei Nierenkrankheiten eine enge Korrelation zwischen Blutdruckhöhe und Progredienz der Niereninsuffizienz besteht [143-145]. Dies gilt auch für die diabetische Nephropathie [146-148]. Einige Untersuchungen weisen darauf hin, dass der systolische Blutdruck für das Fortschreiten der Niereninsuffizienz mehr Bedeutung hat als der diastolische Blutdruck oder die Blutdruckamplitude [143; 147].

H 4.2.2.2 Ziele der antihypertensiven Therapie

Eine antihypertensive Behandlung von Diabetespatienten hat das Ziel, Auftreten und Progression einer diabetischen Nephropathie sowie makrovaskuläre Komplikationen und vorzeitigen Tod zu vermeiden. Daraus ergeben sich folgende Teilaspekte:

- Verhinderung des Auftretens bzw. Rückbildung einer Albuminurie;
- Erhalt der Nierenfunktion;
- Verhinderung der terminalen Niereninsuffizienz;
- Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität.

Die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie bis zum Organversagen oder zu einer kardiovaskulären Komplikation verläuft im Mittel über mehr als zehn Jahre (siehe Kapitel H 1 „Definition und Epidemiologie“). Es fehlen kontrollierte Studien, die beweisen, dass dieselben Patienten, bei denen die Anfangskomplikationen z. B. eine Mikroalbuminurie verhindert werden, später auch seltener ein Nierenversagen, kardiovaskuläre Komplikationen oder einen vorzeitigen Tod erleiden. Analogieschlüsse machen dies jedoch wahrscheinlich.

Anzustrebende Höhe des Blutdrucks

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-10 Bei Patienten mit Diabetes mellitus soll ein diastolischer Zielblutdruck von 80 mmHg angestrebt werden.	⇑⇑
4-11 Der systolische Blutdruck sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus zuverlässig unter 140 mmHg gesenkt werden. Individuelle Gegebenheiten sind zu berücksichtigen.	⇑
4-12 Die Datenlage zur anzustrebenden Höhe des Blutdrucks ist bei einer Niereninsuffizienz der Stadien 4 und höher unklar.	**Statement**

In mehreren Studien zeigte sich eine Senkung des Blutdrucks unter 120 mmHg systolisch bzw. 70 mmHg diastolisch als Vorteil für die Nierenfunktion, bei niedrigeren Werten stieg aber die Mortalität leicht an [145; 147; 149]. Das bedeutet, dass die Komplikationsrate zuerst mit Abnahme des Blutdruckes sinkt. Nach Erreichen eines nicht definierten Tiefpunktes wird jedoch ein Wiederanstieg der Komplikationsrate beobachtet (so genanntes J-Phänomen). Möglicherweise handelt es sich dabei

um Patienten mit krankheitsbedingter Blutdruckerniedrigung oder um Patienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose.

Patienten mit Diabetes mellitus und normalen Blutdruckwerten von systolisch 120-129 mmHg und diastolisch 80-84 mmHg erleiden seltener kardiovaskuläre Komplikationen als Patienten mit höheren Werten. In der Hypertension-Optimal-Treatment (HOT)-Studie wurden vergleichend diastolische Blutdruckwerte von 90, 85 oder 80 mmHg oder darunter angestrebt. Bei Menschen mit Diabetes betrug die Rate kardiovaskulärer Ereignisse in der letzten Gruppe 1,19 pro 100 Patientenjahre, in der ersten dagegen 2,44 [150]. Hieraus ergibt sich für HOT-Patienten mit Diabetes eine NNT (Number Needed to Treat) zur Verhinderung eines weiteren kardiovaskulären Ereignisses von 80 pro Jahr. Falls, wie in der Gesamtstudie, die tatsächlich erreichte mittlere Blutdruckdifferenz zwischen den beiden Gruppen jedoch kleiner war als 10 mmHg, wäre auch die NNT kleiner als 80, wenn der diastolische Druck unter Therapie 80 statt 90 mmHg beträgt. In der UKPDS fand sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Komplikationsrate bei Menschen mit Diabetes und der Höhe des systolischen Blutdrucks. Eine Senkung um 10 mmHg war mit einer 12 %igen Abnahme aller diabetes-bezogener Komplikationen assoziiert, das Herzinfarktrisiko sank um 11 % [151]. In der ADVANCE-Studie [152] wurden mehr als 11.000 Patienten mit Typ-2-Diabetes über 4,3 Jahre je zur Hälfte mit unterschiedlichen Kombinationen antihypertensiv behandelt. Bei der Kontrollgruppe lag der Blutdruck in den letzten Behandlungsjahren um 140/76 mmHg, in der Interventionsgruppe systolisch um 5,6 mmHg, diastolisch um 2,2 mmHg niedriger. In der Interventionsgruppe traten kardiovaskuläre Todesfälle um 18 % seltener, renale Ereignisse, vor allem die Manifestation einer Mikroalbuminurie, um 21 % seltener auf.

In der ACCORD-Studie [153] wurden bei Patienten mit Diabetes mellitus vergleichend systolische Blutdruckwerte von < 120 (intensive Therapie) oder von < 140 mm Hg (Standardtherapie) angestrebt. Beide Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant bezüglich des primären Endpunktes der Studie (Summe von kardiovaskulären Todesfällen, nicht tödlichen Herzinfarkten und nicht tödlichen Schlaganfällen). Allerdings traten in der intensiv behandelten Patientengruppe seltener Schlaganfälle auf. Andererseits kam es in dieser Gruppe häufiger zu Nebenwirkungen. Insgesamt kann man aus den vorliegenden Daten den Schluss ziehen, dass bei hypertensiven Patienten mit Diabetes mellitus ein diastolischer Zielblutdruck von 80 mm Hg angestrebt werden soll. Der systolische Blutdruck sollte bei diesen Patienten zuverlässig unter 140 mm Hg gesenkt werden.

Insgesamt scheint die Art der eingesetzten Antihypertensiva weniger entscheidend zu sein als die erreichte Blutdrucksenkung [154]. Die genannten Zielwerte einer antihypertensiven Therapie sind bei den meist hypertonen Menschen mit Diabetes nur durch eine antihypertensive Kombinationstherapie zu erzielen.

H 4.2.2.3 Wirksamkeit und Einsatz einzelner Gruppen von Antihypertensiva

ACE-Hemmer

Anders als andere Antihypertensiva senken ACE-Hemmer im Tiermodell neben dem systemischen Blutdruck auch den intraglomerulären Kapillardruck [155]. Man kann daher erwarten, dass diese Antihypertensiva in besonderer Weise geeignet sind, eine Albuminurie zu vermindern und die Progredienz einer Niereninsuffizienz zu verlangsamen.

Beeinflussung der Eiweißausscheidung im Urin

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-13 Patienten mit diabetischer Nephropathie und Hypertonie sollen mit ACE-Hemmern behandelt werden, denn diese hemmen die Progression der Niereninsuffizienz effektiver als andere Antihypertensiva.	⇑⇑

Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und diabetischer Nephropathie verminderte eine Behandlung mit dem ACE-Hemmer Captopril die Proteinurie deutlicher als eine Therapie mit anderen Antihypertensiva [156]. Ebenfalls bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und diabetischer Nephropathie verringerte der ACE-Hemmer Enalapril die Proteinurie stärker als der Betablocker Metoprolol [157]. Bei hypertensiven

Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus war der ACE-Hemmer Trandolapril wirksamer als Placebo bei der Verhinderung einer Mikroalbuminurie [158]. In dieser Studie entwickelte sich bei den mit dem ACE-Hemmer behandelten Patienten seltener eine Mikroalbuminurie als bei den mit dem Calciumantagonisten Verapamil behandelten Patienten. Die während der Studie erzielten Blutdruckwerte waren in beiden Gruppen vergleichbar. Bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes und bereits bestehender Mikroalbuminurie senkte der ACE-Hemmer Enalapril die Albuminausscheidung stärker als die Calciumantagonisten Nifedipin [159] und Nisoldipin [160]. Allerdings war bei vergleichbaren Patienten der Calciumantagonist Lercanidipin bei gleicher Blutdrucksenkung ebenso wirksam wie Ramipril [161]. Möglicherweise spielt hierbei die sehr starke Lipidlöslichkeit und dadurch bedingte sehr gute Gewebspenetration von Lercanidipin eine Rolle. Bei normotensiven Menschen mit Typ-2-Diabetes waren Enalapril und Nisoldipin gleich wirksam bei der Verhinderung einer Mikroalbuminurie [162].

Einfluss auf die Progression der Niereninsuffizienz

Lewis et al. (1993) behandelten Patienten mit Typ-1-Diabetes und Niereninsuffizienz Stadium 2 entweder mit dem ACE-Hemmer Captopril dreimal 25 mg/Tag oder mit Placebo [156]. Bei den meisten Patienten bestand eine leichte Hypertonie (Grad 1). Bei beiden Behandlungsgruppen wurde die Studienmedikation durch Antihypertensiva – außer ACE-Hemmer und Calciumantagonisten – ergänzt, wenn der Zielblutdruck von < 140 mmHg und/oder < 90 mmHg nicht erreicht wurde. Im Vergleich zu Placebo verlangsamte Captopril das Fortschreiten der Niereninsuffizienz. In einer anderen Studie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes und diabetischer Nephropathie unterschieden sich der ACE-Hemmer Ramipril, der Calciumantagonist Felodipin und der Betablocker Metoprolol nicht im Einfluss auf das Glomerulumfiltrat [163]. Allerdings war die Zahl der Studienpatienten mit insgesamt 39 sehr klein, und die Behandlungsdauer war mit zwei Jahren sehr kurz. Außerdem waren die Patienten offenbar hochgradig selektiert, denn in allen drei Behandlungsgruppen änderte sich das Glomerulumfiltrat während der Studie praktisch nicht.

Studien zum Einfluss von ACE-Hemmern auf die diabetische Nephropathie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mit Verdoppelung der Serumkreatininkonzentration und terminaler Niereninsuffizienz als primäre Endpunkte liegen nicht vor. AT1-Rezeptorantagonisten haben jedoch bei Menschen mit Typ-2-Diabetes einen günstigen Einfluss auf den Verlauf der diabetischen Nephropathie.

In der DETAIL–Studie unterschieden sich der ACE-Hemmer Enalapril und der AT1-Rezeptorantagonist Telmisartan bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie nicht in ihrem Einfluss auf das Glomerulumfiltrat [164]. Man kann daher annehmen, dass ACE-Hemmer bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie in ähnlicher Weise nephroprotektiv wirken wie AT1-Rezeptorantagonisten.

Zusammenfassung der Evidenz

- Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und diabetischer Nephropathie hemmen ACE-Hemmer effektiver als andere Antihypertensiva (insbesondere Diuretika und Betablocker) die Progression der Niereninsuffizienz. Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern können diese durch AT1-Rezeptorantagonisten ersetzt werden.
- Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie kann man annehmen, dass ACE-Hemmer in ähnlicher Weise wie AT1-Rezeptorantagonisten die Progression der Niereninsuffizienz hemmen.
- Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und diabetischer Nephropathie vermindern ACE-Hemmer die Proteinurie. Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes hemmen diese Substanzen das Entstehen und das Fortschreiten einer Mikroalbuminurie.
- Bei Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion mit Anstieg der Serumkreatininkonzentrationen kommen. Kurzfristige Kontrollen der Serumkreatininspiegel sind erforderlich, beginnend 1-2 Wochen nach Therapiebeginn.
- ACE-Hemmer können die Serumkaliumspiegel erhöhen, insbesondere bei Niereninsuffizienz (Studienabbruch wegen Hyperkaliämie bei 1,4 % der Patienten in der Studie von Lewis et al. 1993 [156]) und bei hyporeninämischem Hypoaldosteronismus, der bei Diabetes mellitus gehäuft auftritt. Dieser Effekt wird verstärkt, wenn neben ACE-Hemmern andere Medikamente verabreicht werden, die ebenfalls die Kaliumkonzentration im Serum steigern oder die Nierenfunktion verschlechtern.

- ACE-Hemmer sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.

AT1-Rezeptorantagonisten

Ähnlich wie ACE-Hemmer senken auch AT1-Rezeptorantagonisten im Tiermodell den glomerulären Kapillardruck [165]. Man kann daher annehmen, dass auch diese Substanzen in der Lage sind, eine bestehende Mikroalbuminurie zu vermindern und die Progression einer Niereninsuffizienz zu verlangsamen.

Beeinflussung der Eiweißausscheidung im Urin

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-14 Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern sollen Patienten mit Niereninsuffizienz und Hypertonie mit AT1-Rezeptorantagonisten behandelt werden.	⇑⇑

Bei hypertensiven Menschen mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie senkten sowohl der AT1-Rezeptorantagonist Candesartan als auch der ACE-Hemmer Lisinopril in ähnlicher Weise den Blutdruck und die Albuminausscheidung [166]. Die Kombination beider Antihypertensiva hatte einen verstärkten Effekt auf Blutdruck und Albuminausscheidung. Ebenfalls bei Menschen mit Typ-2-Diabetes wurde die Mikroalbuminurie bei gleicher Blutdrucksenkung durch den AT1-Rezeptorantagonisten Valsartan stärker als durch den Calciumantagonisten Amlodipin [167] sowie durch den AT1-Rezeptorantagonisten Losartan stärker als durch den Betablocker Atenolol [168] verringert. Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und Hypertonie sowie Mikroalbuminurie wurden der Einfluss des AT1-Rezeptorantagonisten Irbesartan mit Placebo verglichen [169]. Die Patienten der Placebogruppe erhielten andere Antihypertensiva – außer ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten –, um den Zielblutdruck von < 135/< 85 mmHg zu erreichen. Irbesartan verringerte dosisabhängig die Albuminausscheidung. Der Effekt war unabhängig von der Blutdrucksenkung. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie verminderte der AT1-Rezeptorantagonist Losartan die Proteinurie [170].

Einfluss auf die Progression der Niereninsuffizienz

Untersuchungen zum Einfluss von AT1-Rezeptorantagonisten auf die Progression der Niereninsuffizienz bei Menschen mit Typ-1-Diabetes liegen nicht vor.

In der DETAIL-Studie unterschieden sich jedoch der ACE-Hemmer Enalapril und der AT1-Rezeptorantagonist Telmisartan nicht in ihrem Einfluss auf das Glomerulumfiltrat bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie [164]. Man kann daher annehmen, dass AT1-Rezeptorantagonisten bei Menschen mit Typ-1-Diabetes ähnlich nephroprotektiv wirken wie ACE-Hemmer.

Die nephroprotektive Wirkung von AT1-Rezeptorantagonisten wurde in zwei randomisierten kontrollierten Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie untersucht. In der RENAAL-Studie wurden die Patienten im Mittel 3,4 Jahre lang entweder mit Losartan 50-100 mg/Tag oder mit Placebo behandelt [170]. Bei beiden Gruppen wurden andere Antihypertensiva – außer ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten – zugefügt, wenn der Zielblutdruck von < 140/< 90 mmHg nicht erreicht wurde. Der primäre Studienendpunkt (Summe von Todesfällen, Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Patienten mit Verdoppelung der Serumkreatininspiegel) trat in der Losartangruppe (327 von 751 Patienten) signifikant (p = 0,02) seltener auf als in der Placebogruppe (359 von 762 Patienten). Der Unterschied kann nicht durch unterschiedliche Blutdruckwerte während der Behandlung erklärt werden. Die Analyse der Komponenten des primären Endpunkts zeigte, dass es in der Losartangruppe seltener zur terminalen Niereninsuffizienz und zur Verdoppelung der Serumkreatininspiegel kam als in der Placebogruppe, während die Zahl der Todesfälle sich nicht unterschied. Beide Patientengruppen unterschieden sich auch nicht bezüglich kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität. In der IDNT-Studie wurden mit gleichem primärem Endpunkt und einem ähnlichen Studienprotokoll wie in der RENAAL-Studie der AT1-Rezeptorantagonist Irbesartan, der Calciumantagonist Amlodipin und Placebo verglichen [171]. Die Studiendauer betrug im Mittel 2,6 Jahre. Der primäre Endpunkt trat in der Irbesartangruppe (189 von 579 Patienten) seltener auf als in der Placebogruppe (222 von 569 Patienten, p = 0,02) und in der Amlodipingruppe (233 von 567 Patienten, p = 0,006). Der primäre Endpunkt wurde gleich häufig in der Placebogruppe und in der

Amlodipingruppe erreicht. Wie in der RENAAL-Studie beruhte auch in der IDNT-Studie der günstige Effekt des AT1-Rezeptorantagonisten auf einer Verminderung der renalen Komponenten des primären Endpunkts, während sich die drei Behandlungsgruppen bezüglich der Gesamtzahl der Todesfälle sowie der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität nicht unterschieden.

Zusammenfassung der Evidenz

- Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie hemmen AT1-Rezeptorantagonisten effektiver als andere Antihypertensiva (insbesondere Kalziumantagonisten, Diuretika, Betablocker, Alphablocker) die Progredienz der Niereninsuffizienz.
- Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes kann man annehmen, dass AT1–Rezeptorantagonisten in ähnlicher Weise wie ACE-Hemmer die Progression der Niereninsuffizienz verlangsamen.
- Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie vermindern AT1-Rezeptorantagonisten die Proteinurie. Diese Substanzen verringern auch die Albuminausscheidung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie.
- Während der Behandlung mit AT1-Rezeptorantagonisten kann der Serumkaliumspiegel ansteigen, insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Studienabbruch wegen Hyperkaliämie bei 1,1 % der Patienten in der RENAAL-Studie und bei 1,9 % der Patienten in der IDNT-Studie) und bei Patienten mit hyporeninämischem Hypoaldosteronismus. Dieser Effekt wird verstärkt, wenn neben den AT1-Rezeptorantagonisten andere Medikamente verabreicht werden, die ebenfalls die Serumkaliumkonzentration erhöhen oder die Nierenfunktion verschlechtern.
- AT1-Rezeptorantagonisten sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Kombinationstherapie ACE-Hemmer mit AT1-Rezeptorantagonisten

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-15 Die Indikationsstellung zur Kombination von ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorantagonisten soll Spezialisten vorbehalten sein.	⇑⇑

Die Kombination von ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten hat einen stärkeren Einfluss auf Blutdruck und Proteinurie als die Monotherapie mit diesen Substanzen in den zugelassenen therapeutischen Dosen [166; 172]. Allerdings senkte bei Hypertonikern mit Mikroalbuminurie und hohem kardiovaskulärem Risiko (89 % waren Menschen mit Diabetes) die Kombination von Ramipril und Irbesartan die Albuminausscheidung nicht stärker als eine Monotherapie mit dem ACE-Hemmer, obwohl die Blutdruckwerte unter Kombinationsbehandlung niedriger waren als unter der Monotherapie [173]. Im „Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial" [174] wurden 25.620 Patienten im Mittel 56 Monate lang mit dem AT1-Rezeptorantagonisten Telmisartan (80 mg/Tag) oder mit dem ACE-Hemmer Ramipril (10 mg/Tag) oder mit der Kombination beider Substanzen behandelt. Alle Patienten hatten kardiovaskuläre Erkrankungen oder einen Diabetes mellitus mit Endorganschäden, 69 % der Patienten waren Hypertoniker. Die Studie zeigte, dass sich bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ein AT1-Rezeptorantagonist und ein ACE-Hemmer bezüglich der Studienendpunkte (primärer Endpunkt: Komposit-Endpunkt aus Dialyse, Verdopplung des Serumkreatinins und Todesfall) glichen. AT1-Rezeptorantagonisten sind eine Alternative für Patienten, die eine Therapie mit ACE-Hemmern z.B. wegen Reizhustens nicht tolerieren. Im Vergleich zur Therapie mit Ramipril oder Telmisartan erbrachte die Kombination beider Substanzen keinen therapeutischen Vorteil und verursachte häufiger Nebenwirkungen. Die Indikation zur Kombinationsbehandlung mit ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorantagonisten ist somit speziellen Fällen vorbehalten und sollte durch Spezialisten gestellt werden.

Direkte Renininhibitoren

Aliskiren ist der erste, oral anwendbare Vertreter dieser Gruppe (Halbwertszeit von 24 h, niedrige Bioverfügbarkeit von 2,7%, die bei gleichzeitiger Einnahme einer fettreichen Mahlzeit weiter sinkt). Beachtet werden muss unter anderem die pharmakokinetisch begründete Kontraindikation für eine gleichzeitige Gabe von Verapamil oder Ciclosporin (P-gp-Inhibition).

Einfluss auf die Progression der Niereninsuffizienz

Ergebnisse von Studien zu den Endpunkten Verdopplung der Serum-Kreatinin-Konzentration, terminale Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität liegen nicht vor [175; 176].

Kalziumantagonisten

Es werden drei Gruppen von Kalziumantagonisten mit differierenden hämodynamischen Wirkungen unterschieden, bisher liegen aber keine wesentlichen Studien zur diabetischen Nephropathie vor: Dihydropyridine („Nifedipin-Typ“ u. a. Nisoldipin, Lercanidipin, Amlodipin), Phenylalkylamine (wichtigster Vertreter Verapamil), Benzothiazepine (wichtigster Vertreter: Diltiazem).

Beeinflussung der Eiweißausscheidung im Urin

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-16 In der antihypertensiven Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern bzw. AT1-Rezeptorantagonisten können langwirkende Kalziumantagonisten eingesetzt werden.	⇔
4-17 Kalziumantagonisten sollten bei Kontraindikationen für ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonistenblocker als Alternative auch primär eingesetzt werden, z. B. in der Schwangerschaft.	⇑

In älteren Untersuchungen wurde wiederholt eine Überlegenheit von ACE-Hemmern im Vergleich zu Dihydropyridinen in ihrem Einfluss auf die Proteinurie dokumentiert [177-179]. In neueren Untersuchungen konnte dies nicht durchgehend bestätigt werden. Bei normotonen Menschen mit Diabetes und schlechter Diabeteseinstellung konnte eine Senkung des Blutdrucks mit Nisoldipin die Entwicklung einer Mikroalbuminurie und den Übergang von einer Mikro- zu einer Makroalbuminurie ebenso verzögern wie Enalapril. Dies war ohne Einfluss auf das Glomerulumfiltrat [162]. Unter Lercanidipin und unter Ramipril sank bei hypertonen Menschen mit Diabetes die Albuminexkretionsrate nicht signifikant unterschiedlich [161].
Während mit Trandolapril allein oder in Kombination mit Verapamil bei hypertonen Menschen mit Typ-2-Diabetes die Entwicklung einer Mikroalbuminurie verhindert werden konnte, gelang dies mit Verapamil allein nicht [158]. Außerdem konnte bei gleicher Blutdrucksenkung mit einer Kombination aus Trandolapril und Verapamil eine bessere Einstellung des Glukosestoffwechsels erreicht werden als mit einer Kombination aus Hydrochlorothiazid und Atenolol [180].
Eine Behandlung mit dem AT1-Rezeptorantagonisten Valsartan senkte sowohl bei normotonen wie bei hypertonen Menschen mit Typ-2-Diabetes die Albuminausscheidung stärker als Amlodipin [167].

Einfluss auf die Progression der Niereninsuffizienz

In der ALLHAT-Studie führte Amlodipin bei Menschen mit Typ-2-Diabetes nicht signifikant häufiger zur terminalen Niereninsuffizienz als Chlortalidon, der Einfluss auf eine Proteinurie ist nicht dokumentiert [181]. Dihydropyridine waren im Vergleich zu Angiotensinrezeptorantagonisten bei den renalen Endpunkten dagegen unterlegen.

Zusammenfassung der Evidenz

- Verapamil hatte bei hypertonen Menschen mit Diabetes einen weniger günstigen Einfluss auf die Albuminurie als ein AT1-Rezeptorantagonist, die Befunde für Dihydropyridine im Vergleich zu Hemmstoffen des Renin-Angiotensinsystems differieren.
- Bei der Verhinderung einer Progression der Niereninsuffizienz sind Kalziumantagonisten den AT1-Rezeptorantagonisten unterlegen.
- Langwirkende Kalziumantagonisten sind als Kombinationspartner zur antihypertensiven Therapie bei Menschen mit Diabetes geeignet.
- Kalziumantagonisten können bei Kontraindikationen für ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten als Alternative auch primär eingesetzt werden, z. B. bei Schwangerschaft.
- Zu beachten sind die Kontraindikationen von Dihydropyridinen in den ersten vier Wochen nach Myokardinfarkt und bei instabiler Angina pectoris.

Rolle der Diuretika und Betablocker

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-18 Betablocker können als Kombinationspartner zum Erreichen der Zielblutdruckwerte bei Diabetes mellitus mit und ohne Nephropathie eingesetzt werden.	⇔
4-19 Betablocker sollten insbesondere zur Prävention koronarer Komplikationen eingesetzt werden.	⇑
4-20 Diuretika können als Kombinationspartner zum Erreichen der Zielblutdruckwerte bei Diabetes mellitus mit und ohne Nephropathie eingesetzt werden.	⇔
4-21 Im Vergleich zu den übrigen Antihypertensivagruppen, aber auch zu Placebo, kann sich unter Therapie mit Diuretika oder Betablockern die Glukosetoleranz verschlechtern.	**Statement**

Für Diuretika und Betablocker sollen hier nur einige wesentliche Punkte dargestellt werden (Literaturübersicht siehe [182]).

Im Vergleich zu den übrigen Antihypertensivagruppen, aber auch zu Placebo verschlechtert sich unter Diuretika und auch unter Betablockern die Glukosetoleranz. Wegen differierender Daten aus Langzeitkohortenstudien ist das Ausmaß der mikro- und makrovaskulären Folgen eines sich so manifestierenden Diabetes ungeklärt [183; 184]. Bei längerer Diabetesdauer ist jedoch in der Regel das koronare Risiko erhöht, so dass vor allem die sekundär präventive Wirksamkeit der Betablocker erwünscht sein kann. In einer Vergleichsstudie an Menschen mit Diabetes und koronarer Herzkrankheit war hierin allerdings der Betablocker Atenolol dem Kalziumantagonisten Verapamil nicht überlegen [149].

Beeinflussung der Eiweißausscheidung im Urin

In der UKPDS, der Studie mit der längsten Dauer, war der Betablocker Atenolol bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bei der Verhinderung einer Albuminurie dem ACE-Hemmer Captopril nicht unterlegen, die angestrebten und im Mittel erzielten Blutdruckwerte lagen jedoch über den heute empfohlenen [185].

Die zusätzliche Gabe von Spironolacton zu einem ACE-Hemmer verstärkte zwar die antiproteinurische und antihypertensive Wirkung, ging jedoch mit einer stärkeren Abnahme der glomerulären Filtrationsrate einher [186]. Ähnliche Befunde liegen für Eplerenon vor, wobei die zeitlichen Verläufe dagegen sprechen, dass die Albuminausscheidung lediglich Folge einer Nierenfunktionseinschränkung ist [187]. Eplerenon hatte in einer weiteren Vergleichsuntersuchung

eine stärkere antiproteinurische Wirkung als Amlodipin, die Änderungen der glomerulären Filtrationsraten sind jedoch nicht dokumentiert [188].

Die Gabe von Carvedilol, einem nichtselektiven Betablocker mit zusätzlichen Alpharezeptorblockierenden Eigenschaften, kombiniert mit einer Blockade des Renin-Angiotensin-Systems durch einen ACE-Hemmer oder einen AT1-Rezeptorantagonisten hatte während einer fünfmonatigen Beobachtung eine günstigere Wirkung auf eine Mikroalbuminurie als der Einsatz des selektiven Betablockers Metoprolol. Es fehlt jedoch ein Vergleich mit anderen möglichen Alternativen (z. B. einem Kalziumantagonisten oder einem Alphablocker) [189].

Einfluss auf die Progression der Niereninsuffizienz

Wie bei der Proteinurie wurden in der UKDPS auch für die Abnahme der Nierenfunktion sowie für das Auftreten makrovaskulärer Diabeteskomplikationen keine Unterschiede zwischen dem Betablocker und dem ACE-Hemmer gefunden (siehe oben). In der ALLHAT-Studie wurde die antihypertensive Therapie entweder mit dem Saluretikum Chlortalidon, dem Kalziumantagonisten Amlodipin oder dem ACE-Hemmer Lisinopril begonnen. Etwa zwei Drittel der Patienten benötigten eine Kombinationsbehandlung. Zunächst wurde vorzugsweise ein Betablocker hinzugefügt. Etwa 40 % der Teilnehmer litten an einem Diabetes mellitus, von denen wiederum jeder zweite eine Niereninsuffizienz im Stadium 2 aufwies, eine Dokumentation der Eiweißausscheidung im Urin fehlt. Der Beginn einer antihypertensiven Therapie mit Chlortalidon, mit Lisinopril oder mit Amlodipin führte zu keinem signifikant unterschiedlichen Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz [181; 190].

Bedeutung der Kombinationstherapie

Unter Monotherapie werden bei hypertonen Diabetespatienten die oben genannten Blutdruckzielwerte selten erreicht. Im Mittel sind zwei- bis drei Antihypertensiva aus verschiedenen Gruppen notwendig [160; 170; 191].

Bei Patienten mit Diabetes mellitus werden als Kombinationspartner für primär eingesetzte ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten außer Kalziumantagonisten Diuretika empfohlen: Thiazide oder Thiazidanaloga bis zu einem Serumkreatinin von 1,8 mg/dl (etwa einer Nierenfunktionseinschränkung Stadium 1-2 entsprechend), Schleifendiuretika bei stärker eingeschränkter Nierenfunktion. Für eine Dreifachkombination stehen dann vor allem Betablocker zur Verfügung, die bei Patienten mit KHK auch schon in der Zweifachkombination eingesetzt werden. Bei einer Kontraindikation gegen Betablocker sollte statt eines Dihydropyridins Verapamil gegeben werden. Im Übrigen gilt das Prinzip jeder antihypertensiven Kombinationstherapie, durch die Gabe von Substanzen mit differierenden Angriffspunkten in mittlerer Dosierung eine stärkere Blutdrucksenkung mit weniger Nebenwirkungen zu erreichen als unter hoher Dosierung von Einzelsubstanzen. Durch den Einsatz fixer Kombinationen wird die Einnahme erleichtert.

Einsatz von Antihypertensiva bei Patienten mit normalem Blutdruck

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-22 Die Studienlage gibt keine schlüssige Antwort auf die Frage, ob bislang nicht antihypertensiv behandelte Menschen mit Diabetes und ohne Albuminurie und mit Blutdruckwerten unter 140/90 mmHg oder Diabetiker mit Mikroalbuminurie und Blutdruckwerten unter 130/80 mmHg bereits mit Antihypertensiva behandelt werden sollen.	**Statement**
4-23 Bei Patienten mit Diabetes ohne Albuminurie und Blutdruckwerten unter 140/90 mmHg und bei Patienten mit Diabetes und Mikroalbuminurie sowie Blutdruckwerten unter 130/80 mmHg kann eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten erwogen werden, wenn zusätzliche Risiken für die Entwicklung oder Progredienz einer Nephropathie bestehen, z. B. bei Nichterreichen der Zielwerte für HbA1c oder bei familiärer Belastung mit diabetischer Nephropathie.	⇔

Alle Norm- oder Schwellenwerte zum Blutdruck oder zur Albuminausscheidung im Urin sind arbiträr. Im Vergleich zu einer fehlenden Albuminausscheidung steigt bei Albuminausscheidung schon unterhalb der Grenze zur Mikroalbuminurie die Gesamtmortalität [192]. So stellt sich die Frage, ob Menschen mit Diabetes und ohne Albuminurie und mit Blutdruckwerten unter 140/90 mmHg bzw.

solche mit Mikroalbuminurie und Blutdruckwerten unter 130/80 mmHg bereits mit Antihypertensiva behandelt werden sollen.

In einer Metaanalyse von zehn Studien mit insgesamt 646 Patienten mit Typ-1-Diabetes waren die Interventionsgrenzen für den Einsatz eines ACE-Hemmers im Mittel höher als oben angegeben. Nach zwei Jahren lag die prozentuale Senkung der Albuminausscheidung im Vergleich zu einer Placebobehandlung zwischen 18 % bei geringen und 74 % bei hohen Ausgangswerten der Mikroalbuminurie [193].

Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und ohne Albuminurie und einem mittleren Blutdruck von 126/84 mmHg wurde durch den AT1-Rezeptorantagonisten Valsartan der Blutdruck auf im Mittel 118/84 mmHg gesenkt. Nach 1,9 Jahren war im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die Eiweißausscheidung im Urin niedriger, die glomerulären Filtrationsraten unterschieden sich nicht [194]. Dieselbe Untersuchergruppe hatte bereits 2002 bei Patienten mit Diabetes durch eine Senkung des Blutdrucks von unter 140/90 mmHg auf Werte um 128/75 mmHg einen selteneren Übergang einer Norm- zu einer Mikroalbuminurie (von 28 % in der Vergleichsgruppe auf 17 %), bzw. einer Mikroalbuminurie zu einer Proteinurie (von 37 % auf 18 %) gefunden. Gleichzeitig wurden die Progression einer diabetischen Retinopathie und die Häufigkeit von Schlaganfällen günstig beeinflusst. Dabei zeigten sich keine Unterschiede zwischen dem Einsatz von Enalapril oder Nisoldipin für die intensivierte Blutdrucksenkung [162]. Das Absetzen einer zweijährigen Behandlung mit 150 mg bzw. 300 mg des AT1-Rezeptorantagonisten Irbesartan führte nur bei der höheren Dosis innerhalb eines Monats nicht zum Wiederanstieg der Albuminausscheidung auf die Ausgangswerte [195]. Dabei hatte der arterielle Mitteldruck unter Therapie mit 102 mmHg höher gelegen als bei einem Blutdruck von 130/80 mmHg.

H 4.2.3 Therapie der Dyslipoproteinämien

H 4.2.3.1 Die Rolle der Dyslipoproteinämien bei diabetischen Nierenerkrankungen

Dyslipoproteinämien sind bei Typ-2-Diabetes sehr häufig. Sie kommen bei chronischen Nierenerkrankungen ohne Diabetes ebenfalls häufig vor. Diese Doppelgleisigkeit der Pathogenese dürfte Ursache dafür sein, dass man bei Diabetes mit chronischer Nierenerkrankung sehr unterschiedliche Lipoproteinmuster findet [196]. Häufig liegen bei Hypertriglyceridämie pathologische VLDL- und LDL-Werte vor. Das HDL-Cholesterin ist entsprechend erniedrigt. Ein erhöhtes LDL-Cholesterin ist nicht typisch. In den Endstadien der diabetischen Nierenerkrankung sinken Gesamt- und LDL-Cholesterin meist ab. Als Ursache werden Fehlernährung und eine systemische Entzündung vermutet [197; 198]. Die Korrelation zwischen der kardiovaskulären Morbidität bzw. Mortalität und dem Cholesterinspiegel ist weniger ausgeprägt als zwischen Morbidität bzw. Mortalität und der Abnahme der GFR. Man spricht deshalb bei steigendem kardiovaskulärem Risiko trotz abnehmendem Cholesterinspiegel auch von paradoxer Kausalität. Patienten im Endstadium des Nierenversagens haben unter Peritonealdialyse ausgeprägtere Lipoproteinstörungen als unter Hämodialyse [199].

H 4.2.3.2 Therapieziel

Das Therapieziel bzgl. der LDL-Einstellung liegt bei < 100 mg/dl. Dieser Zeilwert ist konsistent mit der beobachteten linearen Korrelation zwischen LDL-Cholesterinwerten und dem Auftreten der koronaren Herzkrankheit in epidemiologischen Studien. Es ist der niedrigste Wert, der in der Literatur belegt ist. Darüber hinaus wurde dieser Zielwert bei einem großen Teil der Hochrisikopatienten erreicht, die in klinischen Studien mit Standarddosen behandelt wurden. So haben mehr als die Hälfte der Hochrisikopatienten mit den in den Studien zu sekundärer Prävention eingesetzten Statindosen einen LDL-Cholesterinwert von 100 mg/dl erreicht. Für den Rest der Probanden musste die Dosierung der Statine erhöht oder ein zweites Medikament hinzugefügt werden. Aus diesen Gründen ist 100 mg/dl nicht nur der Wert, der in der Literatur belegt ist, sondern auch ein praktischer Zielwert, der mit Standarddosen erreicht werden kann [200].

H 4.2.3.3 Therapie der Dyslipoproteinämien

Die Therapie der Dyslipoproteinämien orientiert sich an den aktuellen Befunden des Patienten. Weil diese bei diabetischer Nephropathie einem Wandel unterliegen, soll der Lipoproteinstatus ebenso wie die GFR im Abstand von etwa drei- bis sechs Monaten kontrolliert werden, um die Therapie situationsgerecht anpassen zu können [196].

Die nichtmedikamentöse Basistherapie der Lipoproteinämien mit Diät, Normalisierung des Körpergewichts und körperlicher Aktivierung ist bei diabetischer Nephropathie nicht systematisch untersucht. Das Risiko einer Fehlernährung, besonders bezüglich der Proteinzufuhr, ist zu beachten.

Die Aussagen zur medikamentösen Therapie beziehen sich, sofern nicht anders erwähnt, nicht gezielt auf die diabetische Nephropathie bei Typ-2-Diabetes. Es gibt derzeit keinen Hinweis, dass sie nicht in gleicher Weise auch für Menschen mit Typ-1-Diabetes gelten.

Statine

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-24 Menschen mit Diabetes und einer Nephropathie sowie erhöhtem Spiegel des LDL-Cholesterins sollten Statine als Mittel erster Wahl erhalten, insbesondere im Frühstadium der Niereninsuffizienz.	⇑

Bezüglich des speziellen Vorgehens im Rahmen der lipidsenkenden Behandlung werden zwei Strategien diskutiert [40]:

1. LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwert < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/L) (AkdÄ, DGIM, DGK);
2. Strategie der festen Dosis (DEGAM).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-25 Bei terminaler Niereninsuffizienz ist Wirksamkeit von Statinen nicht gesichert.	**Statement**

Bei Menschen mit Diabetes und Dyslipoproteinämie verbessern Statine die Lebenserwartung [201]. Bei erhöhtem Spiegel des Gesamt- und/oder LDL-Cholesterins sind Statine die Mittel erster Wahl für Patienten mit Nierenerkrankungen [199]. Das Pravastatin-Pooling-Projekt ergab bei Personen mit mäßig fortgeschrittener Nierenerkrankung eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos und tendenziell auch der Gesamtmortalität [202]. Die Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse war in der Heart-Protection-Study mit Simvastatin bei Menschen mit Diabetes und chronischer Nierenerkrankung erfolgreicher als bei Menschen ohne Diabetes und ohne Nierenerkrankung [203]. Eine vierjährige Studie mit Atorvastatin ergab bei Menschen mit Diabetes unter Dialyse trotz guter Cholesterinsenkung keinen signifikanten Schutzeffekt vor kardiovaskulären Ereignissen [204]. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die bekannte Annahme, dass außer den pathologischen Lipiden noch weitere Risikofaktoren von Bedeutung sein müssen.

Eine Metaanalyse zeigte, dass es bei proteinurischen Menschen mit Diabetes durch die Statingabe zu einer signifikanten Abnahme der Albuminurie kommt [205]. Sie wird als Folge der positiven Effekte der Statine auf die endotheliale Dysfunktion interpretiert und könnte so einen renoprotektiven Einfluss ausüben. In der Heart-Protection-Study war unter Simvasatintherapie bei Menschen mit und ohne Diabetes eine Verlangsamung des Nierenfunktionsverlustes festzustellen [203]. Zur Frage des Einflusses von Statinen auf die Nierenfunktion bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie gibt es eine Metaanalyse von Strippoli et al. 2008 [206]. Im Vergleich zu Placebo senkten Statine die Proteinurie, hatten jedoch keinen Einfluss auf die Kreatininclearance.
Allgemein wird empfohlen, eine vor der Dialyse erfolgreiche Therapie fortzusetzen (beachte jedoch Vorsichtsmaßnahmen, s. u.).

Vorsichtsmaßnahmen bei der Cholesterin-Senkung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-26 Bei einer eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m² KO soll die Dosierung von Lovastatin, Simvastatin und Rosuvastatin gesenkt werden. Bei Atorvastatin, Fluvastatin und Pravastatin ist diese Dosisanpassung nicht erforderlich.	⇑⇑

Es ist darauf zu achten, dass die Dosierung von Lovastatin, Simvastatin und Rosivastatin bei Abnahme der eGFR unter 30 ml/min/1.73 m^2 KO gesenkt werden muss. Bei Atorvastatin, Fluvastatin und Pravastatin ist diese Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Fachinformation). Unerwünschte, teilweise sehr gefährliche Arzneimittelwirkungen (UAW) kommen besonders bei Arzneimittelinteraktionen vor (s. u. Fibrate).

Fibrate und Nikotinsäure

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-27 Wird ein Patient mit Fenofibrat, Gemfribrozil oder Nikotinsäure behandelt, sollen bei Absinken der eGFR unter 50 ml/min/1,73 m^2 KO bzw. bei Einleitung einer Dialyse die Dosierungen reduziert werden.	⇑⇑
4-28 Eine Kombination von Statinen mit Fibraten soll bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz wegen des erhöhten Risikos unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Rhabdomyolyse) nicht angewendet werden.	⇓⇓

Bei erhöhten Plasmatriglyceriden sind Fibrate und Nikotinsäure die Mittel erster Wahl. Nikotinsäure soll wegen ihrer störenden Flushsymptomatik vorsichtig einschleichend dosiert werden. Eine Kombination von Statinen mit Fibraten sollte wegen des erhöhten Risikos unerwünschter Arzneimittelwirkungen strikt vermieden werden. Selten kommen tödliche Verläufe von Myositis und von Rhabdomyolyse vor [199]. Bei Absinken der eGFR unter 30 ml/min/1.73 m^2 KO bzw. bei Einleitung einer Dialyse sollen die Dosierungen von Fenofibrat, Gemfribrozil und von Nikotinsäure reduziert werden [63; 124].

Liegt eine Nierenerkrankung/Niereninsuffizienz vor, so hat dies generell Einfluss auf jegliche Therapie, insbesondere auf die pharmakologische Therapie. In den Anhängen 1 bis 6 wird ein Überblick zu den Besonderheiten einiger Substanzen bei der Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz gegeben.

Bei **allen Substanzen** ist zusätzlich die aktuelle Fachinformation zu konsultieren (online unter http://www.fachinfo.de verfügbar).

H 4.3 Behandlung weiterer Folgeerkrankungen

Mit zunehmender Niereninsuffizienz kommt es infolge der Urämie zu vielfältigen Beschwerden, die die Lebensqualität der betroffenen Patienten teilweise erheblich beeinträchtigen können. Daher ist es wichtig diese Störungen zu kennen. Im folgenden Kapitel sollen die medizinischen Probleme kurz besprochen werden, welche noch nicht in den vorherigen Kapiteln thematisiert wurden. Dabei wird insbesondere auf die therapeutischen Maßnahmen eingegangen. Dabei ist zu beachten, dass für viele dieser Probleme, die von den Patienten häufig als sehr störend empfunden werden, nur Studien mit kleinen Patientenzahlen existieren und die Therapieempfehlungen entsprechend kritisch zu betrachten sind. Im Einzelfall sollte mit einem Facharzt Kontakt aufgenommen werden.

H 4.3.1 Das Restless-Legs-Syndrom

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-29 L-DOPA oder Dopaminagonisten sollten als Therapie der ersten Wahl des Restless-Legs-Syndroms empfohlen werden.	⇑

Für die Behandlung des Restless-Legs-Syndrom (RLS) gibt es sowohl eine deutsche als auch eine amerikanische Leitlinie. Die in diesem Kapitel genannten Empfehlungen entstammen diesen Leitlinien [207; 208]. Die altersabhängige Prävalenz des RLS liegt zwischen 3 % und 10 % und gehört damit zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Bei Patienten mit Urämie liegt sie sogar bei 20-40 %. Die klinischen Symptome können unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Drei Symptome treten bei fast allen betroffenen Patienten auf und müssen zur Diagnosestellung erfüllt sein. Diese sind:

1. Ein erheblicher Bewegungsdrang der Beine, der gewöhnlich durch unangenehme, oft quälende Parästhesien der Beine, seltener auch der Arme begleitet oder verursacht wird.
2. Verstärkung des Bewegungsdrangs und der unangenehmen Empfindungen in Ruhesituationen, ganz besonders ausgeprägt in den Abend- und Nachtstunden. Die Beschwerden treten meist beidseitig symmetrisch auf.
3. Die Beschwerden lindern sich oder verschwinden typischerweise durch Bewegung.

Bei Patienten mit stark ausgeprägten RLS kommt es zu Ein- und Durchschlafstörungen, welche zu einer vermehrten Tagesmüdigkeit und Erschöpfung führen können, die nicht selten der Grund für die erste Konsultation beim Arzt sind.

Neben idiopathischen Formen mit familiärer Häufung (bisher sind sieben verschiedene Gendefekte nachgewiesen worden) sind unter den symptomatischen RLS-Formen besonders die Urämie und eine Störung des Eisenstoffwechsels (niedriges Ferritin!) als Risikofaktor bekannt. Die körperliche, vor allem neurologische Untersuchung ist beim idiopathischen RLS meistens unauffällig, nicht jedoch bei sekundären Formen. Bei schweren Verlaufsformen bzw. bei Verdacht auf eine Polyneuropathie ist eine neurologische Abklärung und Mitbetreuung erforderlich.

Therapie

Sollte eine sekundäre Ursache vorliegen ist eine Beseitigung dieser Ursache notwendig. Dennoch bleiben selbst nach Dialysebeginn die Symptome bei vielen Patienten mit Urämie unverändert. Bei diesen Patienten ist nur eine symptomatische Therapie möglich. Die Therapie der ersten Wahl ist die Behandlung mit L-DOPA oder Dopaminagonisten.

RLS mit Einschlafstörungen

- L-DOPA plus Decarboxylasehemmer 100/25 mg bis zu einer Dosierung von 200/50 mg etwa eine Stunde vor dem Schlafengehen.

RLS mit Durchschlafstörungen

- Retardiertes L-DOPA plus Decarboxylasehemmer 100/25 mg bis zu einer Dosierung von 200/50 mg zusätzlich zur Abenddosis des nichtretardierten L-DOPA-Präparates, wenn darunter

weiterhin Durchschlafstörungen bestehen. CAVE: Die Tagesdosis von L-DOPA sollte 400 mg nicht überschreiten.

Mittelgradig bis schwer ausgeprägtes RLS

Mit Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin sind mehrere Dopaminagonisten für die Indikation RLS zugelassen. Die ersten zwei genannten Substanzen werden ca. zwei Stunden vor dem Zubettgehen eingenommen und, falls notwendig, entsprechend der Fachinformation aufdosiert. Häufig reicht aber eine nur geringe Dosis z. B. 0,25 mg Ropinirol oder 0,088 mg Pramipexol. Rotigotin wird transdermal kontinuierlich mit einem Pflaster appliziert. Die Anfangsdosis von Rotigotin ist 1mg/24h [209].

H 4.3.2 Urämischer Pruritus

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-30 Die Evidenzlage für die Wirksamkeit verschiedener Medikamente (wie z. B. Gabapentin, Gamma-Linolensäure) zur Behandlung des urämischen Pruritus ist eingeschränkt. Aus diesem Grund kann keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden.	**Statement**

Bei 25-50 % aller Dialysepatienten und bei einer hohen Prozentzahl von Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz Grad 4-5 findet sich ein mehr oder weniger stark ausgeprägter Juckreiz [41-43]. Dieser kann zu erheblichen Beeinträchtigungen von Schlaf und Arbeit führen. Die Ursachen für den Juckreiz bei niereninsuffizienten Patienten sind vielfältig [41-44]. Dazu zählen eine trockene Haut, Anämie, erhöhtes Parathormon sowie erhöhte Aluminium- und Magnesiumspiegel. Zusätzlich kann ein Diabetes mellitus zum Auftreten eines Juckreizes beitragen.
Die Diagnose ergibt sich durch die Anamnese. Außerdem fallen bei den körperlichen Untersuchungen möglicherweise Kratzspuren auf. Die Entnahme einer Hautprobe ist in der Regel nicht erforderlich.

Therapie

Es ist keine standardisierte Therapie des urämischen Juckreizes beschrieben. Weit über 20 verschiedene Therapiemodalitäten sind in zumeist nur kleinen Studien getestet oder in Form von Fallberichten veröffentlicht worden [41-43]. Dabei hat sich bisher keine Therapie als klar überlegen erwiesen. Auch ist bemerkenswert, dass es in kontrollierten Studien bei bis zu 75 % der mit Placebo behandelten Patienten zu einer signifikanten Besserung des Juckreizes kam [210]. Die Betreuung von diabetischen Patienten mit urämischem Pruritus ist häufig schwierig und eine Einbeziehung eines Nephrologen ratsam. Folgendes praktisches Vorgehen wird empfohlen:

- Zunächst gilt es auszuschließen, dass eine ausgeprägte Anämie, ein schwerer sekundärer Hyperparathyreoidismus oder eine Aluminiumintoxikation nach langjähriger Einnahme von aluminiumhaltigen Phosphatbindern vorliegt. Sollte einer dieser Faktoren nachweisbar sein, ist eine Korrektur sinnvoll und kann zu einer wesentlichen Besserung des Juckreizes führen.
- Sollte keine Ursache für den Juckreiz identifizierbar sein, ist zunächst eine topische Behandlung zu beginnen. Dabei sollten bei der Körperpflege nur milde Seifen und Hautcremes mit hohem Feuchtigkeitsgehalt eingesetzt werden. Patienten sollten mindestens zweimal täglich Feuchtigkeitscremes auftragen. Ferner können Capsaicin-, sowie urea- bzw. steroidhaltige Cremes zu einer Linderung der Symptome führen.
- Sollte eine topische Therapie nicht ausreichen, kann bei bereits dialysepflichtigen Patienten gelegentlich eine Linderung des Juckreizes durch eine Steigerung der Dialysedauer und -frequenz erreicht werden [41-43].
- Wenn die zuvor genannten Therapieansätze zu keiner Linderung der Beschwerden geführt haben, kann ein medikamentöser Therapieversuch erfolgen. Verschiedene Medikamente sind zur Behandlung des Pruritus eingesetzt worden. Antihistaminika sind nur eingeschränkt wirksam und können zur Sedierung führen. Die im Folgenden aufgeführten Medikamente sind bisher nur in kleinen Gruppen untersucht worden und können deshalb nicht allgemein empfohlen werden, mögen aber im Einzelfall einen sinnvollen Therapieansatz darstellen. Gabapentin ist bisher in vier Studien eingesetzt worden und zeigte einen positiven Effekt auf den Juckreiz [211]. Gamma-Linolensäure war ebenfalls bei Patienten mit urämischem Pruritus in einer Studie wirksam [212].
- Bei Patienten die weder auf eine topische noch auf eine systemische Therapie ausreichend ansprechen, kann auch eine physikalische Phototherapie mit UV-B Strahlung versucht werden.

Eine definitive Beseitigung des urämischen Pruritus ist nur durch eine Nierentransplantation möglich.

H 4.3.3 Sexuelle Funktionsstörungen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-31 Sexuelle Funktionsstörungen bei Menschen mit Diabetes und Nierenerkrankung sollten angemessen thematisiert und wenn nötig behandelt werden. Die Behandlung sollte ggf. multidisziplinär erfolgen.	⇑

Sexuelle Funktionsstörungen finden sich häufig bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und nehmen mit deren Schweregrad zu. 50-65 % der männlichen und weiblichen Dialysepatienten sind betroffen [45-47]. Es besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen Patienten, welche mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden [46]. Bei Männern finden sich Störungen der sexuellen Erregbarkeit, Erektionsstörungen sowie auch gehäuft eine vorzeitige Ejakulation. Darüber hinaus kommt es bei dieser Patientengruppe zu einer Abnahme der Hodengrösse, einer Verminderung der Ejakulatmenge und der Spermienzahl sowie Störung der Spermienmotilität. Auch lassen sich häufig verminderte Testosteronspiegel nachweisen. Bei Frauen sind Störungen des sexuellen Antriebs, der sexuellen Erregbarkeit und Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs infolge einer verminderten vaginalen Sekretion beschrieben. Ferner finden sich bei Frauen gehäuft Östrogenmangel, Unregelmäßigkeiten bei der Menstruation und Infertilität. Bei dialysepflichtigen Patientinnen besteht häufig eine Amenorrhoe [213].

Bei der Entstehung von sexuellen Störungen spielen sowohl physiologische als auch psychologische Faktoren (z. B. Depression) eine Rolle. Wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung von sexuellen Störungen sind die Existenz eines Diabetes mellitus und einer generalisierten Arteriosklerose. Ferner ist der Einsatz von antihypertensiven Medikamenten (insbesondere von Betablockern) mit Erektionsstörungen bei Männern assoziiert [214].

Zur Abklärung dieser Probleme ist eine detaillierte Anamnese notwendig, welche häufig schwierig zu erheben ist. Standardisierte Fragebögen können bei der Eröffnung eines Gespräches zu diesem Thema hilfreich sein.

Therapien

Wie zuvor ausgeführt, sind die sexuellen Funktionsstörungen bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz häufig komplex, weshalb oft ein multidisziplinärer Ansatz zur Therapie notwendig ist [45-48]. Dabei muß neben dem betreuenden Hausarzt, dem Diabetologen und dem Nephrologen gegebenenfalls auch ein Urologe oder Gynäkologe in die Erstellung eines geeigneten Therapiekonzeptes eingebunden werden. Folgende Punkte sind bei der Therapie zu berücksichtigen:

- gute Einstellung des Diabetes mellitus;
- Medikamente, z. B. Betablocker, die eine sexuelle Dysfunktion verschlimmern, sollten vermieden werden;
- Korrektur einer bestehenden Anämie mittels Eisen- und Erythropoetintherapie auf einen Hb-Wert von 10,5-11,5 g/dl [215];
- Erhöhung der Dialysedauer und -frequenz;
- psychische Störungen (u. a. Depression, Störungen in der Paarbeziehung) sollten thematisiert und wenn möglich behandelt werden.

Bei Erektionsstörungen des Mannes ist der Einsatz von Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil häufig erfolgreich, wobei die Kontraindikationen dringend beachtet werden müssen [45]. Ferner ist der Einsatz von intracavernosalen Injektionen mit Alprostadil oder der Einsatz von Vakuumpumpen durch einen Urologen möglich (siehe [92]).
Der Nutzen einer Östrogensubstitution ist umstritten und wir verweisen auf die gültigen Leitlinen (z. B. http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/015-038.htm).

H 4.3.4 Maligne Erkrankungen

Bei dialysepflichtigen Patienten treten gehäuft maligne Erkrankungen auf. So fand sich in der größten Untersuchung an 831.804 Dialysepatienten aus Europa, den USA und Australien in etwa eine

Verdopplung des Risikos ein Nieren-, Blasen-, Cervix- oder Schilddrüsenkarzinom zu entwickeln. Auch fand sich dreifach häufiger ein multiples Myelom [216; 217]. Die anderen Tumorerkrankungen treten etwa gleich häufig auf, obwohl es einzelne Veröffentlichungen zu einer erhöhten Inzidenz von Leberkarzinomen bei Hepatitis B und C positiven Dialysepatienten gibt [50; 51].

Bei welchen Patienten sollte eine Vorsorgeuntersuchung erfolgen?

Leider liegen keine guten prospektiven Daten bei Dialysepatienten vor. Bei Patienten, welche über einen längeren Zeitraum Cyclophosphamid erhielten oder eine Analgetikanephropathie als renale Grunderkrankung haben, sollte in regelmäßigen Abständen die Niere und die ableitenden Harnwege sonographisch kontrolliert und/oder der Urin zytologisch auf Malignom verdächtige Zellen analysiert werden [49].

Ob die ansonsten für die Bevölkerungen empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen bei allen Dialysepatienten durchgeführt werden sollen ist unklar. Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass dieses die Sterblichkeit nicht senkt, da die kardiovaskuläre Mortalität von Dialysepatienten sehr hoch ist und die Sterblichkeit häufig der von Krebspatienten entspricht [50; 51]. Daher sollte individuell unter Berücksichtigung des Gesundheitszustands des Patienten entschieden werden.

Bei Frauen, die auf eine Nierentransplantation warten, ist eine jährliche gynäkologische Untersuchung erforderlich. Zusätzlich sollte bei allen über 45-jährigen Patienten eine Darmspiegelung stattfinden. Patienten, welche vor der geplanten Transplantation bereits ein Karzinom hatten, müssen, je nach Art des Karzinoms für mindestens zwei bis fünf Jahre tumorfrei gewesen sein, bevor sie als transplantabel gelten.

H 4.4 Nierenersatztherapie bei Diabetes mellitus

In Deutschland bekommen derzeit ca. 90 000 Patienten eine chronische Nierenersatztherapie, davon zwei Drittel eine Hämodialyse. Jährlich kommen 16 000 neue Patienten hinzu, davon beginnen etwa 15.000 mit einer Hämodialyse. 25-50 % dieser Patienten sind Menschen mit Diabetes [31].
Der Anteil von Menschen mit Diabetes und terminalem Nierenversagen nimmt weltweit zu. In Deutschland liegt die Prävalenz bei etwa 240 pro Mio. Einwohner. Dies bedeutet einen Anstieg von mehr als 50 % in den letzten zehn Jahren. Mit einem durchschnittlichen Anteil von etwa 30 % bilden Menschen mit Diabetes die größte Behandlungsgruppe mit Dialyse. Zwischen den einzelnen Bundesländern bestehen deutliche regionale Prävalenzunterschiede mit einer Spannweite von 15-30 % [31]. Mittlerweile berichten einzelne Dialysezentren von einem Anteil an Menschen mit Diabetes von ca. 50 % bei den Dialysepatienten [218]. Bis zu 8.000 Menschen mit Diabetes werden dementsprechend jährlich dialysepflichtig.
Höchste Priorität in der Betreuung von Menschen mit Diabetes muss daher die Vermeidung der Progression der Nierenerkrankung in das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz haben. Wesentliche Voraussetzung hierfür ist die Optimierung der Bluthochdruckbehandlung, die Verbesserung der Blutglukosekontrolle, die Therapie der Hyperlipidämie und soweit möglich die Vermeidung der Anwendung/Einnahme potentiell nephrotoxischer Substanzen (siehe Kapitel H 3 „Anamnese und allgemeine Diagnostik“ und H 4.2 „Spezifische therapeutische Maßnahmen – Pharmakotherapie“). Besondere Sorgfalt ist daher bei der Medikamentenwahl (Meidung von NSAR, Mischanalgetika, Aminoglykoside) und der Indikationsstellung zu Prozeduren mit potentiellen renalen Komplikationen (Angiographie, parenterale Röntgenkontrastmittelgabe) von Relevanz.

H 4.4.1 Vorbereitung und Indikationsstellung einer Nierenersatztherapie

Vorbereitung und Indikationsstellung zur Dialyse müssen rechtzeitig erfolgen. Üblicherweise ist dies im Stadium 4 der Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2 KO). Die frühzeitige Mitbetreuung durch einen Nephrologen kann die Progression der Nierenerkrankung in das Terminalstadium verzögern und verbessert signifikant die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Dialysephase [219-221].

Das Aufklärungsgespräch muss individuell entsprechend der gesundheitlichen und sozialen Situation des Patienten geführt werden und alle Verfahren berücksichtigen. Dem Patienten und seinen Angehörigen sind eine ausreichende Bedenkzeit und die Möglichkeit zum Einholen weiterer Informationen einzuräumen. Strukturierte Aufklärungsmodule und der Kontakt mit Betroffenen sind wertvolle Möglichkeiten, eine patientenadäquate Entscheidungsfindung vorzubereiten, die Therapietreue zu fördern und eine realistische Behandlungsperspektive zu gewinnen (vgl. nachfolgende Checkliste). Die Begründung für die Auswahl eines Nierenersatzverfahrens (Hämo-, Peritonealdialyse, Nierentransplantation) ist nach gesetzlicher Vorgabe zu dokumentieren [222].

Bei multimorbiden Menschen mit Diabetes mit mutmaßlich stark eingeschränkter Lebenserwartung oder eingeschränkter Lebensqualität kann in Abwägung aller Umstände auf die Aufnahme in ein Dialyseprogramm verzichtet werden. Der Wunsch des Patienten ist maßgeblich zu berücksichtigen. Diese Entscheidungsabwägung setzt einen strukturierten Evaluationsprozess ggf. auch unter Einbeziehung psychologisch-psychiatrischer Fachkompetenz zum Ausschluss einer manifesten Depression voraus, damit nicht aus diesem Grund auf eine Nierenersatztherapie verzichtet wird. Die Stellungnahme eines Nephrologen ggf. auch in Zweitmeinung ist zu berücksichtigen. Die Gründe für die Ablehnung in ein Nierenersatzprogramm sollen dokumentiert werden.

Folgende Aspekte sind im Rahmen der Vorbereitung zur Dialyse zu beachten:

Checkliste zu Dialysevorbereitung

- ☑ Aufklärung über alle Behandlungsverfahren (Transplantation, Dialyse) und spezifische Therapiekomplikationen.
- ☑ Vertiefung der Kenntnisse über strukturierte Patientenschulung (z. B. „Fit-für-Dialyse“), Kontakt mit Betroffenen.
- ☑ Körperliche Untersuchung nach Auswahl des initialen Behandlungsverfahren (Gefäßstatus, abdominelle Untersuchung/Hernienbildung).
- ☑ Erfassung des HIV- und Hepatitisstatus (B/C), ggf. Vaccination gegen Hepatitis B bei primärer Hämodialysetherapie oder Transplantation.
- ☑ Erörterung von Kinderwunsch und/oder Kontrazeption.
- ☑ Anamnese thrombotischer Komplikationen oder Blutungsrisiken.
- ☑ Einschätzung der pulmonalen und kardiovaskularen Funktion.
- ☑ Evaluation psychosozialer oder psychiatrischer Begleitfaktoren, die eine Beschränkung von Therapieoptionen notwendig erscheinen lassen.
- ☑ Klärung des Bedarfs an sozialer Hilfe und beruflicher/schulischer Rehabilitation im Behandlungsvorfeld.
- ☑ Vorsorgevollmacht und Betreuungsverfügung.

Darüber hinaus soll im Rahmen des Aufklärungsgespräches dem Patienten die Wichtigkeit der Schonung sämtlicher Armvenen vor Venenpunktionen, Infusionen und vor Venenverweilkanülen erklärt werden. Der Patient soll dazu angehalten werden, im eigenen Interesse hierauf zu achten.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-32 Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz Stadium 4 (GFR < 30 ml/min/ 1,73 m^2 KO) sollen frühzeitig über die Nierenersatztherapie aufgeklärt und entsprechend vorbereitet werden.	⇑⇑
4-33 Unabhängig vom Einstiegsverfahren sollten die Armvenen proximal des Handgelenkspalts für die Anlage einer Dialysefistel geschont werden.	⇑

Die Indikation zum Dialysebeginn richtet sich eher nach den Symptomen des Nierenversagens und weniger nach dem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung. Urämiespezifische Symptome treten üblicherweise bei Menschen mit Diabetes in einem Clearancebereich zwischen 10-15 ml/min auf [209]. Hierzu gehören die progrediente Hyperhydratation oder rezidivierende kardiopulmonale Dekompensationen, die Hyperkaliämie, eine schwer beherrschbare metabolische Azidose oder eine therapierefraktäre arterielle Hypertonie. Im Einzelfall kann eine Nierenersatztherapie auch bei einer GFR oberhalb von 15 ml/min/1,73 m² KO notwendig werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-34 Die Indikation zum Dialysebeginn sollte sich eher nach den Symptomen und Befunden bei Nierenversagen richten und weniger nach dem Ausmaß der Nierenfunktionsschädigung, da urämiespezifische Symptome oder therapierefraktäre Überwässerung bei Menschen mit Diabetes bereits in einem Clearance-Bereich von 10-15 ml/ min/1,73m^2 KO auftreten können.	⇑

H 4.4.2 Auswahl des Nierenersatzverfahrens

Sowohl Peritonealdialyse- als auch Hämodialyseverfahren sind für die Behandlung von Menschen mit Diabetes gleichermaßen geeignet [223].

Das initiale Überleben in den ersten Behandlungsjahren ist mit der **Peritonealdialyse** höher als mit der Hämodialyse [224]. Die wesentlichen Hindernisse in der adäquaten Umsetzung der Peritonealdialyse als Einstiegsverfahren in Deutschland liegen in der zu späten Zuweisung zum Nephrologen und der mangelnden Methodenkenntnis.

Alternativ zu dem Konzept der selbständig durchgeführten Peritonealdialyse steht die **Heimhämodialyse**. Sie kann als tägliche oder zweitägige Behandlung im Hause des Patienten durchgeführt werden und gewährleistet eine optimale, den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasste Behandlung. Die Langzeitergebnisse sind ausgezeichnet [225; 226]. Dieses Verfahren ist insbesondere bei jüngeren Patienten, für die keine Transplantation geplant wird, als Erst- oder Zweitverfahren zu bevorzugen. Alle Heimdialyseverfahren setzen eine hohe Therapietreue voraus. Die Heimhämodialyse beinhaltet einen wesentlich höheren technischen Aufwand als die Peritonealdialyse und setzt eine kontinuierliche Überwachung während der Dialyse voraus.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-35 Wegen der Option einer eigenverantwortlichen Behandlung, einer besseren Prognose in den ersten Behandlungsjahren, längerer Aufrechterhaltung der Nierenrestfunktion sowie der Möglichkeit einer kontinuierlichen Ultrafiltration und Entgiftung sollte die Peritonealdialyse als Einstiegsbehandlung favorisiert werden.	⇑

Tabelle 9: Verfahrensunterschiede bei Peritonealdialyse (PD) und Hämodialyse (HD)

	PD	HD
Grundsätzliche Unterschiede		
Patientenzufriedenheit	hoch	variabel
Flexibilität	möglich	gering
Ernährungseinschränkung	gering	erheblich
Überleben	in den ersten 3 Jahren möglicherweise höher	individuell lange Verläufe
Glukosestoffwechseleinstellung	stabiler	stark schwankend
Heimdialyseverfahren	grundsätzlich	möglich
Technischer Aufwand	gering	hoch
Technisches Überleben†	begrenzt	hoch
Renale Restfunktion	lang erhalten	kürzer erhalten
Entgiftung/Ultrafiltration	kontinuierlich	intermittierend
Kardiale Belastung	keine	teilweise erheblich
Anämie/EPO-Bedarf	überwiegend gering	überwiegend hoch
Limitierende Faktoren		
Peritoneale Sklerose	bedeutsam	unbedeutend
Gefäßstatus	unbedeutend	sehr bedeutend
Thromboseneigung	unbedeutend	sehr bedeutsam

† Technisches Überleben: Zeit, während der Patient sich in einem funktionierendem Verfahren in Behandlung befindet.

	PD	HD
Herzinsuffizienz	bedeutsam für die Indikation	indiziert Verfahrensänderung
Ernährungsstatus	bedeutsam	bedeutsam
Psychiatrische Erkrankung/Demenz	bedeutsam	weniger bedeutend
Fehlende Verfügbarkeit/Erfahrung	Einschränkung für ein selbstständiges Verfahren regional häufig	nicht gegeben
Kontraindikationen		
	Non-Compliance eingeschränkte peritoneale Austauschfläche floride/rezidivierende intraabdominelle Infektionen manifeste psychiatrische Erkrankung nicht korrigierbare Hernien	schwerste Herzinsuffizienz kombinierte Herz-/Leberinsuffizienz (Aszites) manifeste oder drohende Extremitätenischämie zentralvenöse Verschlüsse

Die individuelle Indikationsstellung richtet sich nach den speziellen Indikationen und Kontraindikationen des jeweiligen Verfahrens, der Patientenpräferenz und den individuellen Lebensumständen.

Eiweißzufuhr bei dialysepflichtigen Patienten: Für Patienten mit einer Peritonealdialyse ist eine tägliche Eiweißzufuhr von 1,2 bis1,3 g/kg KG (davon 50 % als hochwertiges Eiweiß) anzuraten. Für Patienten mit einer Heimhämodialyse wird eine tägliche Eiweißzufuhr von 1,2 g/kg KG (davon 50 % als hochwertiges Eiweiß) empfohlen [227]. Darüber hinaus liegen keine weiteren Empfehlungen vor [228].

Kontraindikationen für die Peritonealdialyse sind floride intestinale Infektionen oder eine verminderte peritoneale Austauschfläche z. B. infolge ausgedehnter abdomineller Verwachsungen, eine manifeste psychiatrische Erkrankung und mangelnde Therapieadhärenz.

Kontraindikationen für die Hämodialyse sind mangelnde Gefäßzugangsmöglichkeiten oder drohende Extremitätenischämie nach Shuntanlage, schwerste Herzinsuffizienz, kombinierte Herz-/Leberinsuffizienz. Hier sind permanente zentralvenöse Gefäßkatheter eine Alternative. Die Schwere der Infektionskomplikationen bei zentralvenösen Gefäßkathetern ist höher als bei Peritonealdialysekathetern. Bei schwerer Herzinsuffizienz sind kontinuierliche Verfahren wie die Peritonealdialyse den diskontinuierlichen Hämodialyseverfahren in Bezug auf Hospitalisierung und Komplikationsspektrum wahrscheinlich überlegen.

Die **Nierentransplantation** bzw. die kombinierte Nieren-/Pankreastransplantation bei Menschen mit Typ-1-Diabetes bietet das beste Langzeitergebnis für Menschen mit Diabetes und ist die Methode der ersten Wahl [229; 230], wobei eine Lebendnierenspende von Vorteil ist. Eine präemptive Verwandtentransplantation um einer zu erwartetenden Verschlechterung des Gesundheitszustands oder Schmerzen zuvor zu kommen, ist auch bei Menschen mit Typ-2-Diabetes anzustreben. Die Auswahl des Nierenersatzverfahrens soll sich an der mutmaßlichen Überlebensprognose des Patienten mit Diabetes orientieren. Im Rahmen eines integrativen Behandlungsansatzes sollte die Abfolge der einzelnen Dialyseverfahren und der Transplantation geplant und mit dem Patienten abgestimmt werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-36 Die Auswahl des Nierenersatzverfahrens soll sich nach den speziellen Indikationen und Kontraindikationen des jeweiligen Verfahrens, den Patientenpräferenzen und den individuellen Lebensumständen richten.	⇑⇑

Je nach Auswahl des Verfahrens muss entweder ein Gefäßzugang oder ein Peritonealdialysekatheter angelegt werden (siehe Abschnitte H 4.4.3 „Gefäßzugang für Hämodialyse“ und H 4.4.4 „Peritonealdialyse“).

Für die Durchführung der Dialyse und die Ergebnisqualität liegen entsprechende Standards vor [231; 232]. Indikationsstellung und Durchführung der Dialysetherapie sind ausschließlich Aufgabe des Nephrologen.

Im Allgemeinen haben Patienten mit Diabetes, die aufgrund einer terminalen Niereninsuffizienz dialysiert werden müssen, im Gegensatz zu dialysepflichtigen Patienten ohne Diabetes eine höhere Mortalität. Dies liegt vermutlich an der hohen Komorbidität von Menschen mit Diabetes. Für Patienten im Alter von über 75 Jahren sind die Unterschiede zwischen der Diabetiker- und der Nichtdiabetikergruppe geringer. Neben der rechtzeitigen Zuweisung zum Nephrologen und der Planung zur Aufnahme in ein Dialyseprogramm ist die Therapie der diabetesspezifischen Komplikationen für das Überleben unter Dialysebehandlung bedeutsam [232].

Wie für die Aufnahme in ein Nierenersatzprogramm sollte auch ein Therapieabbruch bei schweren Krankheitskomplikationen sorgfältig anhand der individuellen Lebensprognose und des Patientenwunsches abgewogen werden. Vorsorgevollmacht und Betreuungsverfügung sollten im Vorfeld als Möglichkeiten bei schwerwiegenden Komplikationen abgeklärt und genutzt werden, um die Willensbildung des Patienten für Entscheidungen in Extremsituationen zu kennen. Ein Therapieabbruch in diesen Situationen sollte in kollegialem Einvernehmen und interdisziplinärer Konsultation unter Berücksichtigung des (mutmaßlichen) Willens des Patienten erfolgen.

H 4.4.3 Gefäßzugang für Hämodialyse

H 4.4.3.1 Arteriovenöse Shunts

Ein funktionsfähiger Shunt ist für den dialysepflichtigen Patienten lebensnotwendig.
Shuntchirurgie sollte nur von spezialisierten Operateuren durchgeführt werden. Die Zahl der Shunteingriffe in Deutschland wird sich innerhalb der nächsten zehn Jahre wahrscheinlich von derzeit 33 000 Eingriffen pro Jahr verdoppeln [233; 234]. Dabei übersteigen die Revisionseingriffe die Zahl der Ersteingriffe.
Die primäre Wahl des Gefäßzugangs variiert stark und ist überwiegend von der Expertise auf dem Gebiet der Shuntchirurgie und den Zuweisungsmechanismen zur Dialysetherapie abhängig [235-237]. In den USA wird bei 70 % der Patienten primär alloplastisches Gefäßmaterial verwendet, in Europa wird in 80 % der Fälle eine native arteriovenöse Fistel (AVF) angelegt [236]. Alloplastische Shunts müssen fünf Mal häufiger revidiert werden [235].

Grundlage für die gegenwärtige Shuntpraxis und für die Empfehlungen dieser Leitlinie bilden aktuelle europäische (EBPG) [236] und amerikanische Leitlinien (“Clinical Practice Guidelines“) [235; 237] sowie die neue Leitlinie „Shuntchirurgie“ der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie [238].

Präoperative Evaluation

Menschen mit Diabetes und Niereninsuffizienz im Stadium 4, bei denen eine Hämodialysebehandlung geplant ist, sollten rechtzeitig einem Gefäßchirurgen oder gefäßchirurgisch versierten Nephrologen zur Planung einer Dialysefistel (AVF) vorgestellt werden [236]. Ein gemeinsames Shuntkonzept mit dem zuweisenden Nephrologen ist anzustreben. Die rechtzeitige Anlage ermöglicht die Ausreifung der Fistel. Die Zeit bis zur Punktionsfähigkeit einer Fistel variiert je nach verwendetem Material (s. u.).

Mit der rechtzeitigen Planung und Anlage wird die Notwendigkeit temporärer (z. B. „Shaldon“) oder subkutan getunnelter (z. B. „Demers“) zentralvenöser Dialysekatheter minimiert.

Die klinische Evaluation vor Shuntanlage umfasst Angaben zu venösen Komplikationen, zentralvenöse Zugänge, Herzschrittmacherimplantation und Portanlage sowie die Erfassung persönlicher oder familiärer Thrombophilierisiken. Die Beurteilung der arteriellen Situation sollte eine manifeste pAVK, eine ACVB-Operation, insbesondere eines LIMA-Bypasses, die Entnahme der A. radialis sowie das Bestehen eines Raynaud-Phänomens beachten.

Zur Bewertung der arteriellen Spendergefäße ist die Pulstastung an beiden Handgelenken und die Blutdruckmessung an beiden Armen notwendig. Des Weiteren ist der Allen-Test zur Bewertung der Kommunikation der Aa. radialis et ulnaris über die Hohlhandbögen zwingend erforderlich (siehe Abbildung 4). Beide Arterien werden am Handgelenk vom Untersucher abgedrückt, während der Patient die Hand mehrfach öffnet und schließt, um das Blut aus der Hand zu pumpen. Anschließend wird der Druck auf die zu untersuchende Arterie gelöst. Normalerweise ist die Hand dann innerhalb weniger Sekunden wieder gut durchblutet (Rötung). Ist die Arterie stenotisch oder verschlossen, bleibt die Hand blass. Bei entkleidetem Oberkörper muss auf venöse Abflussstörungen geachtet werden (Umgehungskreisläufe, Armschwellung, Stauung der epifaszialen Venen bei Paget-von-Schroetter-Syndrom). Bei Unklarheiten über die Gefäßgüte sollte ein „Fistelmapping“‡ der Armvenen und eine Farbkodierte-Duplex-Sonographie (FKDS) zur Beurteilung der Spenderarterie durchgeführt werden. Alternativ kann eine angiographische Darstellung des arteriellen Einstroms und/oder des venösen Abstroms mit minimierter Kontrastmittelmenge durchgeführt werden.

Abbildung 4: Allen-Test [239]

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-37 Vor der Anlage einer Dialysefistel sollen der arterielle und der venöse Gefäßstatus der oberen Extremitäten dokumentiert werden.	⇑⇑

Erstanlage des Shunts – Shunttypen

Bei der Erstanlage werden AVF am nichtdominanten Arm angelegt [235; 236]. Sie sollten so distal wie möglich liegen, um die Unterarmvenen für spätere Neuanlagen der AV-Anastomose zu schonen. Sie sollten primär in Lokalanästhesie angelegt werden [238]. Die folgenden Angaben zum Technikerfolg gelten für Dialysepatienten allgemein; die Erfolgsraten bei Menschen mit Diabetes liegen eher im unteren Spektrum der Ergebnisse.

a. **Tabatière (“Snuffbox“)-Fistel**: Dieser distalste Fisteltyp wird in der Tabatière zwischen der V. cephalica und der A. radialis Seit-zu-End angelegt. Nach einem Jahr sind noch über 65 % offen, nach fünf Jahren noch 45 % [240]. In 50 % kann bei Versagen der Anastomose auf die Brescia-Ciminofistel umgestiegen werden [241], so dass der Shunt sofort weiter genutzt werden kann. Die Erfahrungen mit diesem Fisteltyp sind gering.

b. **Die klassische Brescia-Ciminofistel** [241] wird proximal des Handgelenks zwischen V. cephalica und A. radialis angelegt (technische Besonderheiten siehe [238] und [242]). Nach einem Jahr sind zwar bis zu 30 % verschlossen [243], können aber meist durch eine Shuntthrombektomie wieder gangbar gemacht werden (so genannte „sekundäre“ Offenheit nach Revision). Die sekundäre 5-Jahres-Offenheit beträgt ca. 50 % [242]. Alternativ dazu kann bei mangelnder Güte der V. cephalica antebrachii eine Ulnarisfistel angelegt werden.
Für beide Fisteltypen gilt, dass der Durchmesser der A. radialis > 1,6 mm und der der V. cephalica über 2,5 mm sein sollte, und dass sich die Venen beim Stauen aufdehnen [236].

‡ Mittels Farbkodierter-Duplex-Sonographie (FKDS) eine genaue Beschreibung (Verlauf, Durchmesser mit und ohne Stauung) inkl. einer Zeichnung aller Armvenen.

c. **Oberarmfisteln** werden angelegt, wenn die Shuntanlage am Unterarm nicht möglich ist, oder wenn sich bei Versagen distalerer AVF die Notwendigkeit der Proximalverlagerung der Anastomose ergibt. AV-Anastomosen können zwischen der V. cubitalis media, der V. cephalica oder der V. basilica und der A. brachialis angelegt werden. Für die Punktionsfähigkeit einer Basalicafistel muss üblicherweise ein Zweiteingriff mit subcutaner Vorverlagerung des Gefäßes durchgeführt werden. Die Zeit bis zur Punktionsfähigkeit verlängert sich entsprechend. Die Anastomosenweite bei Oberarmfisteln sollte 5-7 mm nicht überschreiten, um ein Stealsyndrom der Hand zu vermeiden. Bei Auftreten eines Stealsyndroms muss eine operative Verkleinerung des Fistelflusses (Shuntbanding) erfolgen, oder die Fistel muss verschlossen werden.

Unter- und Oberarmfisteln können in Lokal- oder Regionalanästhesie angelegt werden.

Die primäre Offenheit der AVF am Arm beträgt nach einem Jahr 60 %, nach zwei Jahren 40 %. Die sekundäre Offenheit (nach Revisions-Operationen) beträgt 65-90 % und 60-80 % [242; 244].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-38 Native arteriovenöse Fisteln (AVF) sollten Kunststoffprothesen (Arteriovenöser Graft - AVG) vorgezogen werden.	⇑
4-39 Die native AVF am Arm ist der optimale Hämodialysezugang und soll so distal wie möglich angelegt werden.	⇑⇑
4-40 Getunnelte zentralvenöse Hämodialysekatheter sollten nur zur Überbrückung oder bei Versagen primärer Fistelanlagen, nicht korrigierbarem Stealsyndrom der Hand, zentralvenösen Verschlüssen oder schwerer Herzinsuffizienz angelegt werden.	⇑

d. **Arteriovenöser Kunststoffprothesen** (AVG): Alloplastische Kunststoffprothesen zur Hämodialyse werden erst eingesetzt, wenn keine native AVF möglich ist. Die Prothesen bestehen aus Polytetrafluoroethylen (PTFE, Teflon) oder Polyurethan und können gestreckt (Brückenfistel) oder als Schlinge (Loop) am Unter- oder Oberarm angelegt werden. Die Operation ist in Plexusanästhesie (Axillärblock) möglich. Die Einheilungsphase des Prothesenmaterials beträgt ca. drei Wochen. Unvollständig eingeheilte Fisteln dürfen nicht punktiert werden. Für die sofortige Punktion kann ein alternatives, aber erheblich teureres Prothesenmaterial gewählt werden.

Die Nachteile einer Kunststoffprothese sind eine höhere Infektionsrate, höhere Thromboserate, Perigraft-Serom oder -Hämatom (bei zu früher Punktion) und eine myointimale Hypertrophie („Intimahyperplasie“) im Bereich der venösen Anastomose [236; 237].

Der Durchmesser der Spenderarterie sollte größer als 3 mm sein, der Venendurchmesser über 4 mm [245]. Die 1-Jahres-Offenheitsrate beträgt primär über 60 %, sekundär bis 90 %, nach zwei Jahren 30-40 und 50-70 % [236; 238]. AVG müssen fünfmal häufiger revidiert werden als AVF (s. o.).

Shuntpflege, Überwachung und Prognose

Die Prognose eines Shunts hängt von der Punktionstechnik und Pflege ab. Die Selbstpunktion des Shunts fördert die Offenheitsrate und reduziert die Rate von Shuntkomplikationen. Sie sollte durch ein entsprechendes Training bei interessierten Patienten gefördert werden.

Shunts sollen bei jeder Dialyse inspiziert, palpiert und auskultiert werden, um Entzündungen, Blutungen, Hämatome und Stenosen zu erkennen [236]. Die klinische Shuntkontrolle ist ähnlich effektiv wie die apparative Shuntüberwachung, die ggf. ergänzend durchgeführt werden sollte [237]. Die Shuntfunktion soll regelmäßig durch Messung des Shuntflusses und der Rezirkulationsrate überprüft werden.

Die wiederholte Punktion des Shunts in einem Areal („Knopflochtechnik“) erhöht das Risiko für Blutungen aus der Punktionsstelle, Pseudoaneurysmabildung und Stenosen. Die optimale Shuntpunktion soll in Strickleitertechnik durchgeführt werden.

Am Shuntarm sollten Gefäßpunktionen außerhalb der Dialyse vermieden werden. Die übliche Blutdruckmessung oder okkludierende Verbände am Shuntarm verbieten sich.

Shuntinfektion

Es wird zwischen Früh- (bis 30 Tage postoperativ) und Spätinfektion unterschieden. Die Infektionsrate von nativen AV-Fisteln beträgt 2-3 %, von Kunststoffprothesen bis 25 % [246]. Shuntinfektionen sollten stationär behandelt werden, da die Gefahr für den Patienten durch Shuntdysfunktion oder Sepsis lebensbedrohlich werden kann.

Frühinfekte entstehen meist durch Infektion von Hämatomen. Bei AVF ist dann im Regelfall eine den chirurgischen Grundsätzen folgende Revision mit Hämatomausräumung, Drainage und i.v. Gabe von testgerechten Antibiotika notwendig. Bei geringfügigen Befunden, die keiner chirurgischen Revision bedürfen, reicht ggf. die Gabe von Antibiotika. AVF können normalerweise trotz Infektion erhalten werden. Spätinfekte bei nativen AV-Fisteln entstehen meist durch punktionsbedingte, lokale Komplikationen (Hämatome, Pseudoaneurysmen). Bei septischer Arrosion der Shuntvene kann der defekte Anteil durch ein autogenes Veneninterponat ersetzt werden. Aneurysmen und septische Thromben werden chirurgisch entfernt [236; 246].

Auch bei Kunststoffshunts führen meist Hämatome oder Wundheilungsstörungen zu Frühinfektionen. Relevante Hämatome werden chirurgisch entfernt [236; 246]. Unter i.v. Gabe von Antibiotika und Laborkontrolle der Entzündungsparameter wird abgewartet, ob es sich tatsächlich um eine Infektion, oder nur um eine operationsbedingte Schwellung oder eine Perigraftreaktion handelt. Bei manifester Infektion einer nicht eingeheilten Kunststoffprothese muss diese komplett entfernt werden, meist in Kombination mit der Anlage eines zentralvenösen Dialysekatheters [236; 246]. Lokale Entzündungen als Spätinfekt bei Kunststoffprothesen können evtl. durch chirurgische Revision und Vakuumverbände behandelt werden. Auch ist die Resektion des infizierten Prothesenanteils mit Anlage einer Umgehung durch entzündungsfreies Gewebe möglich [219; 236]. Bei Versagen dieser Therapie muss die Prothese komplett entfernt werden. Dies gilt auch für den chronischen periprothetischen Flüssigkeitssaum, der häufig Zeichen einer chronischen Infektion ist. In all diesen Fällen muss eine testgerechte Antibiotikatherapie hinzukommen.

Ein optimaler Shunt hat ein Fistelvolumen von > 600 ml/min, liegt < 6 mm unter der Haut und sein Durchmesser beträgt 6 mm (so genannte 6er-Regel) [242]. Eine Shuntdysfunktion beruht meist auf einem zu geringen Shuntvolumen (< 400 ml/min). Die Ursachen sind vielfältig: Anastomosenstenosen, Vernarbung durch Fehlpunktion oder Infektion, Aneurysmabildung durch wiederholte Punktion derselben Gefäßstrecke mit sekundären Thrombosen oder Stenosen, Stenosen/Verschlüsse des venösen Ausstroms, Einstromstenosen durch progressive Arteriosklerose der Spenderarterien. Zur Klärung der Ursache eignet sich bei ausreichender Untersuchererfahrung die farbkodierte Dopplersonographie (FKDS). Alternativ oder ergänzend kann das arterielle Spendergefäß und der venöse Abstrom mittels Digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) dargestellt werden.

Bei Shuntkomplikationen sollte der Operateur konsultiert werden, der den Shunt angelegt hat. Die therapeutischen Konsequenzen sollten kollegial mit dem zuweisenden Nephrologen und mit dem Patienten abgestimmt werden.

Shuntrevision

Für die Korrektur einer Shuntstenose kommt die perkutane (oder intraoperative) transluminale Angioplastie (Ballondilatation), Proximalverlagerung der AV-Anastomose, Patcherweiterungsplastik und Implantation von venösen (Beinvenen) oder alloplastischen Interponaten (AVG) infrage. Eine hämodynamisch relevante Shuntstenose soll zeitnah korrigiert werden.

Shuntdysfunktionen durch Stenosen sollten primär endovaskulär behandelt werden. Shuntthrombosen können gefäßchirurgisch oder interventionell behoben werden, wobei die Ergebnisse und Erfahrungen des jeweiligen Gefäßzentrums für die Wahl des Verfahrens entscheidend sind. Bezüglich technischer Einzelheiten wird auf die entsprechende Literatur verwiesen [236].

H.4.4.3.2 Zentralvenöse Dialysekatheter

Zentralvenöse Dialysekatheter dienen als passagere Gefäßzugänge soweit eine funktionsfähige Dialysefistel nicht existiert oder als permanenter Zugang, wenn eine Fistelanlage aus anatomischen oder infektiologischen Gründen nicht möglich ist bzw. bei schwerer Herzinsuffizienz oder drohender Extremitätenischämie kontraindiziert ist. Zentralvenöse Katheter sollen nur angelegt werden, wenn ein permanenter Dialysezugang fehlt und der akute Bedarf für eine Hämodialyse besteht.

Kathetertyp

Unterschieden wird zwischen getunnelten Kathetern mit und ohne Dacroncuff (z. B. Demers-Katheter) und ungetunnelten Kathetern (z. B. Shaldon-Katheter). Getunnelte Katheter sollten bevorzugt werden, da die Infektionsrate geringer und die Haltbarkeit wesentlich höher sind als bei ungetunnelten Kathetern [247]. Getunnelte und ungetunnelte Dialysekatheter liegen in unterschiedlichen Designs vor und sollten nach klinischen Erfordernissen und individueller Praxis ausgewählt werden.

Implantation

Sowohl permanente, getunnelte als auch nicht permanente zentralvenöse Katheter werden perkutan präferentiell über die rechte V. jugularis interna [236] unter (vorheriger) Ultraschallkontrolle eingebracht [248]. Die Katheterspitze sollte im rechten Vorhof liegen. Die Anlagetechnik erfordert spezielle Erfahrung und wird aseptisch üblicherweise in Lokalanästhesie durchgeführt. Die offen chirurgische Einlage getunnelter Katheter ist wesentlich traumatischer als die perkutane Einlage, bei der lediglich eine kleine Inzision zur subkutanen Tunnelierung und eine zum Einbringen des subkutan durchgezogenen Katheters in die Peel-Off Schleuse notwendig sind. Der Zugang über die V. subclavia sollte vermieden werden. Die Rate von Thrombosen und zentralvenösen Stenosen ist hierunter erhöht [249] und kann die spätere Anlage einer AV-Fistel gefährden. Alternativ kann ein transfemoraler Zugang gewählt werden [236].

H 4.4.3.3 Komplikationen

Inkomplette oder komplette Verschlüsse eines zentralvenösen Katheters sind häufig und werden durch einen mangelnden Blutfluss erkannt. Zur Vermeidung von Okklusionen werden die Katheterschenkel regelmäßig nach Dialyseabschluss mit einer antithrombotischen Lösung blockiert (Heparin). Bei Heparinunverträglichkeit müssen alternative Lösungen eingesetzt werden. Die Einnahme von Acetylsalicylsäure oder Vitamin-K-Antagonisten hat keinen Einfluss auf die Verschlussrate [250]. Verschlossene zentralvenöse Katheter werden durch Fibrinolyse oder mechanisch (z. B. Gooseneck-Schlinge) wiedereröffnet [236]. Bei Versagen dieser Maßnahmen erfolgt eine Katheterneuanlage, soweit eine komplette Thrombose herznaher Venen ausgeschlossen ist.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-41 Zentralvenöse Katheter mit einer geplanten Liegedauer von mehr als 3 Wochen sollen getunnelt angelegt werden.	⇑⇑
4-42 Der Zugang über die rechte V. jugularis interna sollte bevorzugt werden, da der Zugang über die V. subclavia mit einem hohen Risiko zentralvenöser Stenosen verknüpft ist.	⇑

H 4.4.4 Peritonealdialyse

Bei 25-50 % aller dialysepflichtigen Menschen mit Diabetes ist die Peritonealdialyse (PD) als Einstiegsverfahren der Nierenersatztherapie möglich. Dabei ist ein permanenter und sicherer Dialysezugang zur Bauchhöhle von höchster Wichtigkeit. Katheterimplantationen sollten nur von erfahrenen Zentren und Operateuren angelegt werden. Wegen der Infektgefährdung des Katheters sollte dieser Eingriff an erster Stelle des Tagesprogramms erfolgen. Die Anwesenheit einer PD-erfahrenen Pflegekraft oder des Nephrologen ist wünschenswert.

Chirurgisch angelegte Katheter – üblicherweise in Allgemeinnarkose – beinhalten eine wasserdichte Nahttechnik des Peritoneums. Diese Katheter können sofort oder nach kurzer Pause für die

Behandlung benutzt werden. Bei laparaskopischer Anlage in Lokalanästhesie beträgt der Zeitpunkt bis zum ersten Anschluss drei- bis sechs Wochen (break-in period). Technisches Überleben und Komplikationsrate der verschiedenen Anlagetechniken unterscheiden sich bei gleichem Erfahrungsgrad der Operateure wahrscheinlich nicht. Eine aseptische Technik ist zwingend. Die postoperative Betreuung ist nicht standardisiert.

H 4.4.4.1 Kathetertyp, Implantationstechnik

Details werden in den Empfehlungen der "International Society for Peritoneal Dialysis" (ISPD) beschrieben [251; 252].

Neben dem klassischen, immer noch am häufigsten benutzten Tenckhoff-Katheter gibt es eine Vielzahl von neu entwickelten Kathetertypen mit unterschiedlicher Cuffzahl und -form [252]. Sie werden perkutan, laparaskopisch oder offen chirurgisch implantiert. Dabei werden in Anlehnung an die ISPD folgende Empfehlungen gegeben [252]:

- Kathetertypen mit zwei Cuffs sollten denen mit einem Cuff vorgezogen werden. Der kraniale Cuff sollte im Rektusmuskel, der caudale Cuff vor der praeperitonealen Faszie platziert werden.
- Die prästernale Ausleitung des Peritonealdialysekatheters sollte bei Patienten mit hohem BMI (> 35) oder bei Bauchdeckenproblemen (Stoma, Hernien) erwogen werden.
- Offen chirurgische und laparaskopische Implantation sind bei gleicher Erfahrung gleichwertig. Die Qualifikation des Operateurs ist dabei wichtiger als die Implantationstechnik [253].
- Bei PD-Katheteranlage sollte eine perioperative Antibiotikaprophylaxe mit einem staphylokokkenwirksamen Cephalosporin erfolgen [254].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-43 Peritonealdialysekatheter sollten in spezialisierten Zentren implantiert werden.	⇑
4-44 Bei PD-Katheteranlage sollte eine perioperative Antibiotikaprophylaxe mit einem staphylokokkenwirksamen Cephalosporin erfolgen.	⇑

H 4.4.4.2 Postoperative Betreuung und Patiententraining

Die postoperative Betreuung des Patienten ist wenig standardisiert und folgt den allgemeinen chirurgischen Grundsätzen nach laparaskopischen oder chirurgischen Eingriffen der Bauchhöhle in dieser Eingriffskategorie.

Nach entsprechender Einheilungsphase des Katheters beginnt die Behandlung mit niedrigen Füllvolumina in die Bauchhöhle üblicherweise mit vier Beutelwechseln pro Tag. Die nächtliche Verweildauer mit sechs- bis acht Stunden orientiert sich an der individuellen Schlafperiode des Patienten. Tagsüber erfolgen die Beutelwechsel alle vier- bis sechs Stunden. Die Füllvolumen werden periodisch bis zur notwendigen Dialysatmenge gesteigert. Eine Alternative zur täglichen Behandlung mit vier Beutelwechseln (CAPD) stellte die nächtliche Therapie mit einer Wechselhilfe (Cycler) dar. Die automatisierte Pertionealdialyse (APD) kann mit Tagesbeuteln nach Bedarf kombiniert werden. Die Optionen der PD-Therapie müssen sich am Äquilibrierungsverhalten des Peritoneums orientieren. Ein entsprechender peritonealer Äquilibrierungstest sollte bei jedem Patienten vier bis sechs Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt werden. Leitlinien zum Beginn der PD-Therapie und der Therapieoptimierung sollen befolgt werden [255].

Das Patiententraining (oder bei assistierter Behandlung das Training einer Begleitperson) kann abhängig von den spezifischen Umständen stationär oder ambulant erfolgen. Die Trainingszeit richtet sich allein nach den Bedürfnissen des Patienten. Trainingsinhalt sind die Grundlagen des peritonealen Stoffaustauschs, die Technik des Beutelwechsels und die sterile Handhabung der Wechseltechnik in einfacher und allgemein verständlicher Form. Weiteres Augenmerk liegt auf der Notwendigkeit der Therapietreue und der sorgfältigen Dokumentation von Ultrafiltrationsmenge, Gewicht und Blutdruck, der Kenntnis der Komplikationen und die Anpassung des Behandlungsregimes zur Ultrafiltrations-

steuerung. Pflege- und Verbandstechniken sowie die Vermeidung von Kontaktinfektionen werden geübt. Trainingsziele und -fertigkeiten sind in einem Protokoll zu dokumentieren und vom Patienten gegen zu zeichnen. Nach erfolgreichem Training wird der Erstanschluss im häuslichen Milieu unter Aufsicht der anleitenden Pflegekraft oder des verantwortlichen Arztes durchgeführt.

Eine regelmäßige Materialversorgung und eine 24-stündige Rufbereitschaft durch das betreuende Zentrum sind obligat. Haus- und Ambulanzbesuche sollen in der Regel monatlich erfolgen.

H 4.4.4.3 Komplikationen und Management

Infektiöse und mechanische Komplikationen können zur Unterbrechung oder zur Beendigung der PD-Therapie führen. Dementsprechend wird ein Verfahrenswechsel bei bis zu 20 % der Patienten permanent notwendig.

Komplikationen können durch standardisiertes Training des Patienten und genaue Pflegestandards verhindert werden. Nach infektiösen, katheterassoziierten Komplikationen (Peritonitis, Austrittsstellen-infekt) ist ggf. ein erneutes Training notwendig.

Die Peritonitis bleibt die Hauptkomplikation mit einer Episode pro 24- bis 48 Behandlungsmonate pro Patient. Austrittsstellen- und Tunnelinfektion sind seltener. Jedes Dialysezentrum soll eine eigene Infektionsstatistik über Häufigkeit und Erregerspektrum führen. Die kalkulierte initiale Antibiotika-therapie muss anhand dieser Ergebnisse für jedes Zentrum angepasst werden. Das Behandlungs-management bleibt in der Hand des Nephrologen. Der chirurgische Konsilpartner soll bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie frühzeitig eingebunden werden.

Infektiöse Komplikationen können je nach Schweregrad ambulant oder stationär behandelt werden. Eine schwere Peritonitis sollte regelhaft unter stationären Bedingungen therapiert werden.

H 4.4.5 Nieren-/Pankreastransplantation bei Patienten mit Typ-1-Diabetes

Die beste Form der Nierenersatztherapie ist die Transplantation. Während die Dialyse mit einer jährlichen Mortalität von etwa 20 % einhergeht, liegt diese bei der Nierentransplantation bei unter 10 % [256]. Die kombinierte Nieren-/Pankreastransplantation (SPK = simultaneous pancreas-kidney-transplantation) ist der alleinigen Nierentransplantation (KTA = kidney transplantation alone) sowohl bzgl. des Langzeitüberlebens der Patienten als auch bezüglich der Lebensqualität deutlich überlegen. Daher ist bei jedem Patienten mit Typ-1-Diabetes grundsätzlich zunächst eine kombinierte Transplantation anzustreben [257].

Ein experimentelles Verfahren stellt die Inselzelltransplantation dar, welches ebenfalls in internationalen Leitlinien als Therapieoption beschrieben wird [258-261].

H 4.4.5.1 Indikationen für eine SPK (simultaneous pancreas-kidney-transplantation)

Bekanntermaßen reduziert eine optimale Blutglukoseregulation ohne Hypoglykämien die durch Diabetes bedingten Sekundärkomplikationen.
Neben der intensivierten Insulintherapie ist die Pankreastransplantation die einzige Therapiemöglichkeit, die zu normoglykämischen Werten führt. Anders als die intensivierte Insulintherapie, ist die Pankreastransplantation nicht mit schweren Hypoglykämien und auch nicht mit Lebensqualitäts-einschränkungen und diätetischen Maßnahmen vergesellschaftet.
Durch eine kombinierte Nieren-/Pankreastransplantation wird sowohl die Unabhängigkeit von Insulin und Dialyse erreicht [262] als auch die Lebensqualität deutlich verbessert.
Während nur 44 % der Patienten in der DCCT [64] normale HbA1c-Werte einmalig während der Studie erreichen, erreichen dies mehr als 80 % aller SPK Patienten.

- Ziele der Nieren-/Pankreastransplantation sind:
  - Verbesserung der Lebensqualität;
  - psychosoziale Rehabilitation des Patienten;
  - Normalisierung des diabetischen Stoffwechsels mit dem Versuch der Prävention, des Anhaltens oder der Rückbildung von Makro-, Mikroangiopathie und Neuropathie;
  - Verminderung der Morbidität und Mortalität und

- Reduktion der Kosten im Management des Diabetes.

Voraussetzung für eine erfolgreiche Nieren-/Pankreastransplantation als Therapieoption ist allerdings eine sorgfältige Patientenauswahl.

Das wesentliche Charakteristikum der Nieren-/Pankreastransplantation ist die Verbesserung der Lebensqualität und die dramatische Verbesserung des Langzeitüberlebens. Vor allem Patienten mit bevorstehender oder vorhandener ESRD (End Stage Renal Disease) in der Altersgruppe von 20 bis 50 Jahren mit potentiell reversiblen diabetesassoziierten Komplikationen sind die besten Kandidaten für eine Transplantation [263-265]. Innerhalb dieser Patientengruppe ist die lebenslange Immunsuppression ein kalkuliertes Risiko, wenn man die Notwendigkeit einer bevorstehenden Nierentransplantation mit erwägt. Dennoch sollten die potentiellen Komplikationen einer Pankreastransplantation dem potentiellen Benefit gegenüber gestellt werden.
Wohl bedingt durch die Einführung nephroprotektiver Medikamente in frühen Phasen der Erkrankung tritt die terminale Niereninsuffizienz heute deutlich später ein als noch vor 5 bis 10 Jahren. Daher werden häufig potentielle Empfänger vorgestellt, die älter als 50 Jahre sind. Bei diesen Patienten ist die kardiale Komorbidität sorgfältig abzuklären und die Überweisung in erfahrene Zentren zu erwägen.

Eine kürzlich erschienene Studie zeigt jedoch, dass sowohl die postoperativen Komplikationen als auch das Patienten- und Organüberleben bei Patienten über oder unter 50 Jahren vergleichbar ist [266].

Aus demographischen Gründen werden auch die betreffenden Organspender älter. Bei sorgfältiger Evaluierung können mit Transplantaten von Organspendern, die älter als 45 Jahre sind, gute Ergebnisse erzielt werden [267].

Ein frühzeitiges Vorstellen der Patienten bereits vor Eintritt der Dialysepflichtigkeit und eine genauere Selektion reduzieren die mit einer Nieren-/Pankreastransplantation assoziierte Mortalität und Morbidität.

H 4.4.5.2 Resultate der SPK

Patienten- und Transplantatüberleben haben sich innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte dramatisch verbessert, mit Patientenüberlebensraten von 95 %, 91 %, 87 % und 70 % (1, 3, 5 und 10 Jahren) und einem Transplantatüberleben der Nieren von 92 %, 84 %, 79 % und 54 %, bzw. des transplantierten Pankreas von 84 %, 78 %, 73 % und 54 % [268; 269]. Die Daten zeigen auch, dass das Patienten- und Transplantatüberleben bei einer SPK noch immer besser ist als Pankreas- nach Nierentransplantation (PAK) oder eine alleinige Pankreastransplantation (PTA). In einzelnen sehr erfahrenen Zentren sind die Überlebensraten der Patienten und der transplantierten Organe sogar noch besser [263; 270; 271].

Durch die Pankreastransplantation werden die metabolischen Verhältnisse in der Kurzzeitkontrolle normalisiert [272]. Interessanterweise bestehen normoglykämische Werte und normale HbA1c-Werte auch > 10 Jahre nach Pankreastransplantation [273; 274]. Das Risiko für das Auftreten einer chronischen Abstoßung eines Pankreastransplantates und ein damit verbundener gradueller Funktionsverlust, ist demzufolge ebenso selten wie bei anderen transplantierten Organen [275; 276]. Es überrascht daher wenig, dass das Langzeitpatientenüberleben nach SPK im Vergleich zur alleinigen Nierentransplantation bei Menschen mit Diabetes deutlich besser ist [277].

H 4.4.5.3 Patientenauswahl und Management nach Transplantation

Kandidaten für eine SPK sollten keine schwerwiegende kardiovaskuläre Komorbidität aufweisen, da kardiovaskuläre Ereignisse wesentlich die frühpostoperative Mortalität beeinflussen.
Menschen mit Typ-1-Diabetes und fortgeschrittener oder terminaler Nierenerkrankung, die zwischen 20 und 50 Jahre alt sind, gelten als optimale Kandidaten zur Durchführung einer SPK. Auch wenn einige Zentren Blindheit in der Vorgeschichte, größere Amputationen, Schlaganfall, Herzerkrankungen oder einen aktiven Raucherstatus als relative Kontraindikationen für eine Transplantation ansehen, können diese Patienten nach gründlicher Evaluation und Intervention erfolgreich transplantiert werden. Auf der anderen Seite sind ein Alter > 60 Jahre, eine EF[§] von < 30 % und eine schwere

[§] EF Ejektionsfraktion oder Auswurffraktion

Fettleibigkeit (> 150 % des idealen Körpergewichtes) als relative Kontraindikation anzusehen. Andere relative Kontraindikationen beinhalten schwere vaskuläre und psychiatrische Erkrankungen, eine fortgeschrittene autonome Neuropathie, eine aktive Infektion, Drogenabhängigkeit, Noncompliance und Krebserkrankungen in der Vorgeschichte.

Der Grad der Nephropathie muss zur Festlegung des Transplantationszeitpunktes genau evaluiert werden [278]. Zu berücksichtigen sind vor allem lange Wartezeiten und die reduzierte Überlebensrate von dialysepflichtigen Menschen mit Diabetes. Patienten mit Typ-1-Diabetes und präterminaler Niereninsuffizienz (< 30 ml/min/ 1,73 m^2 KO) sollten daher bereits vor Eintritt der Dialysebehandlung zur Transplantation vorgesehen werden [279; 280]. Dadurch verbleibt genügend Zeit die Listung zu komplettieren, bevor eine Dialysebehandlung beginnt. Grund für eine vorgezogene Transplantation sind die im Vergleich zur Dialysebehandlung verbesserten Überlebensraten, reduzierte Kosten [281] und das Verzögern bzw. Aufhalten einer schnellen Progression der diabetischen Komplikationen [282].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-45 Bei allen Patienten mit Typ-1-Diabetes und fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit potentiell reversiblen diabetesassoziierten Komplikationen soll die Option der Nieren-/ Pankreastransplantation überprüft werden.	⇑⇑
4-46 Menschen mit Typ-1-Diabetes und fortgeschrittener Niereninsuffizienz (< 30 ml/min/1,73 m^2 KO) sollen bereits vor Eintritt der Dialysebehandlung zur kombinierten Nieren-/Pankreastransplantation vorgesehen werden.	⇑⇑

Die Patienten, welche für eine kombinierte Nieren-/Pankreastransplantation vorgesehen sind, werden in den regionalen Transplantationszentren in eine Warteliste aufgenommen (siehe „Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen“ vom 04. September 2007 (BGBL. I S. 2206) [222].

H 4.4.5.4 Postoperative Nachsorge

Die Nachsorge des SPK-Patienten in der frühen postoperativen Phase bedarf großer Erfahrung, speziell ist auf den Unterschied dieser Patienten und diabetischer Patienten, die nur eine Nierentransplantation erhalten, zu achten [283].

Wichtig ist, dass der Patient weiterhin ein Selbstmonitoring von Blutglukose und Blutdruck sowie vorhandener diabetische Folgeerkrankungen durchführt und die Messungen und Beobachtungen protokolliert. Ein 24-Stunden-Service sollte für die transplantierten Patienten vorhanden sein, um rechtzeitig eine Abstoßungsreaktion und Probleme der Immunsuppression oder diabetische Akutkomplikationen (z. B. diabetisches Fußsyndrom unter Immunsuppression) zu erkennen und

adäquat zu behandeln. Die Nachsorge (siehe Tabelle 10) bei Kombinationstransplantationen sollte in einem Transplantationszentrum erfolgen.

Tabelle 10: **Darstellung wesentlicher Parameter in der Nachsorge bei Nieren-/ Pankreastransplantation**

• **Anamnese/Klinik**	• Befinden, Temperatur, Gewicht, Einfuhr, Ausfuhr, Blutdruck.
• **Labor**	• Nüchternblutzucker, HbA1c, Glukosebelastungstest jährlich, Kreatinin, Harnstoff, Urinstatus, Urinbakteriologie, Säure-Basen-Haushalt, Blutfette, Blutbild, Ciclosporinspiegel, Prografspiegel, Cyctomegalievirus (CMV)-pp65 oder PCR** bis 6. Monat; • Bei Pneumonie an atypische Erreger denken einschließlich

** PCR = Polymerase-Kettenreaktion

	Pneumocystis carinii!
• **Apparative Untersuchungen**	• Sonographie einschließlich Farbdoppler-Untersuchung und Bestimmung des Widerstandsindex (RI) der transplantierten Niere; Pankreas meist nicht beurteilbar.
• **Tumorfrüherkennung**	• Dermatologische Kontrolle jährlich, Koloskopie vor Transplantation (TX) bei Risikopatienten nach Leitlinien; • Sonographie der Eigenniere (Tumorausschluss) jährlich, augenärztliche Kontrolle (Katarakt, Glaukom).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-47 Das postoperative Management nach Nieren-/Pankreastransplantation soll in einem erfahrenen Transplantationszentrum erfolgen.	⇑⇑

Die Verbesserung der Gesundheit niereninsuffizienter Menschen mit Typ-1-Diabetes durch die simultane Nieren-/Pankreastransplantation ist nur zu erzielen, wenn die Qualität der Vor- und insbesondere der Nachsorge gesichert ist. Die Erfahrung der auf diesem Gebiet aktiven Transplantationszentren zeigt, dass die Inzidenz schwerer Komplikationen durch frühzeitige Vorstellung und Aufnahme auf die Warteliste verringert werden kann. Komplexe Probleme im Rahmen der Nachsorge sollten stets in Kooperation mit dem Transplantationszentrum diskutiert werden. Unklare Temperaturerhöhung, die Planung abdominaler Eingriffe aller Art (z. B. Appendektomie, Cholecystektomie, Hysterektomie u. a.) und Patientenbetreuung nach Notfallmaßnahmen erfordern die Absprache mit einem erfahrenen Transplantationszentrum. Von der Durchführung laparoskopischer Eingriffe ist abzuraten. Die operative Abklärung, z. B. ovarialer Prozesse, soll offen chirurgisch erfolgen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-48 Komplexe medizinische Probleme bei Patienten nach Pankreas-/Nierentransplantation (z. B. unklare Temperaturerhöhung, Planung elektiver Eingriffe aller Art und Patientenbetreuung nach Notfallmaßnahmen) sollen in Kooperation mit dem Transplantationszentrum behandelt werden.	⇑⇑

H 4.4.5.5 Immunsuppression

Nach den bisher registrierten Daten sind Abstoßungen für 32 % aller Transplantatversagen nach dem ersten Jahr nach Pankreastransplantation verantwortlich [284]. Die meisten Zentren, die eine Pankreastransplantation durchführen, verwenden wegen der hohen Rate an Abstoßungsreaktionen eine vierfache Immunsuppression mit antilymphozytärer Induktionstherapie oder Anti-CD25-Antikörper [285-287].

H 4.4.5.6 Postoperatives Management und Erkennung von Abstoßungsreaktionen

Abstoßungsreaktionen sind die häufigste Ursache für den Langzeittransplantatverlust [284; 288]. Im Gegensatz zu KTA, haben kombinierte SPK-Empfänger das Risiko einer Mehrorganabstoßung. Einzelorganabstoßungen, speziell Pankreasabstoßungen, sind eher selten. Die Abstoßungsrate, beurteilt anhand des Vorkommens von Nierentransplantatabstoßungen, ist bei SPK-Patienten allerdings höher als bei Nierentransplantierten [289].

Es ist bekannt, dass Zeichen der Nierentransplantatabstoßung der Pankreasfehlfunktion bei kombinierten SPK-Empfängern, die die Organe vom gleichen Spender erhalten haben, vorausgehen

[288; 290]. Obwohl gewöhnlich die erfolgreiche Behandlung der Abstoßung mit der Rettung des Pankreastransplantats einhergeht [288], ist eine isolierte Pankreasabstoßung dennoch möglich.

Der Schweregrad der Abstoßungsreaktion wird nach den Banff Kriterien (siehe Glossar) für Nierenbiopsien klassifiziert. Eine milde Allograftabstoßung wird mit einer intravenösen Methylprednisolon Stoßtherapie über drei Tage (250-1.000 mg/Tag) behandelt. Eine Antilymphozyten-Therapie wird bei moderaten bis schweren Abstoßungsreaktionen oder für gesicherte Pankreas-transplantatabstoßungen über sieben bis zehn Tage als initiale Behandlung eingesetzt. Milde steroidresistente Abstoßungsreaktionen werden ebenfalls durch die Gabe von antilymphozytärer Medikation therapiert.

In der stationären Frühphase kann bei klinischem Verdacht einer ersten Abstoßungsreaktion (Kreatininanstieg bei ausgeschlossenen extrarenalen Ursachen) eine Abstoßungstherapie ohne bioptischen Nachweis erfolgen. Steroidbolusgaben führen häufig zu insulinpflichtigen Hyperglykämien, die nicht als Abstoßung des Pankreas gewertet werden müssen. Führt eine Steroidbolustherapie nicht zum Erfolg, ist vor Therapieeskalation eine Nierenbiopsie durchzuführen. Das Ergebnis sollte stets innerhalb 24 Stunden vorliegen, da Abstoßungsreaktionen perioperativ bei verzögerter Behandlung eine dauerhafte Beeinträchtigung der Transplantatfunktion nach sich ziehen können.

Die Überwachung des Säure-Basen-Haushaltes ist besonders nach Blasendrainage wichtig: Durch den permanenten Verlust des Bauchspeichels über die Harnblase kommt es zu einer schweren metabolischen Azidose, die durch teils hochdosierte orale Substitution mit Natriumbikarbonat verhindert werden kann. Dieser Effekt kann in geringerer Ausprägung auch bei Darmdrainage des Pankreastransplantates beobachtet werden.

H 4.4.5.7 Komplikationen

Die SPK ist im Vergleich zur einfachen Nierentransplantation bei urämischen, diabetischen Patienten mit einer erhöhten Morbidität assoziiert [283; 291]. Typische Komplikationen, die durch das Pankreastransplantat entstehen können, sind: Transplantatpankreatitis, Pankreasfisteln, Pankreas-Pseudozysten, peripankreatische Nekrosen und Gefäßthrombose. Relaparotomien, Infektionen und Abstoßungsreaktionen sind signifikant häufiger und damit die Krankenhausverweildauer länger als nach alleiniger Nierentransplantation.

Seit 1985 war die sichere Ableitung des exokrinen Pankreassekrets des Spenderorgans dadurch möglich geworden, dass bei der Spenderoperation das Pankreas mit einem Duodenalsegment entnommen wurde. Im Empfänger wurde dieses Segment dann mit der Harnblase anastomosiert, so dass der Bauchspeichel gemeinsam mit dem Urin ausgeschieden wird (Blasendrainage). So kann durch Bestimmung von Pankreasenzymen im Urin eine zusätzliche Aussage über die Pankreas-funktion erfolgen, allerdings muss der Bikarbonatverlust durch orale Gabe in hoher Dosierung ausgeglichen werden. Bei etlichen Patienten kommt es so zu refraktärer Dehydratation, Azidose, Urethritis oder Harnwegsinfektionen, so dass die Konversion zur Dünndarmdrainage indiziert ist (Anastomosierung zwischen dem Duodenalsegment des Spenderpankreas mit einer Dünndarm-schlinge zur Ableitung des Bauchspeichels des Spenderpankreas). Bei 160 Patienten (ca. 25 %), deren Pankreas in die Blase drainiert wurde, musste aus einer Vielzahl von Gründen (u. a. Pankreasleck, Hämaturie, urogenitale Infektionen) in ein in das Jejunum drainiertes Pankreas konvertiert werden [263]. Letztere ist heute die Methode der Wahl bei der Pankreastransplantation [292; 293]. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass noch etliche Patienten mit Blasendrainage versorgt sind, so dass in der Nachsorge diese Frage stets zu stellen ist. Kommt es hier infolge chronischer Abstoßung zum Funktionsverlust des Nierentransplantats ist der Patient mit der Frage der frühen Zweittransplantation der Niere oder der Konversionsoperation im Transplantationszentrum vorzustellen.

Das postoperative Management nach Nieren-/Pankreastransplantation erfordert die Expertise des erfahrenen Transplantationszentrums: Transplantatpankreatitis, Urin- und Darmleckagen mit konsekutiver Peritonitis erfordern eine kompetente Indikationsstellung zu Revisionsoperationen, deren Inzidenz zwischen 0-30 % variiert [285; 294; 295]. Die gestörte peritoneale Nozizeption der Empfänger (Polyneuropathie nach jahrzehntelangem Diabetes, Z. n. Peritonealdialyse, Immun-suppression mit Steroiden) erschwert die klinische Einschätzung erheblich.

Nach der Transplantation ist ein sorgfältiges infektiologisches Monitoring erforderlich. Auch nach frühzeitigem Verlust des Pankreastransplantats wegen Thrombose wird die Immunsuppression zum Schutz des Nierentransplantats fortgeführt, so dass eine erhöhte Infektionsgefahr besteht. Neben „chirurgischen" Infektionen (Wundinfektion, Leckagen an Blase oder Darm) treten vermehrt CMV-Infektionen und atypische Pneumonien auf.

Spätkomplikationen nach Pankreastransplantation entstehen sowohl bei Blasen- als auch bei Dünndarmdrainagetechnik: Chronische Blutungen und verspätete Perforationen werden bei beiden Techniken mit einer Häufigkeit von 3-5 % berichtet [296].

H 4.4.5.8 Bedeutung einer erfolgreichen SPK für die Prognose der Organkomplikationen des Typ-1-Diabetes

Neuropathie

Die neuropathische Dysfunktion führt zur Entwicklung einer sensomotorischen Polyneuropathie ggf. mit Ulzerationen an den Füßen [297] oder/ und einer autonomen Neuropathie z. B. mit Gastroparese [298], Durchfall, Impotenz, orthostatischen Hypotensionen [297] und kardialer Dysfunktion mit plötzlichem Herztod [299] (siehe [92]).

Sensomotorische diabetische Polyneuropathie

Obwohl Patienten von einer stetigen Verbesserung der Symptome einer neuropathischen Dysfunktion nach SPK berichten, sind die objektiven longitudinalen Daten zum Vergleich zwischen SPK und KTA spärlich. Insgesamt kann man davon ausgehen, dass sich nach einer SPK die Neuropathie stärker verbessert als bei Patienten nach einer KTA [300].

Verbesserung der autonomen Neuropathie

Longitudinale Studien belegen einen Vorteil für SPK-Patienten im Vergleich zu KTA-Patienten [301].
Von größter Bedeutung ist, dass die Verbesserung der Lebensqualität mit der objektiven Verbesserung der autonomen Herzfunktion in Beziehung steht [301; 302].

Diabetische Nephropathie

Es ist bekannt, dass die Nephropathie bei nierentransplantierten Menschen mit Diabetes wiederkehren kann. Darüber hinaus kann die Transplantatfunktion aufgrund von Abstoßungsraten und einer nephrotoxischen Immunsuppression (Calcineurin-Inhibitoren) gefährdet werden [303]. Die Möglichkeit der SPK-Transplantation, die Transplantatfunktion aufgrund erhöhter Abstoßungsraten zu gefährden und der Bedarf an einer erhöhten Dosis nephrotoxischer Immunsuppression wurde diskutiert [303]. Allerdings deuten Biopsieergebnisse darauf hin, dass SPK-Patienten, im Vergleich zu KTA-Patienten keine glomeruläre Basalmembranverdickung aufwiesen [304]. Es scheint, als würde die Normoglykämie nach Pankreastransplantation die Progression einer diabetischen Glomerulopathie aufhalten [305]. Sowohl SPK- als auch KTA-Patienten haben nach dem ersten Jahr Posttransplantation stabile Nierenretentionswerte [306]. Im längeren Verlauf haben SPK-Patienten eine bessere Nierenfunktion als KTA-Patienten, trotz signifikant höherer Dosen nephrotoxischer Medikamente und dem verstärkten Auftreten von Abstoßungsreaktionen in dieser Gruppe.
Es konnte gezeigt werden, dass eine isolierte Pankreastransplantation bei präterminal nieren-insuffizienten Menschen mit Diabetes imstande ist, die funktionellen und morphologischen Folgen der Nephropathie umzukehren [307].

In der größten Analyse zur alleinigen Pankreastransplantation entwickeln fünf Jahre nach Trans-plantation 12-18 % der Patienten ein Nierenversagen [270].

Das Risiko für ein späteres Nierenversagen war abhängig von der Nierenfunktion vor Transplantation. So war ab einem Serumkreatinin von 1,5 mg/dl die Verschlechterung der Nierenfunktion besonders ausgeprägt.

Bei der Doppeltransplantation von Niere und Pankreas konnte jedoch gezeigt werden, dass die Pankreastransplantation die Entstehung diabetischer funktioneller und morphologischer Veränder-ungen in der transplantierten Niere verhindert [304], die Progression bereits vorhandener Schäden an der Niere günstig beeinflußt [305] und zur Rückbildung bereits vorhandener diabetischer Komplikationen an den Nieren führt [307].

Diabetische Mikroangiopathie

Schon 1987 wurden bei SPK-transplantierten Patienten Verbesserungen der Mikroangiopathie beobachtet [308]. Klinische Daten zeigen, dass SPK-Patienten, die aufgrund einer diabetischen Urämie transplantiert wurden, weniger häufig amputiert werden oder Ulzerationen der unteren Extremitäten aufweisen als KTA-Patienten [290]. Bisher wurden allerdings keine prospektiven Daten veröffentlicht, die diese Beobachtungen bestätigen.

Diabetische Retinopathie

Die Frage, ob eine Pankreastransplantation zu einer Besserung der diabetischen Retinopathie führt, ist für Patienten von besonderer Bedeutung. Die meisten Untersuchungen zu den Auswirkungen der Pankreastransplantation auf diabetische Komplikationen wurden nach simultaner Nieren-/ Pankreastransplantation durchgeführt. Die SPK wird bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer Diabetesdauer von im Mittel 25 Jahren durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte bei den meisten Patienten bereits eine panretinale Laserkoagulation. Daher sind dramatische Verbesserungen der Sehschärfe nicht zu erwarten. Die Studien zur Retinopathie nach Pankreastransplantation sind daher uneinheitlich je nachdem, ob Patienten vor der Transplantation überhaupt noch potentiell reversible Augenkomplikationen hatten oder nicht. Bei den meisten Untersuchungen konnte jedoch eine Stabilisierung der Retinopathie nachgewiesen werden [309-317].

Metabolische Kontrolle

Eine erfolgreiche Pankreastransplantation ist durch Insulinfreiheit bei normalen Blutglukosewerten unter Alltagsbedingungen definiert. Eine Normalisierung der Glukose- und HbA1c-Werte nach Transplantation ist auch über Jahrzehnte nach Pankreastransplantation möglich [273; 274]. Der Verzicht auf Insulininjektionen und die deutliche Reduktion des Blutglukosemonitorings ist ein nicht zu unterschätzender Gewinn für die Lebensqualität der Patienten und führt zu einer wesentlichen Kostensenkung. Gleichzeitig werden akute Komplikationen des Diabetes mellitus wie hyper- und hypoglykämische Entgleisungen beseitigt und es kommt zur Verbesserung der hormonellen Gegenregulation.

Nach der Pankreastransplantation kommt es auch zu einer Verbesserung oder Normalisierung des vaskulären Risikoprofils der SPK-Patienten (z. B. Fettstoffwechsel, Fibrinogen, Plättchenfunktion, Blutgerinnung, Blutviskosität, Blutdruck), wie eine Reihe von Studien zeigen. Dieses nach Transplantation verbesserte Risikoprofil ist deutlich besser bei SPK im Vergleich zu einer alleinigen Nierentransplantation.

Lebensqualität

Verbesserung der Lebensqualität bei Menschen mit einem Typ-1-Diabetes und terminaler Niereninsuffizienz ist eines der wichtigsten Ziele einer Transplantation. Die Lebensqualität verbessert sich sowohl nach alleiniger Nierentransplantation als auch nach SPK. Gerade was die diabetes-assoziierte Lebensqualität betrifft, zeigt sich ein zusätzlicher Nutzen durch das Pankreastransplantat [318-322]. In der Betreuung von Organtransplantierten kommen die Bereiche der Lebensqualität wie z. B. sexuelle Beziehung und Partnerschaft, Sozialleben und Therapienebenwirkungen deutlich zu kurz. Daher ist eine dauerhafte psychosoziale Betreuung auch nach erfolgreicher Transplantation von großer Bedeutung, um emotionale und psychische Probleme lösen zu helfen. Damit werden auch die Therapiezufriedenheit und insbesondere die Therapietreue deutlich gesteigert.

Kardiovaskuläre Dysfunktion

Obwohl die Korrektur der Urämie zu einer verbesserten kardialen Funktion führt, war es bisher schwierig zu demonstrieren, dass die Beseitigung der Urämie durch eine KTA eine Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie zur Folge hat [323].
Neue Ergebnisse zeigen in echokardiographischen Untersuchungen der systolischen und diastolischen Funktion sowie der linksventrikulären Geometrie bei SPK-Empfängern eine frühe (sechs und zwölf Monate), stärkere Verbesserung im Vergleich zu KTA-Patienten [324]. Die SPK-Gruppe hatte eine Wiederherstellung der normalen systolischen Funktion, evaluiert durch Messung der Verkürzungsfraktion, nach sechs Monaten, die auch nach zwölf Monaten weiter bestand. Dabei hatten nur zwei von 22 (9 %) Patienten normale Werte vor der Transplantation; nach der Transplantation waren es 13 von 20 (65 %).
Die ventrikuläre Geometrie verbesserte sich ebenfalls bei diesen Patienten. Es kam zu einer anhaltenden Abnahme der Hinterwanddicke, der Interventrikulärseptumsdicke und Ventrikelmasse.

Die Verbesserungen blieben bei den SPK-Empfängern nach zwei Jahren Posttransplantation weiter bestehen, während es bei den KTA-Patienten zu einer Stabilisierung auf niedrigem Niveau kam [324].

H 4.4.5.9 Qualität der Nachsorge

Die dargestellte Verbesserung der Gesundheit niereninsuffizienter Menschen mit Typ-1-Diabetes durch die simultane Nieren-/Pankreastransplantation ist nur zu erzielen, wenn die Qualität der Vor- und insbesondere der Nachsorge gesichert ist. Die Erfahrung der auf diesem Gebiet aktiven Transplantationszentren zeigt, dass die Inzidenz schwerer Komplikationen durch frühzeitige Vorstellung und Aufnahme auf die Warteliste verringert werden kann.
Komplexe Probleme im Rahmen der Nachsorge sollten stets in Kooperation mit dem Transplantationszentrum diskutiert werden. Unklare Temperaturerhöhung, die Planung abdominaler Eingriffe aller Art (z. B. Appendektomie, Cholecystektomie, Hysterektomie u. a.) und Patientenbetreuung nach Notfallmaßnahmen erfordern die Absprache mit dem erfahrenen Transplantationszentrum. Von der Durchführung laparoskopischer Eingriffe ist abzuraten. Die operative Abklärung z. B. ovarialer Prozesse soll offen chirurgisch erfolgen.

H 4.4.6 Nierentransplantation bei Typ-2-Diabetes

Ab einer Niereninsuffizienz Stadium 4 ist die Nierentransplantation die beste Form der Nierenersatztherapie. Während die Dialyse mit einer jährlichen Mortalität von etwa 20 % einhergeht, liegt diese bei der Nierentransplantation bei unter 10 % [256].

H 4.4.6.1 Indikationen für die Nierentransplantation bei Typ-2-Diabetes

Aufgrund der charakteristischen Insulinresistenz bei Typ-2-Diabetes ist hier die SPK in der Regel nicht indiziert. Dennoch ist durch die Nierentransplantation die Lebensqualität und das Überleben der Patienten im Vergleich zum Status bei Dialyse zu verbessern.
Daher soll nach KTA (Kidney Transplantation Alone) neben den üblichen therapeutischen Maßnahmen (Immunsuppression, Infektionsprophylaxe, Monitoring der Transplantatfunktion und der potentiellen Spätkomplikationen) die Diabeteseinstellung im Vordergrund stehen.
Voraussetzung für eine erfolgreiche Nierentransplantation als Therapieoption ist allerdings eine sorgfältige Patientenauswahl.
Innerhalb dieser Patientengruppe ist die lebenslange Immunsuppression ein kalkuliertes Risiko.
Hochgradige Adipositas, chronische Infektionen i. R. des diabetischen Fußsyndroms und Noncompliance sind in diesem Zusammenhang als Kontraindikationen zu bewerten [325; 326].
Die kardiovaskulare Komorbidität spielt eine bedeutende Rolle. Vor der geplanten Transplantation ist der periphere Gefäßstatus des Patienten mit geeigneten Maßnahmen zu evaluieren ebenso wie das Ausmaß der KHK: *Cave* durch die Neuropathie verlaufen kardiovaskulären Komplikationen häufig asymptomatisch.
Ein frühzeitiges Vorstellen der Patienten bereits vor Eintritt der Dialysepflichtigkeit und eine genauere Selektion reduzieren die mit einer Nierentransplantation assoziierte Mortalität und Morbidität [308].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-49 Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2KO) und Typ-2-Diabetes sollten bereits vor Eintritt der Dialysepflichtigkeit in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden, um durch genauere Evaluierung und ggf. durch eine vor Eintritt der Dialysepflichtigkeit durchgeführte Transplantation (ggf. durch Lebendspende) die Mortalität und Morbidität zu reduzieren.	⇑

H 4.4.6.2 Resultate der KTA

Patienten und Transplantatüberleben haben sich in den letzten 20 Jahren deutlich verbessert. Im Vergleich zu anderen Indikationen zur KTA sind Menschen mit Diabetes allerdings auch nach Nierentransplantation gegenüber Empfängern mit anderen Nierenerkrankungen benachteiligt: Überleben fünf Jahre nach Transplantation ca. 85 % der Patienten mit Glomerulonephritis (GN), sind

es nur 75 % bei Diabetes mellitus, ähnlich verhält sich die Funktion des Nierentransplantats (75 vs. 60 %) [277; 291; 327]. Im Vergleich zu der Prognose beim diabetischen Dialysepatienten sind diese Ergebnisse dennoch signifikant besser.

H 4.4.6.3 Patientenauswahl und Management nach Transplantation

Kandidaten für eine KTA sollten keine schwerwiegende kardiovaskuläre Komorbidität aufweisen, da kardiovaskuläre Ereignisse wesentlich die frühpostoperative Mortalität beeinflussen. Es gelten dieselben Prinzipien wie im Kapitel H 4.4.5 „Pankreas-/Nierentransplantation bei Patienten mit Typ-1-Diabetes“.

H 4.4.6.4 Postoperative Nachsorge

Die Nachsorge eines nierentransplantierten Patienten mit Diabetes muss sich neben den üblichen Maßnahmen auf die Einstellung der Grunderkrankung fokussieren: Durch Immunsuppresiva (insbesondere Tacrolimus und Steroide) wird die Insulinresistenz akzeleriert und die Insulinsynthese gehemmt (Tacrolimus), so dass auch beim nichtdiabetischen Empfänger ein de-novo-Diabetes einsetzen kann (Post-Transplant-Diabetes-Mellitus PTDM). Daher muss die diätetische Einstellung und die Insulintherapie häufig überprüft und ggf. angepasst werden. Auch hier hat eine gute Einstellung ebenso einen nephroprotektiven Effekt für das Transplantat wie die engmaschige Kontrolle und Einstellung von Blutdruck und Cholesterin [299; 308].
Der Überwachung des Blutdrucks und seiner Einstellung kommt eine entscheidende Bedeutung bei der langfristigen Erhaltung der Transplantatnierenfunktion und der Verhinderung kardiovaskulärer Komplikationen zu. Folgende Zielwerte sollten aufgrund von Analogieschlüssen erreicht werden (nach [308; 327]):

Tabelle 11: Zielwerte zur langfristigen Erhaltung der Transplantatnierenfunktion

Blutdruck	≤ 130/80 mmHg
HbA1c	< 7 %
LDL	< 100 mg/dl

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-50 Infolge der immunsuppressiven Therapie ist bei transplantierten Menschen mit Typ-2-Diabetes die Einstellung des Stoffwechsels und des Blutdrucks erschwert. Deshalb kommt – neben der Transplantationsnachsorge – der Kontrolle von Blutdruck- und Stoffwechseleinstellung eine besondere Bedeutung zu.	**Statement**

H 4.4.6.5 Immunsuppression

Die meisten Zentren verwenden Steroide, Tacrolimus (0,1-0,2 mg/kg p.o., auf zwei Tagesdosen verteilt), und Mycophenolate Mofetil (MMF) (2-3 g/Tag in zwei bis vier Tagesdosierungen). Die MMF Dosis wird bei Patienten, die auf das Medikament gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) oder Intoleranzen zeigen, oder wenn die Leukozytenzahl < 3.000/mm^3 beträgt, reduziert. Die MMF-Gabe wird temporär bei Patienten mit aktiver Cytomegalie-Virus-Infektion (CMV), Septikämie oder einer Leukozytenzahl < 2.000/mm^3 unterbrochen. Kortikosteroide werden intravenös bereits intraoperativ (250-1.000 mg i.v./Tag) verabreicht und dann langsam reduziert. Die Steroiderhaltungstherapie wird frühzeitig auf eine Tagesdosis von 5 mg reduziert oder, wenn möglich, abgesetzt.

H 4.4.6.6 Postoperatives Management und Erkennung von Abstoßungsreaktionen

Abstoßungsreaktionen sind die häufigste Ursache für den Langzeittransplantatverlust [284; 328]. Die Abstoßungsrate, beurteilt anhand des Vorkommens von Nierentransplantatabstoßungen, ist bei SPK-Patienten allerdings höher als bei Patienten nach KTA.

Es gelten hier die gleichen Prinzipien wie im Kapitel H 4.4.5. „Nieren-/Pankreastransplantation bei Patienten mit Typ-1-Diabetes“.

Tabelle 12: Klinik, Diagnostik und Therapie bei Abstoßungsreaktionen

Klinische Befunde	Unspezifische Allgemeinsymptome wie z. B. Fieber und Abgeschlagenheit (nicht immer vorhanden!), Oligo-/Anurie.
Labor	Anstieg von Kreatinin/Harnstoff (häufig einziger Befund!). *CAVE*: Es gibt keinen spezifischen Laborparameter für die Abstoßung.
Sonographischer Befund	Anstieg des Widerstandsindex (RI) intrarenaler Arterien in der Doppleruntersuchung.
Biopsie	Zelluläre Infiltrate, Zeichen der antikörpervermittelten Abstoßung.
Therapie	Bei zellulären Infiltraten: • 250 mg Methylprednisolon/Tag an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Bei Besserung Ende der Therapie, bei fehlender Therapierespons Re-Biopsie, ggf. Behandlung mit Anti-Lymphozytenglobulin. Bei antikörpervermittelter Abstoßung: • Ggf. Plasmaseparation und CD20-AK (Rituximab). Die Behandlung therapierefraktärer zellulärer oder antikörper-vermittelter Abstoßungen erfolgt grundsätzlich stationär im Transplantationszentrum.

H 4.4.6.7 Komplikationen

Neben den bereits im Kapitel SPK angeführten Komplikationen ist auf die prinzipiell nicht behobene Progredienz der Folgeerkrankungen hinzuweisen, da ja weiterhin nur eine medikamentöse Diabeteseinstellung erfolgt.
Besonders muss auf die Progredienz der Polyneuropathie und des diabetischen Fußsyndroms verwiesen werden: auch die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist höher als nach Nieren-/Pankreas-transplantation.
Die Mortalität nach KTA bei Menschen mit Diabetes kann lediglich durch die (präemptive) Lebendspende günstig beeinflusst werden [230; 278; 329].

H 4.4.6.8 Lebensqualität

Menschen mit Diabetes nach SPK oder KTA haben eine signifikant höhere Lebensqualität als präterminal niereninsuffiziente Patienten und auch SPK-Patienten, die beide Organe verloren haben [330]. Im Allgemeinen berichten SPK-Patienten über die höchste Lebensqualität in Bezug auf körperliche Belastung und Freizeitaktivitäten. Dennoch gab es keine signifikanten Unterschiede in den Angaben von SPK- und KTA-Patienten [318]. Die Steigerung der Lebensqualität beruht vor allem auf der Verbesserung der autonomen Funktionen [301; 302]. Hervorzuheben ist dabei die starke Korrelation ($R > 0,50$, $p < 0,05$), zwischen der Verbesserung von gastrointestinalen Symptomen und Messungen von funktionellen Fähigkeiten, die die Lebensqualität widerspiegeln [301]. Verschiedene Arbeitsgruppen berichten von einer signifikanten Steigerung der Lebensqualität in Bezug auf psychosoziale Eigenschaften [318], Reduzierung schwerer Symptome, berufliche Rehabilitation, geringere Hospitalisierungsraten sowie eine größeren Lebenszufriedenheit.

H 4.4.6.9 Qualität der Nachsorge

Die dargestellte Verbesserung der Gesundheit des Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz durch die Nierentransplantation sind nur zu erzielen, wenn die Qualität der Vor- und insbesondere der Nachsorge gesichert ist (siehe Kapitel H 4.4.5 „Nieren-/Pankreastransplantation bei Patienten mit Typ-1-Diabetes.

Glossar zu H 4 Therapie

Begriffe	Definition
Banff-Klassifikation für die Nierentrans-plantatbiopsie [331]	1. Normal 2. antikörpervermittelte Abstoßung 3 Schweregrade, Nachweis von c4d 3. Borderline-Abstoßung (Zelluläre Abstoßung) 4. Manifeste zelluläre Abstoßung 3 Schweregrade, Arteriitis 5. Fibrose (abstoßungsbedingt, bei chronischer Abstoßung) 3 Schweregrade 6. andere abstoßungsassoziierte Befunde Verlässliche Klassifikation der Abstoßung in der Biopsie durch den erfahrenen Nephropathologen.
Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung [332]	Die Hypoglykämiewahrnehmungsstörung wird durch das Fehlen von autonomen Warnsymptomen vor dem Auftreten von neuroglykopenen Symptomen (z. B. Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Sehstörungen) definiert.
Hochwertige Eiweiße/Proteine [333]	Biologisch hochwertige Eiweiße/Proteine weisen einen hohen Anteil an essentiellen Aminosäuren auf. Je höher die biologische Wertigkeit der Proteine ist, desto ähnlicher ist das Aminosäuremuster des Lebensmittels dem des Menschen und umso mehr Körperprotein kann aus einer bestimmten Menge an Nahrungsprotein synthetisiert werden. Tierisches Eiweiß hat generell eine höhere biologische Wertigkeit als pflanzliches Protein. Durch die Mischung von tierischen (Fleisch, Fisch, Geflügel, Quark) mit pflanzlichen Proteinen (Getreide, Kartoffel, Reis) lässt sich die biologische Wertigkeit steigern.

H 5 Rehabilitation bei Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus

Rehabilitation ist als gesetzliche Aufgabe im Sozialgesetzbuch IX – Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen – in das Gesamtkonzept der Sozialen Sicherung eingebunden. Allgemeines Ziel ist die Wiederherstellung oder Verbesserung der Teilhabe an beruflichen und sozialen Lebensbereichen bzw. die Beseitigung der Bedrohung einer Beeinträchtigung der Teilhabe. Hierdurch soll angestrebt werden, dass der Rehabilitant wieder ein unabhängiges, selbstbestimmtes und gleichberechtigtes Leben in allen Lebensbereichen führen kann.

Grundlage für die Erreichung dieses Zieles ist das bio-psycho-soziale Modell der ICF (Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit der WHO). Danach ist die **funktionale Gesundheit** ein wesentlicher Ansatz für die Rehabilitation. So gilt eine Person als gesund, wenn vor ihrem Lebenshintergrund ihre körperlichen Funktionen (einschließlich des geistigen und seelischen Bereichs) und ihre Körperstrukturen allgemein anerkannten Normen entsprechen (**Konzept der Körperfunktionen und Strukturen**) und sie all das tut oder tun kann, was von einem Menschen ohne Gesundheitsproblem erwartet wird (**Konzept der Aktivitäten**). Darüber hinaus sollte sie in der Lage sein, ihr Dasein in allen Lebensbereichen, die ihr wichtig sind, in der Weise und dem Umfang zu entfalten (**Konzept der Teilhabe an Lebensbereichen**) wie es von einem Menschen ohne Beeinträchtigung der Körperfunktionen und Strukturen oder der Aktivitäten erwartet wird.

Das Teilhabekonzept bezieht sich ganz wesentlich auf Selbstbestimmung und Lebensqualität der Rehabilitanden. Praktisch umgesetzt wird das Rehabilitationskonzept, indem einvernehmlich die Ziele der Rehabilitation aus der Sicht der Rehabilitanden berücksichtigt werden.

H 5.1 Besonderheiten der Rehabilitation bei Diabetes und Nierenerkrankungen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-1 Bei Patienten mit Diabetes und Nierenerkrankungen sowie ausgeprägtem und unzureichend eingestelltem Risikoprofil trotz Standardtherapie, z. B. schwer einstellbarer Hypertonie, schweren Begleiterkrankungen wie Z. n. Amputation(en), Schlaganfall oder Herzinsuffizienz, ausgeprägter psychosozialer Problematik sowie bei drohender Berufs-/Erwerbsunfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit sollte eine zeitlich begrenzte Rehabilitationsmaßnahme in spezialisierten Rehabilitationseinrichtungen (Heilverfahren: ambulant oder stationär) mit nephrologischer und diabetologischer Fachkompetenz empfohlen werden.	⇑
5-2 Rehabilitationsmaßnahmen kommen bei Menschen mit Diabetes und Nieren-erkrankungen im Vordialysestadium, bei dialysepflichtigen Menschen mit Diabetes und bei (Pankreas-) Nierentransplantierten Patienten in Betracht.	**Statement**
5-3 Die multidisziplinäre nephrologische Rehabilitation umfasst folgende Bereiche: • somatischer Bereich; • edukativer Bereich; • psychologischer Bereich; • beruflicher/sozialer Bereich. Vor Einleitung eines Rehabilitations-/AHB-Verfahrens sind Rehabilitationsbedürftigkeit, -fähigkeit und -prognose zu prüfen.	**Statement**

Die nephrologische Rehabilitation ist ein integraler Bestandteil einer am langfristigen Erfolg orientierten, umfassenden Versorgung von Menschen mit Diabetes und Nierenkrankheiten. Rehabilitationsmaßnahmen kommen bei Patienten mit Diabetes und Nierenerkrankungen im Vordialysestadium, bei dialysepflichtigen Patienten mit Diabetes und bei (Pankreas)Nieren-transplantierten Patienten in Betracht.

Rehabilitationsmaßnahmen bei Nierenkranken führen zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit, der subjektiven Beschwerden und der renalen Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Blutdruckeinstellung usw.). Darüber hinaus zeigen sich eine Zunahme von Wissen und Adhärenz sowie gesundheits-ökonomische Vorteile [334-340]. Evidenzbasierte Module zur Rehabilitation von Menschen mit Diabetes finden sich in den Rehabilitation-Therapiestandards der Deutschen Rentenversicherung [341].

Die Inhalte der multidisziplinären nephrologischen Rehabilitation umfassen im Wesentlichen vier Bereiche:

- Somatischer Bereich: hierzu gehören die Risikostratifizierung in Bezug auf die Progression der Nierenerkrankung sowie der Begleiterkrankungen, medizinische Betreuung und weitere Mobili-sierung der Patienten, ggf. die Optimierung der medikamentösen Therapie und die Umsetzung oder Intensivierung der Maßnahmen zur Sekundärprävention.
- Edukativer Bereich: Neben der Vermittlung von Grundlagen zum Verständnis chronischer Nierenerkrankungen, ihrer Folgen und Therapiemöglichkeiten werden folgende Programme und Schulungsinhalte nach individuellem Bedarf empfohlen:
  - Hilfe und psychologische Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung sowie Motivation zur Mitwirkung und Eigenverantwortlichkeit bei den therapeutischen Maßnahmen (Selbstmanage-ment).
  - Prävention, Erkennung und Behandlung von Risikofaktoren und Risikoerkrankungen.
  - Sozialpädagogische Unterstützung bei der beruflichen Rehabilitation.
  - Inhalte und Bedeutung eines gesundheitlich günstigen Lebensstils (z. B. gesunde Ernährung, individuell angepasstes körperliches Training).
  - Verhaltenstherapeutisch fundierte Schulungsprogramme für Nierenkranke und Menschen mit Diabetes.
  - Stressbewältigung und/oder Entspannungstraining.
  - Spezielle Schulungen nach individueller Indikation (Blutglukose-, Blutdruckselbstkontrolle, Raucherentwöhnung).
- Psychologischer Bereich: Psychologische und psychoedukative Maßnahmen sind fester Bestandteil einer multidisziplinären Rehabilitation. Zu Beginn einer nephrologischen Rehabilitationsmaßnahme wird ein validiertes psychologisches/psychiatrisches Screening empfohlen. Bei schweren oder zeitlich andauernden Depressionen sollte eine adäquate Diagnostik und Therapie eingeleitet werden.
- Beruflicher/sozialer Bereich: in der nephrologischen Rehabilitation sollte eine bedarfsgerechte, individuelle soziale Beratung und Unterstützung des Patienten bei der beruflichen und sozialen Wiedereingliederung erfolgen. Dabei sollte die enge Kooperation mit den nachbehandelnden Ärzten, Betriebsärzten sowie ambulanten sozialen Einrichtungen (ältere Patienten) und Kostenträgern empfohlen werden.

Auch Angehörige betroffener Patienten sollen wenn es vom Patienten gewünscht wird, in die Beratungen und Schulungen einbezogen werden, wobei deren spezielle Problematik berücksichtigt werden soll (Partnerprobleme, sexuelle Probleme, Lebensbewältigung).

H 5.2 Indikationen

Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation soll empfohlen werden:

- nach akutem oder chronischem Nierenversagen mit Dialysepflicht;
- bei noch nicht dialysepflichtigen Patienten mit Nephropathie zum Erhalt der Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben;
- nach Transplantationen;
- in ausgewählten Fällen:
  - bei ausgeprägtem Risikoprofil,
  - bei besonderem Schulungsbedarf,
  - bei ausgeprägten Wundheilungstörungen,
  - nach größeren chirurgischen Eingriffen (z. B. Amputation),
  - nach schweren Komplikationen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall,
  - bei Adhärenzproblemen,
  - bei die Therapie erschwerenden Komorbiditäten,
  - bei erkrankungsbedingten Beeinträchtigungen der Aktivitäten und der Teilhabe,
  - bei gravierender Gefährdung oder bereits eingetretender Minderung der Erwerbsfähigkeit.

H 5.3 Rehabilitation im Vordialysestadium

H 5.3.1 Ziele

Ziel der medizinischen Rehabilitation im Vordialysestadium bei Diabetes und Nierenerkrankung ist es – neben physischer und psychischer Stabilisierung des Patienten – den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen. Dies erfolgt u. a. durch:

- fachärztliche nephrologische und diabetologische Betreuung mit entsprechend ausgebildeten Therapeutinnen und Therapeuten sowie Sicherung der nephrologischen und diabetologischen Diagnosen;
- standardisierte Schulungen (Diabetes, Hypertonie);
- Optimierung der konservativen Therapie;
- Identifizierung von Nephrotoxinen;
- Vorbeugung und Behandlung von Folgeerkrankungen durch Beeinflussung der relevanten Risikofaktoren;
- psychologische Interventionen;
- sozialpädagogische Beratung;
- physikalische Therapie mit Krankengymnastik;
- Sport- und Bewegungstherapie;
- Ergotherapie;
- Ernährungsberatung und -schulung mit praktischen Übungen usw.

H 5.3.2 Inhalte der Rehabilitation und Anforderungen an die Rehabilitationseinrichtung im Vordialysestadium

H 5.3.2.1 Sport- und Bewegungstherapie

Die körperliche Leistungsfähigkeit und die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung nehmen mit dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung linear ab. Die Umstellung des Lebensstils im Hinblick auf ein regelmäßiges körperliches Training, zum Beispiel durch regelmäßiges Ergometertraining, führt zu einem besseren Erhalt der noch vorhandenen körperlichen Leistungsfähigkeit. Dies findet besondere Beachtung bei drohender Dialysepflichtigkeit, bei der sonst die Belastbarkeit auf unter 50 % der Gleichaltrigen herabgesetzt sein würde. Die Leistungsfähigkeit von Nierenkranken lässt sich durch Rehabilitationsmaßnahmen verbessern [336].

H 5.3.2.2 Ernährungsschulung/Diätetik bei Nierenkranken

Die Ernährungsschulung und die diätetische Beratung sind wichtige Bestandteile der Rehabilitation bei Menschen mit Diabetes und Nierenerkrankungen. Dies gilt u. a. besonders für den Einfluss einer adäquaten Ernährung auf das Fortschreiten von chronischen Nierenerkrankungen bzw. die Rezidivhäufigkeit bei Nierensteinleiden. Es ist z. B. wichtig zu vermitteln, dass eine angemessene Blutglukoseeinstellung, das Vermeiden von Eiweißexzessen und eine der Nierenerkrankung individuell angemessene Ernährungsumstellung Einfluss auf das Fortschreiten einer chronischen Nierenerkrankung bei Menschen mit Diabetes haben kann.

H 5.3.2.3 Gesundheitsbildung, -schulung und psychosoziale Betreuung

Im Rahmen der Gesundheitsbildung wird der Patient über seine Erkrankungen und deren Risikofaktoren informiert; einschließlich der erforderlichen Therapiemaßnahmen. Es werden Zusammenhänge mit psychosozialen Stressfaktoren vermittelt und durch eine auf Verhaltensänderung abgestimmte Gruppenarbeit eine Lebensstiländerung angestrebt. Der Langzeiteffekt eines Nierenschulungsprogramms auf renale Risikofaktoren, Wissen und Adhärenz der Patienten konnte gezeigt werden [335; 338].
Dabei wird es nicht selten so sein, dass die so genannte „Akzeptanz der Krankheit“ das zentrale Problem ist. Diese verlangt mehr als nur Wissensvermittlung, ist aber wesentliche Voraussetzung für eine akzeptable Durchführung der Dialyse oder der notwendigen komplexen immunsuppressiven und Begleittherapie bei Transplantationen.
Darüber hinaus und ggf. auch als Erklärung für fehlende Akzeptanz der Krankheit ist die erhebliche Belastung durch eine chronische Nierenerkrankung für Patient und Angehörige anzusehen, die einer psychotherapeutischen Mitbetreuung bedarf. Die psychische Befindlichkeit von Nierenkranken lässt sich durch Rehabilitationsmaßnahmen verbessern [334].

H 5.3.2.4 Berufliche Wiedereingliederung

Die genaue Analyse des Arbeitsplatzes ist besonders bei Verdacht auf berufliche Umweltfaktoren unerlässlich. Die eventuelle Notwendigkeit einer beruflichen Umorientierung im Hinblick auf die zu erwartende Dialysepflichtigkeit sollte in Absprache mit Patient und Betriebsarzt frühzeitig erfolgen. Eine frühzeitige Sozial- und Berufsberatung im Hinblick auf eine geeignete Ausbildung ist besonders bei Jugendlichen erforderlich. Arbeiten in Kälte, Feuchtigkeit, bei starken Temperaturgegensätzen und in Gegenwart von Nephrotoxinen sind bei allen Graden der Niereninsuffizienz sehr problematisch. Eine Arbeitserprobung im Rahmen der Rehabilitation z. B. bei Langzeitarbeitslosigkeit ist möglich.

H 5.4 Rehabilitation im Dialysestadium

H 5.4.1 Ziele

Die Ziele sind ähnlich zu denen unter H 5.3.1 genannten, bedürfen aber teilweise anderer Umsetzungen und anderer Umsetzungsvoraussetzungen.

H 5.4.2 Anforderungen an die Rehabilitationseinrichtung und Inhalte der Rehabilitation

Es muss die Möglichkeit der Durchführung der Dialyse (Hämodialyse und Peritonealdialyse) in der Klinik gegeben sein.
Die Wissensvermittlung zum Dialyseverfahren sowie Vertiefung eines Verständnisses dafür verlangen ein über die H 5.3.2 genannten Inhalte hinausgehendes Programm. Physiotherapie, Diätschulung sowie berufliche Rehabilitation sind der Problemstellung anzupassen, sie haben aber grundsätzlich die gleichen Inhalte wie unter H 5.3.2 genannt.

Hingegen verlangen der irreversible Verlust der Nierenfunktion und die Abhängigkeit von regelmäßig durchzuführenden extrakorporalen Blutreinigungsverfahren bei vielen nierenkranken Patienten eine erhebliche psychotherapeutische Begleitung, da es durch die Dialyse zu einem erheblichen psychischen Trauma für viele Patienten gekommen ist. Die psychische Befindlichkeit von Dialysepatienten lässt sich durch Rehabilitationsmaßnahmen nachweislich verbessern [334].

H 5.5 Rehabilitation nach Nierentransplantation

Die medizinische Rehabilitation nach Nierentransplantation ist vor allem abhängig von der Transplantatfunktion.
In der Regel fühlen sich die Patienten nach Nierentransplantation deutlich leistungsfähiger und gesünder. Die körperliche Leistungsfähigkeit lässt sich auch nach Nierentransplantation durch geeignete Trainingsprogramme deutlich steigern [334].
Spezielle Schulungsprogramme (wie z. B. ein Nieren- oder Hypertonieschulungsprogramm) sollen den späteren Umgang mit dem Transplantat vereinfachen und die Transplantatüberlebenszeit verlängern.
Es gibt aber auch die Situation, dass entweder auf psychosomatischer Basis oder durch die notwendige Begleitmedikation erhebliche Einschränkungen körperlicher und seelischer Leistungsfähigkeiten nach Transplantation vorliegen. Reduzierter Allgemein- und/oder Ernährungszustand sowie behandlungsbedürftige Begleit- und Folgeerkrankungen vor allem im Herz-Kreislaufsystem und am Bewegungsapparat, auf psychischer Seite therapiebedürftige seelische Reaktionen z. B. durch die Organspende (bei Lebend- und Leichenspende) und im sozialmedizinischen Bereich Wiedererlangung der Erwerbsfähigkeit stellen daher eine gesonderte Indikation zur Rehabilitation dar.

H 5.5.1 Ziele

Ziele der Rehabilitation bei nierentransplantierten Patienten sind die Wiedererlangung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Gesundheitstraining bezüglich der für das Transplantat bestehenden Risikofaktoren, psychologische Betreuung besonders im Hinblick auf seelische Reaktionen auf die Transplantation bzw. auf die Begleitmedikation. Im Gesundheitsbildungsbereich werden die Förderung des Selbstmanagements und der Adhärenz als Ziele definiert.

H 5.5.2 Anforderungen an die Rehabilitationseinrichtung und Inhalte der Rehabilitation

H 5.5.2.1 Rehabilitation psychischer Einschränkungen nach Transplantation

Nach Nieren-/Pankreastransplantation kommt es zu einem Anstieg der kognitiven und körperlichen Leistungsfähigkeit sowie von Gedächtnis- und Konzentrationsvermögen.
Glukokortikoidtherapie kann zu psychischen Veränderungen führen. In manchen Fällen wird die Tatsache einer Leichennierentransplantation nur schwer verarbeitet. Adhärenzprobleme können zusätzlich Gegenstand einer psychologischen Einzelberatung sein. Die stationäre Rehabilitation nach Transplantation dient auch der psychischen Stabilisierung vor Wiederaufnahme einer Erwerbstätigkeit.

H 5.5.2.2 Berufliche Wiedereingliederung

Die berufliche Leistungsfähigkeit kann bei stabiler Transplantatfunktion frühestens nach drei bis sechs Monaten beurteilt werden. Sie hängt im Wesentlichen von der vorausgehenden (Multi-) Morbidität und Begleiterkrankungen nach Transplantation sowie von der ursprünglichen Tätigkeit ab.

Die weitere berufliche Rehabilitation wird im Rahmen der regelmäßigen Rehabilitationsberatung thematisiert.
Eine Wiedereingliederung ins Erwerbsleben kommt bei stabiler Transplantatfunktion in Betracht, gelingt jedoch leider selten.

H 5.6 Verfügbarkeit von spezialisierten stationären und ambulanten Rehabilitationseinrichtungen

Es gibt in Deutschland zurzeit noch zu wenige Rehabilitationseinrichtungen, die auf die Behandlung von Menschen mit Diabetes und Nierenerkrankungen spezialisiert sind und eine nephrologische, diabetologische und transplantationsmedizinische Kompetenz sowie eine ausreichende psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeit gleichzeitig vorhalten. Hier besteht sowohl im Bereich der ambulanten als auch der stationären Rehabilitation sowie im Rahmen neuer integrierter Modelle weiterer Bedarf.

Siehe Algorithmus 5 in Anhang 7.

H 6 Versorgungsmanagement und Schnittstellen

Eine optimierte Versorgung bedarf der fachgerechten Diagnostik, regelmäßiger Kontrolluntersuchungen, einer multidisziplinären Betreuung und der Vernetzung aller, die an der Behandlung der diabetischen Nephropathie beteiligt sind.

Obgleich eine flächendenkende nephrologische Versorgung mit Dialysezentren in Deutschland besteht, ist die stadiengerechte Betreuung von Menschen mit Diabetes und Nierenkrankheiten nicht ausreichend gesichert. Ausdruck davon ist die späte Zuweisung von Menschen mit Diabetes in die nephrologische bzw. interdisziplinäre Betreuung. Späte Zuweisung geht mit einer hohen Mortalität im Dialyseverfahren, häufiger Hospitalisierung und hohen Folgekosten einher [342; 343]. Die Ursachen für die späte Zuweisung zum Nephrologen sind häufig fehlende Kenntnisse bzgl. der Prognose und Dynamik von Nierenkrankheiten, Vorurteile zwischen den Fachgruppen und ökonomische Faktoren [344-346]. Im Bereich der stationären Versorgung besteht häufig eine Diskrepanz zwischen der Prävalenz von Nierenkranken und professionellen Betreuung dieser Patientengruppe in nephrologischen Schwerpunktkliniken oder kooperierenden nephrologischen Einrichtungen. Eine regionale Netzwerkbildung mit sektorübergreifendem Bezug sollte für die Versorgung von Menschen mit Diabetes und schwerwiegenden Folgeerkrankungen etabliert werden [347].

Vor diesem Hintergrund werden in dieser NVL spezifische Überweisungskriterien für Patienten mit einer diabetischen Nephropathie vorgeschlagen. Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens.

H 6.1 Bereich der Grundversorgung (Langzeitbetreuung)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-1 Bei Patienten mit Diabetes und Nephropathie sowie einer eGFR > 60 ml/min/1,73 m^2 KO sollten die Langzeitbetreuung, die Dokumentation und die Koordination notwendiger diagnostischer, therapeutischer und rehabilitativer Maßnahmen grundsätzlich innerhalb des hausärztlichen Bereiches bzw. durch einen Arzt mit der Zusatzbezeichnung Diabetologie (vergeben durch die DDG bzw. eine Landesärztekammer) oder eine diabetologisch besonders qualifizierte Einrichtung erfolgen.	⇑

Bei der Langzeitbetreuung sollten u. a. die Risikofaktoren für die Entwicklung einer Nierenerkrankung regelmäßig erfasst und die entsprechenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen eingeleitet werden. Patienten bzw. deren Betreuungspersonen sollten motiviert werden, an Diabetes- und Hochdruckschulungen teilzunehmen.

Die regelmäßige Bestimmung der Urin-Albuminexkretionsrate (Albumin-Kreatinin-Quotient) und die Abschätzung der Kreatininclearance sollten auch im Rahmen der Grundversorgung erfolgen. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hat sich hingegen nur für eine individuell zu prüfende Albuminurie-Bestimmung für bestimmte Risikogruppen von Patienten entschieden (siehe **H 2.2.5 Die Kontroverse bezüglich des Screenings zu Albuminurie).**

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und Nephropathie Stadium 1 (siehe Kapitel H 1 „Definition und Epidemiologie“) erfolgt die Langzeitbetreuung, Dokumentation und Koordination notwendiger diagnostischer, therapeutischer und rehabilitativer Maßnahmen grundsätzlich innerhalb des hausärztlichen Bereichs bzw. durch diabetologisch besonders qualifizierte Ärzte oder Einrichtungen. Kommt es zu einer Progression der Erkrankung oder liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine höhergradige Nephropathie vor, so ist eine gemeinsame Betreuung durch Hausarzt, Diabetologen und Nephrologen notwendig (siehe Algorithmus 4).

H 6.2 Mitbetreuung durch den Diabetologen bzw. eine qualifizierte Einrichtung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6-2 Kommt es zu einer Progression der Erkrankung oder liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine höhergradige Nierenfunktionseinschränkung vor, soll eine gemeinsame Betreuung durch Hausarzt, Diabetologen und Nephrologen angestrebt werden.	⇑⇑

Bei Kindern und Jugendlichen erfolgt die Koordination unter 16 Jahren grundsätzlich, und danach fakultativ durch einen diabetologisch besonders qualifizierten Pädiater oder eine diabetologisch besonders qualifizierte pädiatrische Einrichtung.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6-3 Eine Kooperation mit dem Diabetologen bzw. einer qualifizierten Einrichtung sollte bei folgenden neu aufgetretenen Komplikationen erfolgen: • diabetische Nephropathie, Retinopathie oder Neuropathie/Fußkomplikationen; • Nichterreichen der vereinbarten HbA1c- und Blutdruckwerte trotz Therapietreue.	⇑

H 6.3 Mitbetreuung durch den Nephrologen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6-4 Eine Kooperation mit dem Nephrologen sollte bei folgenden Konstellationen erfolgen: • zur weiteren Abklärung einer Nierenerkrankung bei Verdacht auf eine nicht-diabetische Nephropathie (siehe Kapitel H 3 „Anamnese und allgemeine Diagnostik“) soweit diese klinisch relevant ist; • bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz ab Stadium 3 (eGFR < 60 ml/min/ 1,73 m^2 KO) sowie bei Patienten über 65 Jahre und einer eGFR < 45 ml/min/ 1,73 m^2 KO zur Diagnostik der zugrundeliegenden Nierenerkrankung, zur Abschätzung der Möglichkeit einer Prognoseverbesserung, zur Verzögerung der Progression der Nierenfunktionsverschlechterung und zur Therapie renaler Begleitkomplikationen; • bei nicht ausreichender Blutdruckkontrolle zur weiteren Diagnostik und Therapie.	⇑
6-5 Eine Kooperation mit dem Nephrologen soll bei folgenden Konstellationen erfolgen: • bei einer rasch progredienten Nierenfunktionsverschlechterung; • ab Stadium 4 (eGFR < 30 ml/min/ 1,73 m^2 KO) zusätzlich zu den unter Empfehlung 6-4 bei Stadium 3 genannten Aspekten zur Vorbereitung einer Nierenersatztherapie.	⇑⇑

H 6.4 Einweisung zur stationären Behandlung

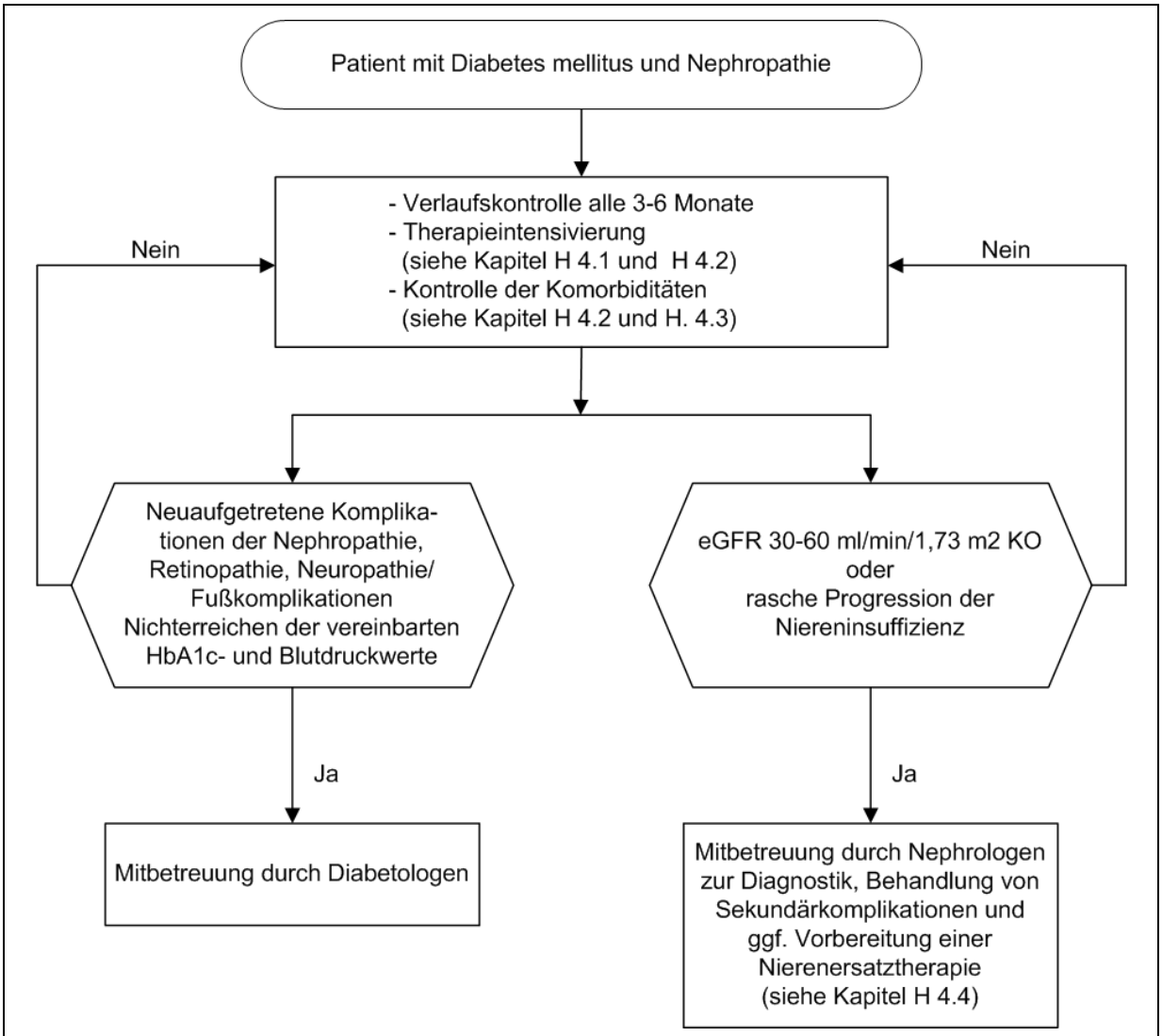
Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6-6 Eine Einweisung zur stationären Behandlung sollte insbesondere bei folgenden Indikationen erwogen werden: • bei manifesten oder drohenden schwerwiegenden Komplikationen der Niereninsuffizienz; • bei hypertensiver Entgleisung und maligner Hypertonie; • zur Abklärung einer nicht diabetischen Nierenerkrankung mit invasiven Maßnahmen; • bei schwerwiegenden kardiovaskulären, infektiösen, immunologischen oder sonstigen Komplikationen und Erkrankungen mit drohendem Nierenversagen oder drohender Lebensgefahr; • zur Anlage eines Dialysezuganges; • bei Komplikationen der Nierenersatztherapie; • bei Dialysepatienten und nach Nierentransplantation/Nieren-/Pankreastransplantation wenn schwerwiegende Erkrankungen auftreten; • bei Entscheidung über Dialyseabbruch oder Therapieverzicht sowie ggf. zur Einleitung von Palliativmaßnahmen.	⇑

H 6.5 Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme

Rehabilitationsmaßnahmen sollten insbesondere erwogen werden:

- um die Wiedererlangung der Erwerbsfähigkeit und/oder Teilhabe in allen Lebensbereichen zu fördern sowie Motivation und Schulung zum Selbstmanagement zu verbessern.

Um die Versorgung der Patienten mit Diabetes mellitus zu optimieren und die Koordinierung der verschiedenen Versorgungssektoren zu verbessern, werden in Deutschland seit 2002 Strukturierte Behandlungsprogramme im Rahmen des § 137f SGB V angeboten [348]. Die Diagnose und Behandlung der diabetischen Nephropathie werden als eine Folgeerkrankung des Diabetes mellitus innerhalb dieser Programme berücksichtigt [349; 350].
Die Teilnahme von Patienten an Strukturierten Behandlungsprogrammen ist freiwillig.



Algorithmus 4: Schnittstellendefinition

H 7 Qualitätsmanagement, Qualitätsindikatoren und Leitlinien-Implementierung

H 7.1 Qualitätsmanagement

Unter Qualitätsmanagement versteht man aufeinander abgestimmte Tätigkeiten zum Leiten und Lenken einer Organisation, die darauf abzielen, die Qualität der angebotenen Dienstleistung zu verbessern. Konkret handelt es sich dabei um alle Maßnahmen und Tätigkeiten, durch welche Qualitätspolitik, -ziele und Verantwortungen in einem Betrieb, z. B. einer Arztpraxis, festgelegt sowie durch Mittel wie Qualitätsplanung, Qualitätslenkung, Qualitätssicherung und Qualitätsverbesserung verwirklicht werden [351].

Der Gesetzgeber misst der Qualitätssicherung im Gesundheitswesen eine hohe Bedeutung bei und hat deshalb umfangreiche Regelungen erlassen, welche die ambulante und stationäre Versorgung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nach dem Sozialgesetzbuch V (§§ 135ff. SGB V) [352] und auch die rehabilitativen Maßnahmen nach Sozialgesetzbuch IX (§ 20 SGB IX) [353] betreffen.

Die Leistungserbringer sowohl im ambulanten als auch im stationären Sektor sind durch den Gesetzgeber dazu verpflichtet, die Qualität der von ihnen erbrachten Leistungen zu sichern und weiterzuentwickeln, sich an einrichtungsübergreifende Maßnahmen der Qualitätssicherung zu beteiligen und einrichtungsinterne Qualitätsmaßnahmen einzuführen und weiterzuentwickeln (§ 135a SGB V).

Informationen zu Maßnahmen und Ergebnissen der internen und externen Qualitätssicherung werden von verschiedenen Institutionen angeboten:

- Bundesärztekammer [354];
- Ärztekammern [355];
- Kassenärztliche Bundesvereinigung [356];
- Kassenärztliche Vereinigungen [357];
- Deutsche Rentenversicherung [358];
- Gemeinsamer Bundesausschuss [359];
- Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung [360];
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin [361].

Spezifische Regelungen sichern die **Versorgung von Patienten mit Niereninsuffizienz**. Diese sind:

- Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss zur Sicherung der Qualität von Dialyse-Behandlungen (http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/45/).
- Bundesmantelvertragliche Regelungen Versorgung chronisch niereninsuffizienter Patienten (Anlage 9.1 BMV-Ä/EVK) (http://www.kbv.de/qs/Niereninsuffizienz.html).
- Qualitätssicherungs-Vereinbarung zu den Blutreinigungsverfahren gemäß § 135 Abs. 2 SGB V (http://www.kbv.de/themen/Blutreinigungsverfahren.html).
- Vereinbarung gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 3 SGB V Mindestmengenvereinbarung. Dabei wird u. a. die jährliche Mindestanzahl an Nierentransplantationen pro Krankenhaus festgelegt. (http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/5/).

Die Ergebnisse der externen Qualitätssicherung für alle nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäuser u. a. aus den Bereichen Nierentransplantation, Pankreas- und Pankreas-/Nierentransplantation sind im Qualitätsreport der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung zu finden (http://www.bqs-qualitaetsreport.de/).

Mit dem Ziel den Behandlungsablauf und die Qualität der Versorgung von Patienten mit chronischen Erkrankungen (u. a. mit Diabetes mellitus) zu verbessern, sind im Rahmen des § 137f SGB V **Strukturierte Behandlungsprogramme** (Disease Management Programme – DMP) entwickelt worden. Diagnose und Behandlung der diabetischen Nephropathie als eine Folgeerkrankung des Diabetes mellitus werden innerhalb dieser Programme berücksichtigt.

Die Maßnahmen zur Dokumentation und Qualitätssicherung im Rahmen der strukturierten Krankenversorgung nach SGB V sind in Verordnungen des BMG festgeschrieben. Die DMP werden

vom Bundesversicherungsamt zugelassen, dem auch die Qualitätskontrolle der Verfahren obliegt (http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_100/nn_1046648/DE/DMP/dmp__node.html?__nnn=true).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) empfiehlt dem BMG Anforderungen an die Ausgestaltung solcher Programme (auch für Diabetes mellitus [349; 350]). Die Kassenärztlichen Vereinigungen stellen darüber hinaus auf ihren Webseiten Materialien und Informationen zu DMP zur Verfügung. Für weiterführende Informationen zu Disease Management Programmen (DMP) bzw. strukturierten Behandlungsprogrammen der Kassenärztlichen Vereinigungen der einzelnen Bundesländer wird auf die Internet-Seiten der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) verwiesen: http://www.kbv.de/6041.html

H 7.1.1 Leitlinien und Qualitätsmanagement

Die Anwendung evidenzbasierter Leitlinien stellt eine wichtige Möglichkeit dar, Verbesserungspotentiale in der aktuellen Behandlung durch entsprechende Maßnahmen zu realisieren. Qualitätsmanagement hat insbesondere bei der Behandlung chronischer Krankheiten, die Funktion, die an der Behandlung beteiligten Personen – einschließlich der Patienten – immer wieder einen Abgleich zwischen dem „Soll“ einer Versorgung und dem „Ist-Zustand“ vornehmen zu lassen [362].

Seit Jahren wird in der einschlägigen Literatur auf die enge Beziehung zwischen Leitlinien und Qualitätsmanagement (QM) hingewiesen [8; 363; 364]:

- Leitlinien sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements.
- Die Integration von Leitlinien in QM-Programme ist eine der effektivsten Leitlinien-Implementierungsmaßnahmen.
- Leitlinien dienen als Grundlage für die Arbeit in Qualitätszirkeln [365-367].
- Leitlinien bilden die Referenz für Qualitätsziele, Qualitätsmerkmale und Qualitätsindikatoren [368].
- Leitlinien sind Grundlage für Prozess- und Ablaufbeschreibungen sowie als Durchführungsanleitungen, z. B. in Form klinischer Behandlungspfade [369; 370] und regionaler Leitlinien für die ambulante hausärztliche Versorgung [365; 367; 371].

H 7.2 Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Maße, deren Ausprägung eine Unterscheidung zwischen guter und schlechter Qualität von Strukturen, Prozessen und/oder Ergebnissen der Versorgung ermöglichen sollte. Sie sind Hilfsgrößen, die die Qualität einer Einheit durch Zahlen bzw. Zahlenverhältnisse indirekt abbilden [351]. Die Formulierung spezifischer Qualitätsindikatoren ist ein zentrales Element des Qualitätsmanagements, da diese Messgrößen zur Steuerung und Korrektur der Prozesse herangezogen werden können.

Ein wesentliches Ziel ist, neben der Sicherung einer über die Versorgungsebenen gleich hohen Versorgungsqualität eine kontinuierliche Verbesserung der Versorgungs- und Kooperationsprozesse.

In die **Strukturqualität** fließen die Rahmenbedingungen der Aus-, Fort- und Weiterbildung aller beteiligten Berufsgruppen sowie die Genauigkeit und Vollständigkeit der Dokumentation von Patientendaten ein. Auf dieser Ebene sollen neben den relevanten Patienten- und Erkrankungsmerkmalen wie soziodemographische Patientendaten, Anamnese, Diagnose und Schwere der Störung dokumentiert werden.

Zur **Prozessqualität** gehört der große Komplex der Handlungen und Interaktionen, die zwischen Leistungserbringern und Patienten in den Bereichen Diagnostik und Therapie stattfinden (z. B. Gesprächsführung, klinische und Laboruntersuchungen sowie Verordnungen). Die Prüfung der konkreten Durchführung leitlinien-orientierter diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen gehört zur Prozessebene ebenso wie begründete Abweichungen infolge von besonderen Vorkommnissen.

Die **Ergebnisqualität** beschreibt den gegenwärtigen Gesundheitszustand eines Patienten, der durch diagnostische und therapeutische Maßnahmen usw. erreicht wurde. Durch sie werden Merkmale wie z. B. Zufriedenheit mit der Behandlung, Symptomreduktion und Funktionsfähigkeit sowie die Verminderung von Risikoverhalten des Patienten erfasst. Auf der Ergebnisebene sollen alle relevanten Behandlungsergebnisse dokumentiert werden.

Da die Versorgungsqualität durch eine Vielzahl von Akteuren, Prozessen und Einflussgrößen bestimmt wird, bedarf es mehrerer und verschiedener Indikatoren zur Abbildung der Komplexität, die

möglichst alle Bereiche abbilden. Qualitätsindikatoren müssen klinisch relevant, evidenzbasiert, diagnose- und therapiespezifisch und mit minimalem Aufwand zu erheben sein [372]. Darüber hinaus sollen sie die Perspektive der behandelnden Einrichtung und des Patienten berücksichtigen sowie sich auf verschiedene Dimensionen der Behandlung und auf veränderbare Versorgungsaspekte beziehen.

Nationale VersorgungsLeitlinien benennen methodisch geprüfte Qualitätsindikatoren zu wesentlichen präventiven, diagnostischen, therapeutischen und rehabilitativen bzw. Nahtstellen betreffenden Maßnahmen. Die Methodik zur Identifizierung, Auswahl und Bewertung von Qualitätsindikatoren wird ausführlich im Methodenreport und im Manual Qualitätsindikatoren dargelegt [1; 373]. Die in der Einführung dargelegten Ziele und die in der NVL ausgesprochenen Empfehlungen mit starken Empfehlungsgraden sind Basis für die Formulierung der Qualitätsindikatoren. Darüber hinaus werden international und national etablierte Qualitätsindikatoren berücksichtigt. Die Bewertung der Indikatoren erfolgt anhand von fünf Kriterien. Darüber hinaus werden Implementationsbarrieren, Risikoadjustierung und Datenverfügbarkeit berücksichtigt. Die Auswahl erfolgt im Rahmen eines formalen Konsensusprozesses (Nominaler Gruppenprozess). Die auf diese Weise entwickelten Indikatoren sind als Empfehlungen für Akteure des Gesundheitswesens einschließlich der Versorgungsforschung zu verstehen. Darüber hinaus können die Indikatoren zur Steuerung der Qualität im Rahmen des internen, externen und nahtstellenübergreifenden Qualitätsmanagements herangezogen werden.

Vor einer flächendeckenden Implementierung müssen die Indikatoren validiert werden, d. h. durch einen Praxistest in Bezug auf Kriterien der Relevanz und Praktikabilität geprüft werden. Erst danach ist eine Ausweisung von Referenzbereichen möglich.

Die Formulierung von Qualitätsindikatoren stellt einen fortlaufenden, den jeweiligen Gegebenheiten anzupassenden Prozess dar. Bei der Anwendung der Qualitätsindikatoren muss beachtet werden, dass jede Fragestellung in Abhängigkeit von verschiedenen Settings einen unterschiedlichen Dokumentationsaufwand erfordert.

Für die NVL Diabetes mellitus wird ein Gesamtindikatorenset erarbeitet. Hier werden nur die auf diabetische Nephropathie bezogenen Qualitätsindikatoren dargestellt:

Tabelle 13: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator (den Kapitel der Leitlinien zugeordnet)	Nummer der entsprechenden Empfehlung
H 2 Risikofaktoren und Screening auf Albuminurie	
H 2.1 Risikofaktoren für Nierenerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus	
Z: Anzahl der Patienten, bei denen Risikofaktoren für eine Nierenerkrankung erfasst sind. **N:** Alle Menschen mit Diabetes.	**2-1**
H 2.2.4 Die Bestimmung des Serumkreatinins und Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) im Rahmen eines Screenings	
Z: Anzahl der Patienten, bei denen die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bestimmt wurde. **N:** Alle Patienten mit Diabetes und vorliegender Albuminurie.	**2-6**
H 3.5 Bildgebung bei Patienten mit Nierenerkrankung	
H 3.5.1.1 Maßnahmen zur Reduktion nephrotoxischer Auswirkungen von Kontrastmitteln	
Z: Anzahl der Patienten, bei denen der Serumkreatininspiegel innerhalb einer Woche vor sowie 24 bis 72 Stunden nach der Applikation jodhaltiger	**3-7**

Qualitätsindikator (den Kapitel der Leitlinien zugeordnet)	Nummer der entsprechenden Empfehlung
Kontrastmittel bestimmt wurde. **N:** Alle Patienten mit Diabetes und Applikation jodhaltiger Kontrastmittel.	
H 4.2 Spezifische therapeutische Maßnahmen – Pharmakotherapie der Hypertonie	
Z: Anzahl der Patienten, die mit ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten behandelt werden. **N:** Alle Patienten mit diabetischer Nephropathie und Hypertonie.	**4-13 und 4-14**
H 4.4 Nierenersatztherapie bei Diabetes mellitus	
H 4.4.3 Gefäßzugang für Hämodialyse	
Z: Anzahl der Patienten, bei denen im Rahmen der präoperativen Untersuchung vor Anlage der Dialysefistel der arterielle und venöse Gefäßstatus der oberen Extremitäten dokumentiert wurden. **N:** Alle Patienten mit Anlage einer Dialysefistel.	**4-37**
H 4.4.5 Nieren-/Pankreastransplantation bei Patienten mit Typ-1-Diabetes	
Z: Anzahl der in einem Transplantationszentrum vorgestellten Patienten. **N:** Alle Menschen mit Typ-1-Diabetes und fortgeschrittener Niereninsuffizienz (< 30 ml/min/1,73m²KO) ohne Dialyse.	**4-46**

Bei den vorgeschlagenen Indikatoren handelt es sich um **methodisch vorläufig bewertete Indikatoren**, für die jedoch im Hinblick auf die praktische Anwendung weitere Spezifikationen (konkrete Datenfelder) erforderlich sind.

H 7.3 Leitlinien-Implementierung

Da die alleinige Erstellung und Veröffentlichung einer Leitlinie für deren Anwendung im klinischen Alltag nicht hinreichend ist, müssen im Rahmen einer Leitlinien-Entwicklung auch Möglichkeiten und Empfehlungen zur erfolgreichen Implementierung der Leitlinie in den klinischen Alltag sowie zu ihrer Evaluation formuliert werden. Die Implementierung/Umsetzung meint den Transfer von Handlungsempfehlungen in konkretes Verhalten von Ärzten, Tätigen anderer Gesundheitsberufe, Patienten und Betroffenen [351].

Um diesen Transfer erfolgreich zu gestalten, müssen im Allgemeinen verschiedene, sich ergänzende Maßnahmen ergriffen werden, die zielgerichtet auf Problemfelder abgestimmt sind. Dabei handelt es sich um edukative, finanzielle, organisatorische und/oder regulatorische Strategien [374]. Leitlinien können als wichtige Instrumente des Qualitätsmanagements die Implementierung fördern (siehe Abschnitt H 7.2 „Qualitätsindikatoren“).

Das Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien setzt folgende Instrumente und Maßnahmen zur Verbreitung und Implementierung der NVL um:

- Veröffentlichung als „Leitlinien-Set“ (Kurzfassung + Langfassung + Kitteltaschenversion + Hinweise für Praxis-/Klinikpersonal + PatientenLeitlinie + Leitlinien-Report).
- Disseminierung durch Publikation seitens der beteiligten Fachgesellschaften. Verbreitung über Publikationsorgane und auf Kongressveranstaltungen.
- Integration des Leitlinien-Inhalts in Qualitatsmanagementprogramme. Diese Strategie hat sich als eine effektive Implementierungsmaßnahme erwiesen [375]. Derzeit wird an der Integration wesentlicher Bestandteile der NVL in das QEP®-Programm der Kassenärztlichen Vereinigungen (http://www.kbv.de/qep/11469.html) gearbeitet.

- Entwicklung von Qualitätsindikatoren auf Basis der Empfehlungen der NVL (siehe Abschnitt H 7.2 „Qualitätsindikatoren“). Erstellung von Behandlungspfaden auf Basis der Empfehlungen der NVL.
- Implementierung durch Patienteninformationen. Auf Basis der NVL werden PatientenLeitlinien erstellt, die den Betroffenen und/oder ihren Angehörigen eine Hilfestellung für die Entscheidungsfindung geben (siehe PatientenLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter). Die PatientenLeitlinien sind im Internet kostenfrei zugänglich und als Druckversion verfügbar.

H 7.3.1 Barrieren der Leitlinien-Implementierung

Im klinischen Alltag stehen der erfolgreichen Implementierung von verschiedenen Seiten ablehnende oder kritische Haltungen bezüglich Leitlinien entgegen. Interventionsstrategien, die mögliche Umsetzungsbarrieren (Behandler-, Patienten- und strukturelle Barrieren) berücksichtigen, sind daher am erfolgreichsten [376; 377]. Für eine erfolgreiche Implementierung dieser Leitlinie ist daher die Überwindung möglicher Barrieren bei der Umsetzung nötig. Hierzu zählen z. B. persönliche Einstellung und Verhalten der Anwender, mangelnde Motivation, die eigenen, gewohnten Abläufe zu evaluieren und ggf. zu verändern, organisatorische, strukturell bedingte sowie ökonomische Hindernisse, unklare juristische Implikationen von Leitlinien sowie widersprüchliche Positionen von berufsständischen Organisationen und Kostenträgern.

H 7.4 Kosten

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.

H 7.4.1 Direkte Kosten

Sowohl valide nichtvergleichende Kostenerhebungen (so genannte Krankheitskostenstudien) als auch vergleichende gesundheitsökonomische Evaluationen (Kosten-Nutzen-, Kosten-Effektivitäts-, Kosten-Nutzwert-Analysen) zum Diabetes sind in Deutschland wie international rar.

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes wurden die direkten Kosten für die Diagnose Diabetes auf der Grundlage der Gesundheitsausgabenrechnung für 2002 mit rund 5,12 Milliarden Euro geschätzt. Das entspricht 2,3 % aller krankheitsbezogenen Kosten [378].

Demgegenüber wurden im Rahmen der CODE-2-Studie (CODE-2: Costs of Diabetes in Europe – Type 2) retrospektiv direkte Kosten bei einer Stichprobe von etwa 800 Typ-2-Diabeteskranken in bundesweit 135 internistischen und allgemeinärztlichen Praxen erfasst. Dabei wurden alle Leistungen (nicht nur die diabetesbedingten) einbezogen, monetär bewertet und die gesamten direkten Kosten für ein Jahr (1998) geschätzt und hochgerechnet. Für Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Komplikationen musste im Durchschnitt mit 1.720 Euro lediglich das 1,3-fache der jährlichen durchschnittlichen Ausgaben für GKV-Versicherte aufgewendet werden, während die Ausgaben für Menschen mit Typ-2-Diabetes mit Komplikationen mit durchschnittlich 3.348 Euro bis 5.630 Euro das Zweieinhalb- bis mehr als das Vierfache der mittleren Ausgaben betrugen [378].

Weitere Daten liefert die KoDim-Studie (Kosten des Diabetes mellitus). Grundlage der Analyse waren die anonymisierten, für Abrechnungszwecke elektronisch gespeicherten Leistungsdaten der Diabetespatienten (n = 26.971) und einer gematchten Kontrollgruppe einer Versichertenstichprobe (n = 305.736) der AOK Hessen/KV Hessen im Jahr 2001. Die jährlichen Pro-Kopf-Kosten für Menschen mit Diabetes betrugen im Mittel 5.262 Euro, davon 4.457 Euro (85 %) für die Krankenversorgung und 805 Euro (15 %) für Leistungen der Pflegeversicherung. Die höchsten

Exzesskosten[††] zeigten Patienten mit Diabetes und schwerwiegenden Komplikationen, wie Dialyse/Transplantation, Amputation, zerebralem Insult, Gangrän/Ulkus und Glaskörperblutung [380; 381].

Tabelle 14: Jährliche direkte Pro-Kopf-Kosten von Diabetespatienten mit Nierenkomplikationen (2001) [380]

Nierenkomplikation gesamt	10.697 Euro
Dialyse/Transplantation	49.362 Euro
Niereninsuffizienz	8.505 Euro
Sonstige Nierenerkrankungen	6.467 Euro

H 7.4.2 Indirekte Kosten

Die aktuelle Krankheitskostenrechnung des Statistischen Bundesamtes für 2002 ordnet 0,7 % der verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre und 1,6 % der verlorenen Lebensjahre dem Diabetes zu. Die Folge- und Begleiterkrankungen des Diabetes sind auch hier nicht eingeschlossen [378].

In der KoDim-Studien wurden die jährliche indirekten Kosten pro Patient auf 5.019 Euro berechnet (Exzesskosten im Vergleich zur Kontrollgruppe 1.328 Euro/Patient/Jahr) [379; 382].

[††] Kosten für Erkrankungen, die mit dem Diabetes in Zusammenhang stehen, d. h. Kosten zur Versorgung der Grunderkrankung (Hyperglykämie) sowie der diabetischen Spätkomplikationen und der Begleiterkrankungen des Diabetes (diabetesabhängige Kosten) [379].

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Jährliche Übergangsraten zwischen den verschiedenen Stadien der Nierenbeteiligung bis hin zum Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Mod. n. [34] 47

Abbildung 2: Prognose von 1 Million Menschen mit Typ-2-Diabetes über 3 Jahre ohne Nephropathie bei Beobachtungsbeginn (Kumulative Darstellung in absoluten Zahlen). Von den 42955 Verstorbenen hätten bei jährlichen Kontrolluntersuchungen 40506 keine Nephropathiezeichen aufgewiesen, von den 2598 Niereninsuffizienten 2424 keine Mikroalbuminurie. (berechnet nach Adler et al. 2003 (UKPDS 64) [34] 48

Abbildung 3: Diagnostik Nierenarterienstenose 59

Abbildung 4: Allen-Test [239] 95

Algorithmusverzeichnis

Algorithmus 1: Screening und Diagnostik der Nephropathie bei Diabetes mellitus 23

Algorithmus 2: Indikationsstellung und antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus 31

Algorithmus 3: Schnittstellendefinition 40

Algorithmus 4: Schnittstellendefinition 119

Algorithmus 5: Algorithmus AHB[1,2] 134

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [1] 13

Tabelle 2: Erforderliche Untersuchungen mit häufigen/wichtigen Differentialdiagnosen bei Menschen mit Diabetes und Proteinurie und/oder einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² KO. 24

Tabelle 3: Differentialdiagnose der diabetischen Nephropathie (DNP) nach glomerulärer Filtrationsrate (GFR), Stadium der chronischen Niereninsuffizienz (CNI) und Ausmaß der Albuminurie. Mod. n. [9] 44

Tabelle 4: Stadien der Nierenerkrankung bei Diabetes mellitus (neue Klassifikation) und assoziierte Begleiterkrankungen. Mod. n. DDG-Praxis-Leitlinie, 2007 [39] 45

Tabelle 5: Definition der Mikroalbuminurie 51

Tabelle 6: Vorteile und Limitationen der Verfahren zur Diagnostik einer Nierenarterienstenose 60

Tabelle 7: Untersuchungen bei Patienten mit Nierenerkrankung bei Diabetes 62

Tabelle 8: Nephroprotektive Maßnahmen bei Patienten mit Niereninsuffizienz [39] 68

Tabelle 9: Verfahrensunterschiede bei Peritonealdialyse (PD) und Hämodialyse (HD) 92

Tabelle 10: Darstellung wesentlicher Parameter in der Nachsorge bei Nieren-/ Pankreastransplantation 102

Tabelle 11: Zielwerte zur langfristigen Erhaltung der Transplantatnierenfunktion 108

Tabelle 12: Klinik, Diagnostik und Therapie bei Abstoßungsreaktionen 109

Tabelle 13: Qualitätsindikatoren 122

Tabelle 14: Jährliche direkte Pro-Kopf-Kosten von Diabetespatienten mit Nierenkomplikationen (2001) [380] 125

Anhang

Anhang 1: ACE-Hemmer

Siehe Kapitel H 4.2

Kontraindikationen nach Roter Liste

- Angioödem oder andere Hypersensitivitätsreaktionen auf ACE-Hemmer in der Anamnese;
- beidseitige Nierenarterienstenose;
- einseitige Nierenarterienstenose bei Einzelniere, Cave Z. n. NTx;
- Serum-Kalium > 5,5 mmol/l;
- HOCM (hypertrophe obstructive Kardiomyopathie);
- hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose;
- Schwangerschaft;
- symptomatische Hypotension.

Einige wichtige Interaktionen

- Hyperkaliämie bei Kombination von ACE-Hemmern mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumsalzen, Ciclosporin (pd) und potenziell nephrotoxischen Substanzen wie nichtsteroidalen Antirheumatika, Cotrimoxazol u. a.
- ACE-Hemmer können die Lithiumkonzentration erhöhen.
- Nichtsteroidale Antirheumatika vermindern die Wirkung von ACE-Hemmern.

Nebenwirkungen

- **Kreatininanstieg**: Bei Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion mit Anstieg der Serumkreatininkonzentration kommen. Kurzfristige Kontrollen der Serumkreatininspiegel sind erforderlich, beginnend 1-2 Wochen nach Therapiebeginn.
- Angioödem;
- Reizhusten;
- Leukozytopenie;
- Hypotension insbesondere bei Vorbehandlung mit Diuretika.

Praktischer Rat

Monitoring:

- Kontrolle von Blutdruck, Kalium und Kreatinin;
- ggf. Rat eines Spezialisten einholen;
- Kontrolle der Selbstmedikation! Insbesondere mit NSAR.

Anhang 2: AT1-Rezeptor-Antagonisten

Kontraindikationen nach Roter Liste

- ACE-Hemmer induziertes Angioödem: Kein Wechsel auf AT1-Rezeptor-Antagonisten nach ACE-Hemmer induziertem Angioödem unter ambulanten Bedingungen, da Kreuzreaktivität nicht ausgeschlossen.
- Nierenarterienstenose beidseits oder Nierenarterienstenose bei Patienten mit Einzelniere. Cave: Zustand nach Nierentransplantation;
- Schwere Leberfunktionsstörung (Leberinsuffizienz) ;
- Akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris;
- Cave: in der Frühphase nach TIA oder Schlaganfall;
- AT1-Rezeptor-Antagonisten sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Einige wichtige Interaktionen

siehe ACE-Hemmer

Nebenwirkungen

- **Anstieg des Serumkaliumspiegels**: Während der Behandlung mit AT1-Rezeptorantagonisten kann der Serumkaliumspiegel ansteigen, insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Studienabbruch wegen Hyperkaliämie bei 1,1 % der Patienten in der RENAAL-Studie und bei 1,9 % der Patienten in der IDNT-Studie) und bei Patienten mit hyporeninämischem Hypoaldosteronismus. Dieser Effekt wird verstärkt, wenn neben den AT1-Rezeptor-Antagonisten andere Medikamente verabreicht werden, die ebenfalls die Serumkaliumkonzentration erhöhen oder die Nierenfunktion verschlechtern (B).
- Über die Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Systems erklärbare Nebenwirkungen wie Nierenfunktionseinschränkungen insbesondere bei Nierenarterienstenose und Hyperkaliämie möglich;
- Hypotension insbes. bei Vorbehandlung mit Diuretika.

Praktischer Rat

Monitoring:

- Kontrolle von Blutdruck, Kalium und Kreatinin;
- ggf. Rat eines Spezialisten einholen;
- Kontrolle der **Selbstmedikation**! Insbesondere mit NSAR.

Anhang 3: Kalziumantagonisten

Kontraindikationen nach Roter Liste

Dihydropyridine

- Zu beachten sind die Kontraindikationen von Dihydropyridinen in den ersten vier Wochen nach Myokardinfarkt und bei instabiler Angina pectoris;
- Schock;
- Hypotonie (systolisch < 90 mm Hg);
- Höhergradige Aortenstenose.

Phenylalkylamine (Verapamil)

- Herzinsuffizienz (NYHA III u. IV) ;
- Sinusknotensyndrom (Bradykardie-Tachykardie-Syndrom), sinuatrialer Block;
- AV-Block II. u. III. Grades;
- Vorhofflimmern/-flattern bei Präexzitationssyndrom (z. B. WPW-Syndrom) (Risiko einer Kammertachykardie!) ;
- Schock;
- Akuter Myokardinfarkt (mit Bradykardie, Hypotonie, Linksherzinsuffizienz);
- Patienten, die mit Beta-Rezeptoren-Blockern i.v. behandelt werden.

Einige wichtige Interaktionen

- Cimetidin, Ranitidin und Grapefruitsaft erhöhen die Wirkung von Dihydropyridinen.
- Phenobarbital und Rifampicin vermindern die Wirkung von Kalziumantagonisten.
- Diltiazem, Verapamil und Nicardipin erhöhen die Ciclosporin-Konzentration.
- Kombination von Betablockern mit Verapamil oder Diltiazem kann zu lebensbedrohlichen bradykarden Rhythmusstörungen führen.

Nebenwirkungen

Dihydropyridine:

Flush, Kopfschmerz, Tachykardie und Arrhythmie (sympathotone Gegenregulation), Angina pectoris (kontraindiziert bei instabiler Angina pectoris und Zustand nach akutem Myokardinfarkt < 4 Wochen) Gingivahyperplasie, Beinödeme

Phenylalkylamine/Benzothiazepine

bradykarde Rhythmusstörungen, Obstipation, Flush

Anhang 4: Betablocker

Kontraindikationen nach Roter Liste

- keine Initiierung bei Hypo/Hypervolämie;
- höhergradige AV-Blockierung ohne effektive Schrittmacherversorgung;
- Asthma bronchiale;
- symptomatische Bradykardie/Hypotonie sowie Sinusknotensyndrom.

Einige wichtige Interaktionen

- Cimetidin und Chinidin erhöhen die Wirkung von lipophilen Betablockern.
- Nichtsteroidale Antiphlogistika, Phenobarbital und Rifampicin vermindern die Wirkung von Betablockern.
- Betablocker verlängern (und maskieren) Antidiabetikabedingte Hypoglykämien.
- Betablocker vermindern die Wirkung von Antiasthmatika.
- Betablocker verzögern die kardiale Erregungsleitung bei Gabe herzwirksamer Substanzen (Asystolie bei Kombination mit Verapamil).
- Betablocker verstärken das Clonidin-Absetzsyndrom.

Nebenwirkungen

- Bradykardie;
- Verzögerung der AV-Überleitung;
- Bronchokonstriktion;
- Vasokonstriktion („kalte“ Extremitäten) ;
- Störungen von Libido und Potenz.

Praktischer Rat

Monitoring:

- Kontrolle von Blutdruck, Kalium und Kreatinin;
- ggf. Rat eines Spezialisten einholen;
- Kontrolle der **Selbstmedikation**! Insbesondere mit NSAR.

Anhang 5: Diuretika

Kontraindikationen nach Roter Liste

- schwere Leberfunktionsstörungen (Präkoma u. Coma hepaticum) ;
- schwere Hypokaliämie;
- Hyponatriämie;
- Hypovolämie;
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten) ;
- Niereninsuffizienz mit Anurie (wirkungslos, wenn kein Glomerulusfiltrat mehr produziert wird).

Einige wichtige Interaktionen

- Diuretika erhöhen die Toxizität von Lithium und Herzglykosiden.
- Die Wirkung von Diuretika kann durch Anionenaustauscher (Colestyramin), nichtsteroidale Antiphlogistika, Glukokostikoide vermindert werden.

Nebenwirkungen

- Hypokaliämie;
- Hyperglykämie;
- Hyperurikämie;
- Hyperlipidämie.

Anhang 6: Lipidsenker

Kontraindikationen

Statine:

- aktive Lebererkrankungen;
- Cholestase;
- persistierende Erhöhung der Serum-Transaminasen unklarer Genese;
- Myopathie;
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Verhütungsmethoden anwenden.

Fibrate

- primäre biliäre Zirrhose, Lebererkrankungen (Ausnahme: Fettleber) ;
- schwere Niereninsuffizienz (Serumkreatinin >6 mg/dl, Kreatininclearance < 15 ml/min). Bis zu einem Serumkreatinin von 6 mg/100 ml kann unter Dosisanpassung therapiert werden.
- bekannte photoallergische oder phototoxische Reaktion nach Einnahme von Fibraten;
- Gallenblasenerkrankungen mit oder ohne Cholelithiasis (da mögliche Leberbeteiligung nicht ausgeschlossen werden kann) (Bezafibrat u. Gemfibrozil).

Einige wichtige Interaktionen

Statine:

- Muskelbeschwerden mit und ohne CK-Erhöhungen, besonders in Kombination mit anderen Medikamenten (z. B. Fibrate, Nikotinsäurederivate, Mibefradil, Makrolid-Antibiotika, Azol-Antimykotika, Ciclosporin, bis zu Rhabdomyolyse und Nierenversagen;
- zu Unterschieden im Interaktionspotential der einzelnen Statine siehe Fachinformation.

Fibrate

- Wirkungsverstärkung der Antikoagulanzien vom Cumarintyp;
- Verstärkung der Muskelbeschwerden durch Kombination mit Statinen.

Nebenwirkungen

Statine

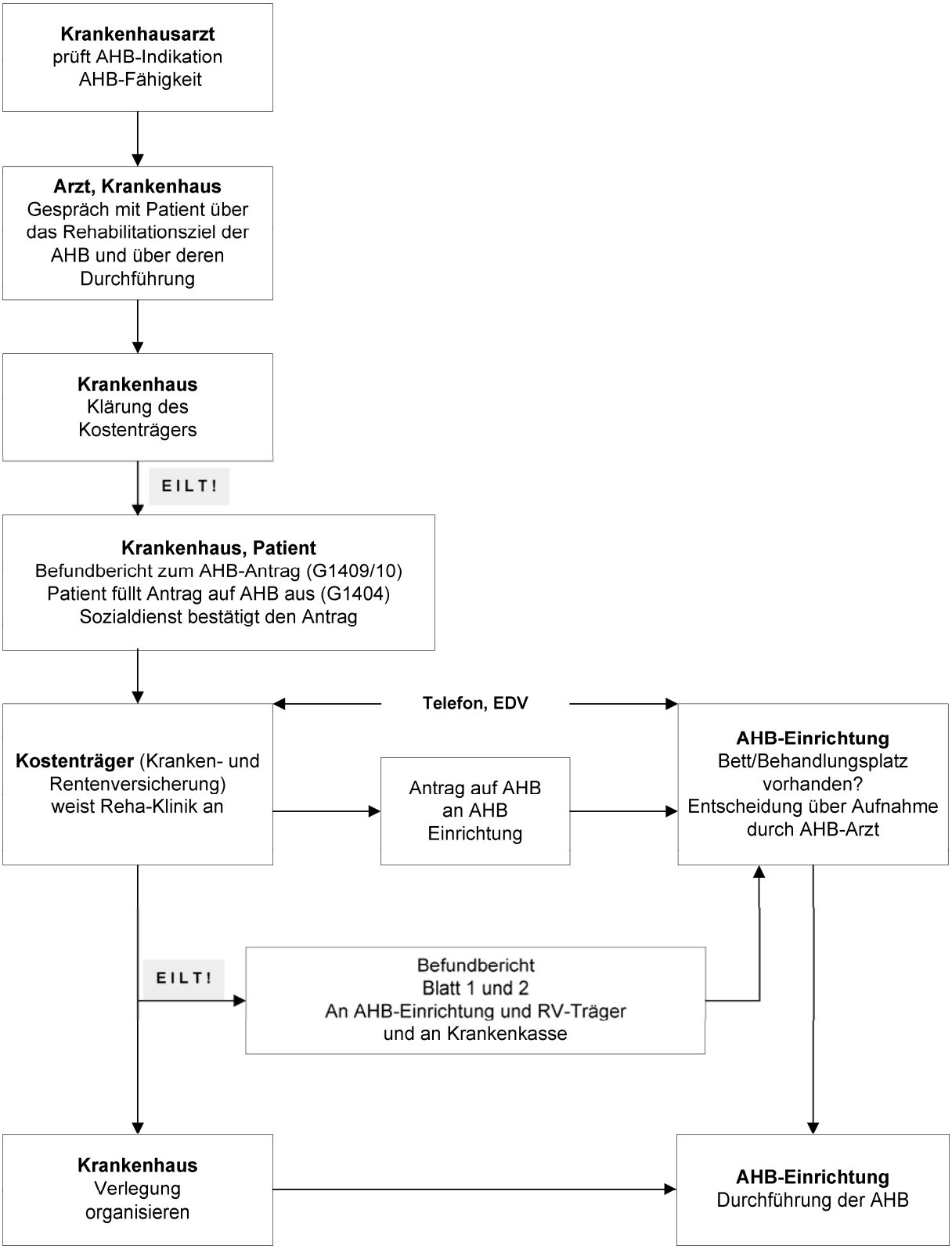
- unspezifische Oberbauchbeschwerden;
- Transaminasenerhöhungen.

Fibrate

- gastrointestinale Beschwerden;
- Transaminasenanstieg möglich;
- Muskelbeschwerden mit und ohne CK-Veränderungen;
- Erhöhung der Lithogenität der Galle mit eventueller Gallensteinbildung;
- Haarausfall.

Anhang 7: Algorithmus AHB[1,2]

siehe Kapitel H 5



Algorithmus 5: Algorithmus AHB[1,2]

[1] **AHB-Indikationen:**

Indikation	Voraussetzung	Kontraindikationen
Diabetes mellitus	Unzureichende Stoffwechselkontrolle; rezidivierende Hypoglykämien; makro*- oder mikro**-vaskuläre Folgekrankheiten; diabetisches Fußsyndrom.	
Primäre und sekundäre Krankheiten der Niere einschließlich Operation	Erhebliche Funktionseinschränkungen; bei Operation: nach Abschluss der postoperativen Behandlungsphase.	
Primäre und sekundäre Krankheiten der ableitenden Harnwege einschließlich Operation	Erhebliche Funktionseinschränkungen; bei Operation: nach Abschluss der postoperativen Behandlungsphase.	
Zustand nach Nierentransplantation	Nach Abschluss der postoperativen Behandlungsphase	Transplantatversagen (in Einzelfällen sind Entscheidungen zugunsten einer AHB möglich)

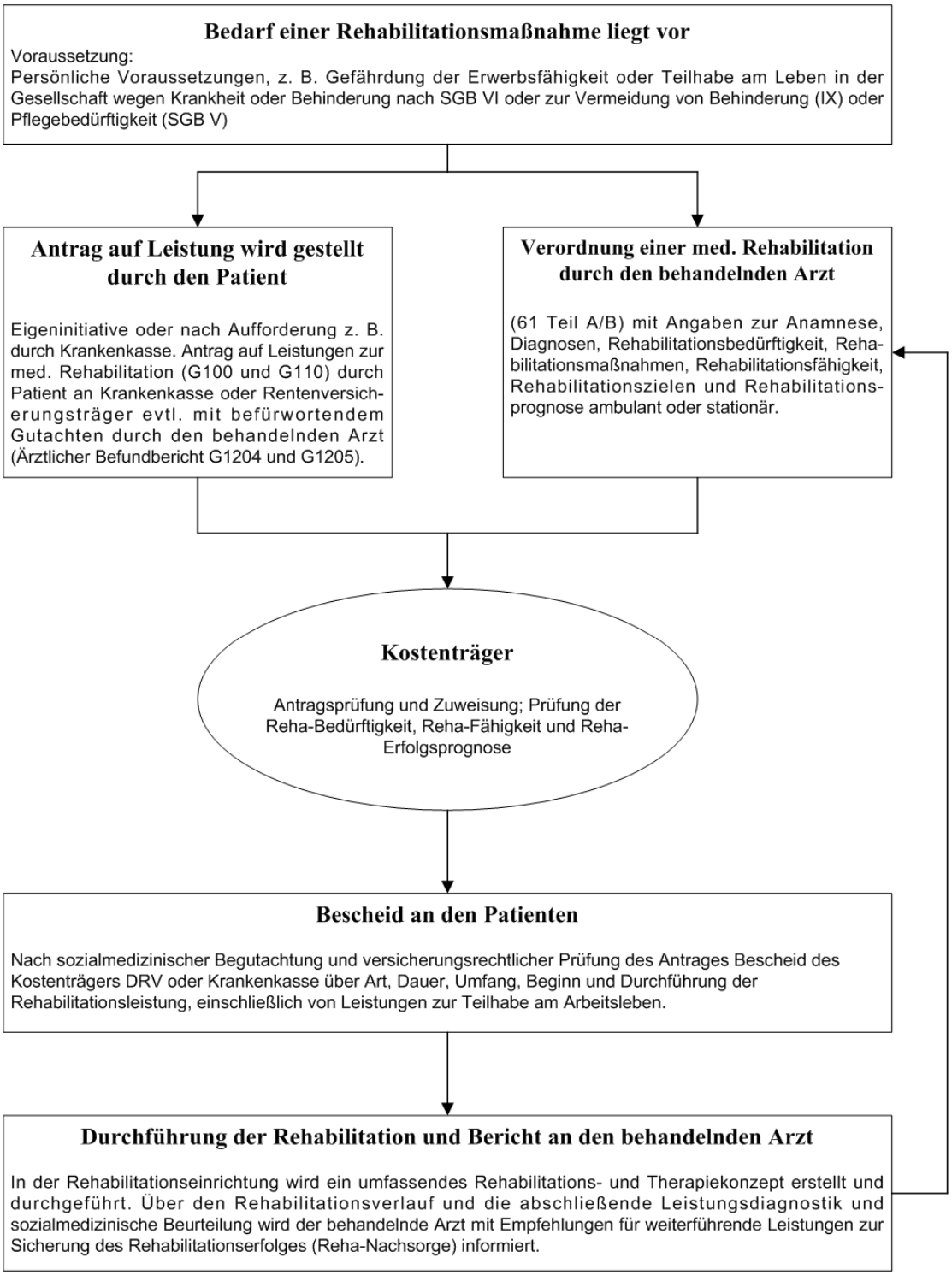
*diabetogene koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen und/oder Atherosklerose der Extremitätenarterien vom Becken-Bein-Typ

**diabetogene Retinopathie, periphere Neuropathie und/oder Niereninsuffizienz
Quelle: http://www.deutsche-rentenversicherung.de

Wichtige Voraussetzungen für eine AHB sind Rehabilitationsbedürfigkeit und -fähigkeit des Patienten. Die Festlegung des individuellen Rehabilitationszieles sowie seiner Teilziele ist Aufgabe des Rehabilitationsteams. Die Rehabilitationsprognose ist eine Beurteilung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein angestrebtes Rehabilitationsziel zu erreichen sein wird (http://www.deutsche-rentenversicherung-bund.de).

[2] Die Antragsformulare für eine Rehabilitationsmaßnahme/Anschlussheilbehandlung können auf den Webseiten der deutschen Rentenversicherung eingesehen und heruntergeladen werden (http://www.deutsche-rentenversicherung-bund.de).

Anhang 8: Wege zur medizinischen Rehabilitation/Antrag auf medizinische Rehabilition als Leistung zur Teilhabe‡‡



‡‡ Quelle Rahmenkonzept zur medizinischen Rehabilitation in der gesetzlichen Rentenversicherung (1. Auflage 7/2007) Hrsg. Deutsche Rentenversicherung Bund, Berlin

Anhang 9: Position der DEGAM zum Albuminurie-Screening bei Menschen mit Diabetes

1. Die DEGAM lehnt ein generelles Screening aller Diabetiker auf Mikroalbuminurie ab.

2. Die DEGAM sieht nur die Berechtigung für ein individuell zu prüfendes Risiko-Populations-Screening.

Dabei ist die Risikopopulation dadurch definiert, dass es sich hier um Patienten mit Diabetes handelt, die

a) entweder einen nicht ausreichend kontrollierten Diabetes mellitus haben und/oder

b) weitere kardivaskuläre oder renale Risikofaktoren aufweisen, die allein oder ebenso wie der Diabetes schlecht kontrolliert sind.

Begründung:

Begründet wird die Position dadurch, dass bei einem generellen Screening aller Diabetiker erhebliche ethische Problemsituationen auftreten und zudem die Kosten für ein Screening unnötig gesteigert würden.

Hintergrund ist, dass es ethisch nur vertretbar ist, ein Screening durchzuführen, wenn sich im Fall positiver Befunde eine therapeutische Konsequenz anbietet [383; 384].

Für ein generelles Screening sind aber nur **folgende Konstellationen** in Bezug auf eine **therapeutische Konsequenz** vorstellbar:

1. Der Patient hat neben einem gut eingestellten Diabetes mellitus

   a) keine weiteren kardivaskulären Risikofaktoren bzw.
   b) sind diese optimal kontrolliert.

   In diesem Falle würde das Wissen über eine Albuminausscheidung keinerlei therapeutische Konsequenz haben, da die Mikroalbuminurie nicht anders behandelt würde, als es ohnehin schon geschieht. Damit aber ist ein Screening ethisch problematisch, weil der Patient aufgrund eines Screenings mit dem Wissen über einen Risikofaktor allein gelassen wird, dieser aber nicht über zusätzliche therapeutische Angebote zu beeinflussen ist.
   Auch entfällt das Argument, Menschen hätten einen Anspruch zu wissen, wie ihre Prognose ist, denn sie könnten sich mit diesem Wissen nicht besser in ihrem weiteren Leben orientieren. Ohne Mikroalbuminurie ist das Risiko eines zumeist kardiovaskulären Todes oder einer klinisch relevanten Niereninsuffizienz nach Adler et al [34] 1,5% pro Jahr. Mit Mikroalbuminurie liegt es zwar bei 3,3%. Diese Differenz und die niedrige prädiktive Wertigkeit von 1,8% ist nicht tauglich, ein Leben unterschiedlich planen zu lassen. Nur etwa einer von 50 Betroffenen hätte damit ein anderes Schicksal vor sich. Diese Aussage gilt selbst bei einer ohnehin sehr spekulativen Hochrechnung auf ein Jahrzehnt.

2. Die oder eine der unter 1. genannten Bedingungen sind nicht gegeben: Der Diabetes oder weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren sind nicht optimal kontrolliert.
   In diesem Fall stünde bei Kenntnis eines weiteren Risikofaktors, nämlich der Albuminausscheidung, ein weiterer Risikoindikator für insbesondere kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität als auch renale Morbidität zur Verfügung.
   Dabei ist die Annahme, dass bei zusätzlicher Kenntnis eines weiteren Risikofaktors – also Albuminurie - bei zugleich bekannten, aber nicht ausreichend kontrollierten anderen Risikofaktoren die Entscheidung auf Seiten des Patienten und/oder Arztes in Bezug auf die „Therapiestrenge“ wirklich anders als ohne eine solche Kenntnis ausfallen würde.
   Dies aber genau sollte vor Durchführung eines Screenings immer mit dem Patienten geprüft werden. Denn bei solcher Konstellation muss man festhalten, dass sich Patient und Arzt – aus

unterschiedlichen Gründen - schon immer auf eine unzureichende Kontrolle der Risikofaktoren – einschließlich ggf. des Diabetes – eingelassen und damit ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko in Kauf genommen haben. So bleibt also vor einem Albuminurie-Screening in diesem Fall zu fragen, ob eine solche Entscheidung revidiert werden würde, käme ein Risikofaktor – die Albuminausscheidung – hinzu.

Im Fall, dass das Hinzutreten eines zusätzlichen Risikofaktors die Entscheidungslage verändern würde, sieht die DEGAM eine Berechtigung für ein Screening (Risiko-Populations-Screening).

Eine **unklare Studien-Situation ist für die Konstellation 3.** gegeben:

3. Bei Vorliegen einer ausreichend kontrollierten Hypertension wurden bislang weder ACE-Hemmer noch AT1-Antagonist verwendet. In diesem Fall wird - bei allerdings schwacher bzw. widersprüchlich gesehener Evidenz [9; 10; 385] - in der Regel ein Wechsel zu einer der beiden Substanzen empfohlen, wenn es Hinweise auf das Vorliegen einer möglichen Nierenerkrankung gibt – und sei es nur eine Mikroalbuminurie.
   Es gibt aber klare Belege [77; 154; 386; 387] dafür, dass in Bezug auf die relevanten klinische Endpunkte (Niereninsuffizienz, Geschwindigkeit der GFR-Reduktion) kein Vorteil von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten vor anderen Antihypertensiva – möglicherweise mit Ausnahme der wahrscheinlich unterlegenen Calciumantagonisten besteht. Dies wird auch nie anders in den Dokumenten gesehen, die eine Empfehlung für ACE-Hemmer/AT!-Blocker aussprechenden. [9; 10; 385; 386]

   In einem solchen Fall könnte also der Arzt eine Bestimmung der Albuminausscheidung zur Entscheidungshilfe verwenden, wenn auch – wie in den Quellen und Systematischen Analysen festgehalten – die Evidenz, dies zu tun, schwach und gar widersprüchlich ist. Hierbei muss es sich also um eine Entscheidung des Arztes und des Patienten handeln, die nicht vorgeschrieben werden kann.

Weitere Gründe gegen ein generelles Screening

Noch zusätzliche Überlegungen lassen die DEGAM von der Empfehlung eines generellen Screenings abhalten:

A) Für die Frage der renalen Risiko-Einschätzung ist der Faktor Albuminurie nicht überzeugend: Nach der einzigen hierzu vorliegenden größeren Studie bei Typ-II- Diabetikern [34] kommt die Mehrzahl derjenigen, die eine klinisch relevante Niereninsuffizienz entwickeln, ohne Albuminurie in diesen Zustand. Anders ausgedrückt: die erdrückende Mehrzahl (1000 der 1098) der pro Jahr in die klinisch relevante Niereninsuffizienz kommenden Diabetiker wies bei einjährigen Albuminurie-Screening weder Mikro- noch Makroalbuminurie vorher auf. Diese Einschätzung gilt selbst wenn man – ebenfalls aus den Befunden von Adler et al [34] - weiß, dass eine Mikroalbuminurie im Screening das Risiko, in eine Niereninsuffizienz zu kommen, um den Faktor 3 erhöht.

B) Auch ist die prädiktive Bedeutung der Mikroalbuminurie für einen – meist ja kardiovaskulär verursachten – Tod nicht in allen Studien so hoch, wie behauptet. Nach den Zahlen von Adler et al [34] wird das Risiko zwar um den Faktor 2 bei Vorliegen der Mikroalbuminurie, um den Faktor 3 bei Makroalbuminurie erhöht, jedoch sind die anderen, bekannten Risikofaktoren (Blutdruck, Cholesterin, Raucherstatus etc.), die sich ja interaktiv zueinander verhalten und wahrscheinlich auch miteinander korreliert sind, weitaus stärker [388-392]. Nach dem Risikorechner der Mayo-Klinik gar erhält die Albuminausscheidung nur einen von insgesamt 69 möglichen Risikopunkten; wie immer sind das Alter, das Geschlecht, eben aber auch die „klassischen Risikofaktoren“ weitaus gewichtiger. [393]

C) Auf einer ganz anderen Ebene liegt ein weiteres Argument der DEGAM gegen die Einführung eines generellen Screenings bei Diabetiker: Es liegen bisher keinerlei Untersuchungen über den Nutzen – oder auch den fehlenden Nutzen – eines Screenings anhand kardiovaskulärer oder renaler Morbidität und Mortalität vor. Dies wird auch von keiner der selbst ein Screening empfehlenden Texte oder Leitlinien behauptet! Vor Einführung eines generellen Screenings aber

sollte ein Nutzennachweis an klinischen Endpunkt(en), nicht nur an Surrogaten, vorhanden sein [384]. Diese Bedenken gelten um so mehr, als auch andere Voraussetzungen für ein Screening fehlen, vorrangig die fehlenden therapeutischen Konsequenzen für nennenswerte Teile der zu untersuchenden Population.

D) Auch ist die Konzeptionalität, also die eigentliche Bedeutung der Albuminausscheidung, unklar: Eine Albuminausscheidung ist nach Studienlage sowohl für Diabetiker, Hypertoniker, kardiovaskulär Erkrankte als auch für Menschen ohne diese beiden Erkrankungen ein Risikofaktor für kardiovaskuläre und renale Krankheiten.[192; 394-396]
Es bleibt also völlig unklar, warum ein generelles Screening bei Diabetikern eingeführt werden soll und nicht eines in der Gesamtbevölkerung oder zumindest bei allen Patienten mit Hochdruck, koronarer Herzerkrankung etc.. Eine erklärende Argumentation – außer der historischen Begründung – gibt es nicht! Und wollte man eine solche erweiterte Screening-Untersuchung, dann würden dieselben zentralen Einwände der DEGAM wie gegen das Screening bei Diabetikern gelten.
Mit zur Frage der Konzeptionalität der Albuminausscheidung gehört auch, dass die Rolle des Albumins im Urin nicht annähernd und quantifizierend für Subpopulationen geklärt ist. Das bekannte Problem von Risikofaktoren – sind sie, und wenn zu welchem Anteil, Indikator oder Agens des Schadens (z.B. am Endothel) – ist damit nicht handhabbar gelöst.

E) Schließlich ist auch das sogenannte Mengengerüst von im Screening auftretenden Fällen, deren reale Abklärungsgeschichte und deren realer Outcome nach Abklärung bisher völlig unklar. Dies aber wird vor Beginn eines Screenings gefordert, um möglichen Nutzen – selbst an Surrogatparametern – und Aufwand zueinander ins Verhältnis bringen zu können. Dies ist notwendig, um darüber eine Einschätzung der Machbarkeit für eine Gesellschaft und der Zumutbarkeit für die Versorgten abschätzen zu können. [34; 384]

F) Auch ist bisher nicht entschieden, wie man mit einem Risikofaktor „Albuminausscheidung“ umgeht, der ganz offensichtlich [192; 392; 395; 397; 398] gradlinig zu kardiovaskulärem, wahrscheinlich auch renalem Risiko assoziiert ist. Wo ist der Grenzwert in einem solchen Fall anzusetzen, und mit welcher Begründung ist er zu ziehen? [398]. Beides ließe sich schlechtesten Fall durch Verlaufsstudien, im besten durch Screening-Studien mit randomisiertem Aufbau entscheiden; beide liegen nicht vor.

G) Als eine Spezifizierung zu F) - aber auch darüber als Argument hinausgehend - gehört, dass selbst die Bestimmungsmodalitäten (Urin-Gewinnung morgens, vor oder nach erster Blasenentleerung, Spontanurin etc.), die Bestimmungsmethode der Albuminmenge im Urin (qualitativ oder semiqualitativ) sowie deren Bezugsgröße (Goldstandard) nicht in einem Screening–Setting erprobt sind und dass daher dieser ungeklärte Rahmen nicht zur Definition der Gruppe der im Screening „Auffälligen“ begründet taugen kann.
Damit aber ist weder etwas über die Sensitivität noch die Spezifität des vorgeschlagenen Screenings bekannt – wobei bei einem Risikofaktor wie dem Albumin im Urin allerdings auch schon die Frage besteht, was hier der Goldstandard, an dem gemessen werden soll, überhaupt sein soll.
Diese Situation allein ist üblicherweise ein Ausschlussgrund für die Einführung eines Screenings – insbes. dann, wenn schon weitere, wie in diesem Fall, Gründe dagegen vorliegen.

Insgesamt ist allein schon mit diesem Katalog zusätzlicher Problempunkte – also noch ohne Berücksichtigung der zentralen Begründung der DEGAM **- ein Ausschluss zur Zulassung eines Screenings gegeben, legt man die berechtigten – und international üblichen – Maßstäbe an, die heute auch die des GBA sind.**

Literatur

L. Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. Methoden-Report 4. Auflage. 2010 [cited: 2011 Nov 21]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_methode_4.aufl.pdf

2. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung, Ludwig Boltzmann Institut für Krankenhausorganisation. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2002;96(Suppl III):3-60. http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/europaratmethdt.pdf

3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dtsch Arztebl 1997;94(33):A-2154-5. http://www.aerzteblatt.de/pdf/94/33/a2154-5.pdf

4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie. Methodische Empfehlungen ("Leitlinie für Leitlinien", Stand Dezember 2004). 2004 [cited: 2011 Nov 21]. Available from: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Publikationen/methoden.pdf

5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Das Leitlinien-Clearingverfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krankenhausgesellschaft und den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherungen, Ziele und Arbeitsplan. Dtsch Arztebl 1999;96(33):A-2105-6. http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=18624

6. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Leitlinien-Clearingberichte, 1999-2005. 2005 [cited: 2011 Nov 21]. Available from: http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/clearingverfahren/aezq/clearingverfahren_99-05

7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2005;99(8):468-519.

8. 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(6):455-60. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15576708

9. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2007;49(2 Suppl 2):S12-154. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17276798

10. McIntosh A, Hutchinson A, Marshall S. Clinical guidelines and evidence review for type 2 diabetes - diabetic renal disease: prevention and early management. Sheffield: ScHARR, Univ. of Sheffield; 2002.

11. Nicholls K. Smoking and the progression of diabetic nephropathy. The CARI Guidelines - Caring for Australians with Renal Impairment. 2006 [cited: 2011 Nov 21]. Available from: http://www.cari.org.au/ckd_prevent_list_published.php

12. Nicholls K. ACE inhibitor treatment of diabetic nephropathy. The CARI Guidelines - Caring for Australians with Renal Impairment. 2006 [cited: 2011 Nov 21]. Available from: http://www.cari.org.au/ckd_prevent_list_published.php

13. Nicholls K. Angiotensin II antagonists. The CARI Guidelines - Caring for Australians with Renal Impairment. 2006 [cited: 2011 Nov 21]. Available from: http://www.cari.org.au/ckd_prevent_list_published.php

14. Nicholls K. Antihypertensive therapy in diabetic nephropathy. The CARI Guidelines - Caring for Australians with Renal Impairment. 2006 [cited: 2011 Nov 21]. Available from: http://www.cari.org.au/ckd_prevent_list_published.php

15. Nicholls K. Control of hypercholesterolaemia and progression of diabetic nephropathy. The CARI Guidelines - Caring for Australians with Renal Impairment. 2006 [cited: 2011 Nov 21]. Available from: http://www.cari.org.au/ckd_prevent_list_published.php

16. Nicholls K. Protein restriction to prevent the progression of diabetic nephropathy. The CARI Guidelines - Caring for Australians with Renal Impairment. 2006 [cited: 2011 Nov 21]. Available from: http://www.cari.org.au/ckd_prevent_list_published.php

17. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. Wellington: NZGG; 2001 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: http://www.nzgg.org.nz/download/files/nzgg_guideline_handbook.pdf

18. Leitliniengruppe Hessen. Leitlinienreport-Allgemeiner Leitlinienreport. Version 3.00, Stand Januar 2009. 2009 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publikationen/allgemein_report.pdf

19. Ollenschläger G, Thomeczek C, Thalau F, Heymans L, Thole H, Trapp H, Sänger S, Lelgemann M. Medizinische Leitlinien in Deutschland, 1994 bis 2004. Von der Leitlinienmethodik zur Leitlinienimplementierung. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2005;99(1):7-13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15804124

20. Schneider M, Lelgemann M. Methodenreport zur Entwicklung der Leitlinie "Management der frühen rheumatoiden Arthritis". Anlage 1 zu "Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Interdisziplinäre Leitlinie". Berlin: DGRh; 2004.

21. Fervers B, Remy-Stockinger M, Graham ID, Burnand B, Harrison M, Browman G, Latreille J. Guideline adaptation: an appealing alternative to de novo guideline development. Ann Intern Med 2008;148(7):563-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378955

22. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Latreille J, Mlika-Cabanne N, Paquet L, Coulombe M, Poirier M, Burnand B. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. Int J Qual Health Care 2006;18(3):167-76. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766601

23. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006 + Domäne 8. 2008 [cited: 2011 Okt 11]. Available from: http://www.delbi.de

24. Centre for Evidence Based Medicine (CEBM). Levels of Evidence. Oxford: CEBM; 2009. Available from: http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025

25. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW, Jr., Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328(7454):1490-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295

26. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, onso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

27. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. Madison: Wisconsin School of Business; 1998.

28. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, Marteau T. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. Health Technol Assess 1998;2(3):i-88. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9561895

29. Stinner B, Bauhofer A, Sitter H, Celik I, Lorenz W. Nominaler Gruppenprozess als Konsensusinstrument zur Einschränkung der Therapieheterogenität in einer komplexen "outcome"-Studie. Intensivmed Notfallmed 2000;37 Suppl. 2:30.

30. Fachkommission Diabetes Sachsen (FDS). Diabetische Komplikationen. Nephropathie. 4th ed. Dresden: FDS; 2002. Available from: http://www.imib.med.tu-dresden.de/diabetes/leitlinien/Index.htm

31. Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland. 2006/2007. Berlin: QuaSi-Niere; 2008.

32. Wittchen HU, Krause P, Hofler M, Pfister H, Kupper B, Pittrow D, Bramlage P, Unger T, Sharma AM, Ritz E, Goke B, Lehnert H, Tschope D, Kirch W. Ziel, Design und Methodik der "Hypertension and Diabetes Risk Screening and Awareness" - (HYDRA)-Studie. Fortschr Med Orig 2003;121 Suppl 1:2-11. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14732944

33. Bramlage P, Wittchen HU, Pittrow D, Dikow R, Kirch W, Lehnert H, Ritz E. Diabetes, Hypertonus und Mikroalbuminurie in der allgemeinärztlichen Versorgung. Fortschr Med Orig 2003;121 Suppl 1:33-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14732948

34. 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(1):225-32. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12472787

35. Burrows NR, Li Y, Williams DE. Racial and ethnic differences in trends of end-stage renal disease: United States, 1995 to 2005. Adv Chronic Kidney Dis 2008;15(2):147-52. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334239

36. Zandbergen AA, Vogt L, de Zeeuw D, Lamberts SW, Ouwendijk RJ, Baggen MG, Bootsma AH. Change in albuminuria is predictive of cardiovascular outcome in normotensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Diabetes Care 2007;30(12):3119-21. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804682

37. Erley C. Mit jodhaltigen Kontrastmitteln induzierte Nephropathie. Radiologe 2007;47(9):761-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823784

38. Solomon R, Deray G. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. Kidney Int Suppl 2006;(100):S51-S53. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16612402

39. Hasslacher C, Kempe P, Ritz E, Wolf G. Diabetische Nephropathie. Diabet Stoffw 2007;2(S2):S159-62.

40. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. Langfassung. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2007. Available from: http://www.khk.versorgungsleitlinien.de

41. Keithi-Reddy SR, Patel TV, Armstrong AW, Singh AK. Uremic pruritus. Kidney Int 2007;72(3):373-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17429345

42. Lugon JR. Uremic pruritus: a review. Hemodial Int 2005;9(2):180-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16191067

43. Kosmadakis GC, Zerefos N. Uremic pruritus. Int J Artif Organs 2006;29(10):938-43. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211814

44. Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, Kondo D, Skatsume M, Maruyama S, Kazama JJ, Akazawa K, Gejyo F. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 2006;69(9):1626-32. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16672924

45. Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. J Am Soc Nephrol 1999;10(6):1381-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10361878

46. Lai CF, Wang YT, Hung KY, Peng YS, Lien YR, Wu MS, Chang CH, Chiang SS, Yang CS, Shiah CJ, Lu CS, Yang CC, Chuang HF, Wu KD, Tsai TJ, Chen WY. Sexual dysfunction in peritoneal dialysis patients. Am J Nephrol 2007;27(6):615-21. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851229

47. Bellinghieri G, Santoro D, Mallamace A, Savica V. Sexual dysfunction in chronic renal failure. J Nephrol 2008;21 Suppl 13:S113-S117. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18446743

48. Finkelstein FO, Shirani S, Wuerth D, Finkelstein SH. Therapy Insight: sexual dysfunction in patients with chronic kidney disease. Nat Clin Pract Nephrol 2007;3(4):200-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17389889

49. Kliem V, Thon W, Krautzig S, Kolditz M, Behrend M, Pichlmayr R, Koch KM, Frei U, Brunkhorst R. High mortality from urothelial carcinoma despite regular tumor screening in patients with analgesic nephropathy after renal transplantation. Transpl Int 1996;9(3):231-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8723192

50. Holley JL. Screening, diagnosis, and treatment of cancer in long-term dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2(3):604-10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699470

51. Mandayam S, Shahinian VB. Are chronic dialysis patients at increased risk for cancer? J Nephrol 2008;21(2):166-74. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18446710

52. Fioretto P, Steffes MW, Mauer M. Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. Diabetes 1994;43(11):1358-64. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7926312

53. Helmchen U, Kneissler U, Velden J, Stahl R. Nierenbiopsiebefunde bei Diabetes mellitus. Diabetologe 2006;2(5):419-31. http://dx.doi.org/10.1007/s11428-006-0075-1

54. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 1989;4(10):859-63. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2515489

55. Piehlmeier W, Renner R, Schramm W, Kimmerling T, Garbe S, Proetzsch R, Fahn J, Piwernetz K, Landgraf R. Screening of diabetic patients for microalbuminuria in primary care - The PROSIT-Project. Proteinuria Screening and Intervention. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999;107(4):244-51. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10433063

56. Icks A, Rathmann W, Haastert B, Mielck A, Holle R, Lowel H, Giani G, Meisinger C. Versorgungsqualität und Ausmass von Komplikationen an einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe von Typ 2-Diabetespatienten. Der KORA-Survey 2000. Dtsch Med Wochenschr 2006;131(3):73-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418944

57. Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, Foght H, Deckert T. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. Diabet Med 1995;12(6):482-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7648820

58. 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(9131):837-53. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742976

59. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2000;23 Suppl 2:B21-B29. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10860187

60. 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):103-17. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7587918

61. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348(5):383-93. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12556541

62. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358(6):580-91. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256393

63. 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, Poulter 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):2560-72. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539916

64. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT 1993). N Engl J Med 1993;329(14):977-86. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366922

65. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). X. Urinary albumin excretion over 3 years in diet-treated type 2, (non-insulin-dependent) diabetic patients, and association with hypertension, hyperglycaemia and hypertriglyceridaemia. Diabetologia 1993;36(10):1021-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8243850

66. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Ten-year incidence of gross proteinuria in people with diabetes. Diabetes 1995;44(8):916-23. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7621997

67. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. BMJ 1997;314(7083):783-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9080995

68. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF, Shahinfar S, Gleim GW, Weir MR, Brenner BM, de Zeeuw D. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. J Am Soc Nephrol 2007;18(5):1540-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409317

69. Jones-Burton C, Seliger SL, Scherer RW, Mishra SI, Vessal G, Brown J, Weir MR, Fink JC. Cigarette smoking and incident chronic kidney disease: a systematic review. Am J Nephrol 2007;27(4):342-51. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17541263

70. Grant RW, Meigs JB. Overcoming barriers to evidence-based diabetes care. Curr Diabetes Rev 2006;2(2):261-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18220631

71. Lewis J. Treating diabetic nephropathy: unfinished success is not failure. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2(3):407-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699442

72. Odegard PS, Capoccia K. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. Diabetes Educ 2007;33(6):1014-29. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18057270

73. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. Semin Nephrol 2007;27(2):195-207. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418688

74. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, Froland A, Hansen KW, Nielsen S, Pedersen MM. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. Diabetes Care 1995;18(4):572-81. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7497874

75. Konta T, Hao Z, Takasaki S, Abiko H, Ishikawa M, Takahashi T, Ikeda A, Ichikawa K, Kato T, Kawata S, Kubota I. Clinical utility of trace proteinuria for microalbuminuria screening in the general population. Clin Exp Nephrol 2007;11(1):51-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17384998

76. Sarafidis PA, Riehle J, Bogojevic Z, Basta E, Chugh A, Bakris GL. A comparative evaluation of various methods for microalbuminuria screening. Am J Nephrol 2008;28(2):324-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18046079

77. Schroeder A, Heiderhoff M, Köbberlin J, Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI). Bestimmung der Albuminausscheidung im Urin bei Diabetikern zur Vorsorge und Kontrolle der diabetischen Nephropathie. Köln: DAHTA@DIMDI; 2005 [cited: 2011 Nov 21]. Available from: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta113_bericht_de.pdf

78. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2007. Diabetes Care 2007;30 Suppl 1:S4-S41. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192377

79. Wolf G, Ritz E. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes prevention and patient management. J Am Soc Nephrol 2003;14(5):1396-405. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12707409

80. Richards NT, Greaves I, Lee SJ, Howie AJ, Adu D, Michael J. Increased prevalence of renal biopsy findings other than diabetic glomerulopathy in type II diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 1992;7(5):397-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1321374

81. Stratta P, Canavese C, Marengo M, Mesiano P, Besso L, Quaglia M, Bergamo D, Monga G, Mazzucco G, Ciccone G. Risk management of renal biopsy: 1387 cases over 30 years in a single centre. Eur J Clin Invest 2007;37(12):954-63. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18036029

82. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med 2009;361(20):1953-62. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19907042

83. Kramer CM, Budoff MJ, Fayad ZA, Ferrari VA, Goldman C, Lesser JR, Martin ET, Rajogopalan S, Reilly JP, Rodgers GP, Wechsler L, Creager MA, Holmes DR, Jr., Merli G, Newby LK, Pina I, Weitz HH. ACCF/AHA 2007 clinical competence statement on vascular imaging with computed tomography and magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training: developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the

Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society for Vascular Medicine and Biology. Circulation 2007;116(11):1318-35. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17766696

84. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, Maki JH, Leiner T, Beek FJ, Korst MB, Flobbe K, de Haan MW, van Zwam WH, Postma CT, Hunink MG, de Leeuw PW, van Engelshoven JM. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. Ann Intern Med 2004;141(9):674-82. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520423

85. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, de Leeuw PW, van Engelshoven JM. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. Ann Intern Med 2001;135(6):401-11. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11560453

86. Baxter GM, Aitchison F, Sheppard D, Moss JG, McLeod MJ, Harden PN, Love JG, Robertson M, Taylor G. Colour Doppler ultrasound in renal artery stenosis: intrarenal waveform analysis. Br J Radiol 1996;69(825):810-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8983584

87. Kliewer MA, Tupler RH, Carroll BA, Paine SS, Kriegshauser JS, Hertzberg BS, Svetkey LP. Renal artery stenosis: analysis of Doppler waveform parameters and tardus-parvus pattern. Radiology 1993;189(3):779-87. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8234704

88. Krumme B, Blum U, Schwertfeger E, Flugel P, Hollstin F, Schollmeyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. Kidney Int 1996;50(4):1288-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8887290

89. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes-Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen. 2006 [cited: 2011 Aug 04]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_fuss/index_html

90. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes-Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen. 2006 [cited: 2011 Aug 04]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_netzhaut/index_html

91. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. 2009 [cited: 2010 Aug 23]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz

92. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter. 2011 [cited: 2011 Nov 22]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_neuro

93. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie KHK. 2006 [cited: 2010 Dez 20]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk

94. van den Berk G, Tonino S, de FC, Smit W, Schultz MJ. Bench-to-bedside review: preventive measures for contrast-induced nephropathy in critically ill patients. Crit Care 2005;9(4):361-70. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137385

95. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. Arch Intern Med 2002;162(3):329-36. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822926

96. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cozar R, Mendez I, Banerjee D, Kaski JC, Cubero J, Cruz JM. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. Journal of the American College of Cardiology 2007;49(12):1283-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17394959

97. Lawrence V, Matthai W, Hartmaier S. Comparative safety of high-osmolality and low-osmolality radiographic contrast agents. Report of a multidisciplinary working group. Invest Radiol 1992;27(1):2-28. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1733876

98. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, Wing RE, Sehgal AR. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2009;53(4):617-27. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19027212

99. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, Gelormini JL, Labinaz M, Moreyra AE. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. Circulation 2007;115(25):3189-96. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17562951

100. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, Corradi V, de CM, Kuang D, Ocampo C, Nalesso F, Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. Am J Kidney Dis 2006;48(3):361-71. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931209

101. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, Lansky AJ, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Mehran R. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. Am J Cardiol 2005;95(1):13-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15619387

102. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Engl J Med 1996;334(9):574-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8569826

103. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. N Engl J Med 1994;331(21):1416-20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7969280

104. Kurtkoti J, Snow T, Hiremagalur B. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: association or causation. Nephrology (Carlton) 2008;13(3):235-41. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221255

105. Rydahl C, Thomsen HS, Marckmann P. High prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in chronic renal failure patients exposed to gadodiamide, a gadolinium-containing magnetic resonance contrast agent. Invest Radiol 2008;43(2):141-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18197066

106. Toeller M. Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. Autorisierte deutsche Version nach: Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG). Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis 14(2004) 373-394. Diabet Stoffw 2005;75-94. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Ernaehrung_2005.pdf

107. Hasslacher C. Prävalenz und Schweregrad einer Anämie bei Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion. Diabet Stoffw 2004;(13):181-5.

108. Thomas MC. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? Nat Clin Pract Neuro 2007;3(1):20-30. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183259

109. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006;355(20):2071-84. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17108342

110. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006;355(20):2085-98. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17108343

111. Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. Obes Res 2001;9 Suppl 4:326S-34S. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11707561

112. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, III, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001;344(1):3-10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136953

113. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med 1997;336(16):1117-24. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9099655

114. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003;42(5):878-84. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12975389

115. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. Am J Clin Nutr 1997;65(2 Suppl):643S-51S. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9022560

116. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, Dubbert P, Allender PS, Dufour M, Collins JF, Walsh SM, Kirk GF, Burg M, Felicetta JV, Hamilton BP, Katz LA, Perry HM, Jr., Willenbring ML, Lakshman R, Hamburger RJ. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. Arch Intern Med 1998;158(11):1197-207. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625399

117. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. Hypertension 2005;46(4):667-75. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157788

118. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. J Hypertens 2006;24(2):215-33. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508562

119. Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. Arch Intern Med 1999;159(3):281-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989540

120. Hasslacher C, Wittmann W. Schwere Hypoglykämien bei Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion. Dtsch Med Wochenschr 2003;128(6):253-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12571792

121. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Kidney Int 1995;47(6):1703-20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7643540

122. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 2000;342(6):381-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10666428

123. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359(15):1577-89. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784090

124. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358(24):2545-59. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539917

125. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, Fink JC. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(6):1121-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19423569

126. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, Lauritzen T, Deckert T. Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies. Diabetologia 1991;34(3):164-70. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1884887

127. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet 1999;353(9153):617-22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10030326

128. Nyberg G, Blohme G, Norden G. Impact of metabolic control in progression of clinical diabetic nephropathy. Diabetologia 1987;30(2):82-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3106126

129. Manto A, Cotroneo P, Marra G, Magnani P, Tilli P, Greco AV, Ghirlanda G. Effect of intensive treatment on diabetic nephropathy in patients with type I diabetes. Kidney Int 1995;47(1):231-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7731151

130. Warram JH, Scott LJ, Hanna LS, Wantman M, Cohen SE, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. Progression of microalbuminuria to proteinuria in type 1 diabetes: nonlinear relationship with hyperglycemia. Diabetes 2000;49(1):94-100. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615955

131. Wu MS, Yu CC, Yang CW, Wu CH, Haung JY, Hong JJ, Fan Chiang CY, Huang CC, Leu ML. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1997;12(10):2105-10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9351073

132. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. Ann Intern Med 2002;137(1):25-33. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093242

133. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter Posthumous EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):CD002967. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091535

134. Eckland DA, Danhof M. Clinical pharmacokinetics of pioglitazone. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000;108(Suppl 2):234-42.

135. Jonsson A, Rydberg T, Sterner G, Melander A. Pharmacokinetics of glibenclamide and its metabolites in diabetic patients with impaired renal function. Eur J Clin Pharmacol 1998;53(6):429-35. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9551701

136. Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, Mrzljak V, Lange C, Malerczyk V. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. Diabetologia 1996;39(12):1617-24. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8960852

137. Schumacher S, Abbasi I, Weise D, Hatorp V, Sattler K, Sieber J, Hasslacher C. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. Eur J Clin Pharmacol 2001;57(2):147-52. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11417447

138. Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K, Itahana R, Izumi M, Nakanishi T, Takamitsu Y. Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. Clin Nephrol 2003;60(2):90-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12940610

139. Vogt C, Dreyhaupt J, Hasslacher C. Einfluss der nachlassenden Nierenfunktion auf die Insulindosis bei Typ 1 und Typ 2-Diabetikern. Diabetologie Stoffwechsel 2006;1(5):311-8.

140. Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J. Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and type II diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 1994;9(8):1097-102. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7800207

141. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16(2):434-44. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8432214

142. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317(7160):703-13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732337

143. Perry HM, Jr., Miller JP, Fornoff JR, Baty JD, Sambhi MP, Rutan G, Moskowitz DW, Carmody SE. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. Hypertension 1995;25(4 Pt 1):587-94. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7721402

144. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 1996;334(1):13-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7494564

145. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. Ann Intern Med 2003;139(4):244-52. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12965979

146. Mogensen CE. Hypertension in diabetes and the stages of diabetic nephropathie. Diabet Nephro 1982;1:2-7.

147. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, Brenner BM. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. Arch Intern Med 2003;163(13):1555-65. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860578

148. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J, Jr., Reisin E, Ritz E, Schernthaner G, Spitalewitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. J Am Soc Nephrol 2005;16(10):3027-37. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16120823

149. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancia G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, Pepine CJ. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VErapamil SR-Trandolapril study. Hypertension 2004;44(5):637-42. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15381674

150. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998;351(9118):1755-62. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635947

151. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000;321(7258):412-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10938049

152. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370(9590):829-40. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765963

153. ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2010;362(17):1575-85. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228401

154. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet 2005;366(9502):2026-33. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16338452

155. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. J Clin Invest 1986;77(6):1993-2000. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3011863

156. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993;329(20):1456-62. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8413456

157. Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Nyberg G, Aurell M. Contrasting effects of enalapril and metoprolol on proteinuria in diabetic nephropathy. BMJ 1990;300(6729):904-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2337713

158. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004;351(19):1941-51. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15516697

159. Chan JC, Ko GT, Leung DH, Cheung RC, Cheung MY, So WY, Swaminathan R, Nicholls MG, Critchley JA, Cockram CS. Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. Kidney Int 2000;57(2):590-600. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10652036

160. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. Diabetes Care 2000;23 Suppl 2:B54-B64. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10860192

161. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fioretto P, Crepaldi G. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). Diabetes Nutr Metab 2004;17(5):259-66. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16295047

162. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. Kidney Int 2002;61(3):1086-97. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11849464

163. Sawicki PT. Stabilization of glomerular filtration rate over 2 years in patients with diabetic nephropathy under intensified therapy regimens. Diabetes Treatment and Teaching Programmes Working Group. Nephrol Dial Transplant 1997;12(9):1890-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9306340

164. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004;351(19):1952-61. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15516696

165. Remuzzi A, Fassi A, Sangalli F, Malanchini B, Mohamed EI, Bertani T, Remuzzi G. Prevention of renal injury in diabetic MWF rats by angiotensin II antagonism. Exp Nephrol 1998;6(1):28-38. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9523171

166. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. BMJ 2000;321(7274):1440-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11110735

167. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation 2002;106(6):672-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12163426

168. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Snapinn SM, Wan Y, Lyle PA. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. Diabetes Care 2006;29(3):595-600. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505512

169. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345(12):870-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11565519

170. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345(12):861-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11565518

171. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345(12):851-60. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11565517

172. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. Ann Intern Med 2008;148(1):30-48. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984482

173. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, Ptaszynska A, Pieske B, de CJ, Weber MA, Raz I. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. Kidney Int 2007;72(7):879-85. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667984

174. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008;372(9638):547-53. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707986

175. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008;358(23):2433-46. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18525041

176. Persson F, Rossing P, Reinhard H, Juhl T, Stehouwer CD, Schalkwijk C, Danser AH, Boomsma F, Frandsen E, Parving HH. Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. Diabetes Care 2009;32(10):1873-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587362

177. Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B, Angelkort B, Barnett AH. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy

by lisinopril than by nifedipine. J Hum Hypertens 1996;10(3):185-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8733038

178. Chan JC, Cockram CS, Nicholls MG, Cheung CK, Swaminathan R. Comparison of enalapril and nifedipine in treating non-insulin dependent diabetes associated with hypertension: one year analysis. BMJ 1992;305(6860):981-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1458144

179. de Cesaris R, Ranieri G, Andriani A, Lamontanara G, Cavallo A, Bonfantino MV, Bertocchi F. Effects of benazepril and nicardipine on microalbuminuria in normotensive and hypertensive patients with diabetes. Clin Pharmacol Ther 1996;60(4):472-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8873695

180. Holzgreve H, Nakov R, Beck K, Janka HU. Antihypertensive therapy with verapamil SR plus trandolapril versus atenolol plus chlorthalidone on glycemic control. Am J Hypertens 2003;16(5 Pt 1):381-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12745200

181. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iiamathi E, Kostis JB, Leenen FH, Louis GT, Margolis KL, Mathis DE, Moloo J, Nwachuku C, Panebianco D, Parish DC, Pressel S, Simmons DL, Thadani U. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2005;165(12):1401-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983290

182. Chantrel F, Moulin B, Hannedouche T. Blood pressure, diabetes and diabetic nephropathy. Diabetes Metab 2000;26 Suppl 4:37-44. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10922972

183. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007;369(9557):201-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17240286

184. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288(23):2981-97. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12479763

185. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998;317(7160):713-20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732338

186. van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, Lindemans A, Vulto AG, Poldermans D, Boomsma F. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. J Hypertens 2006;24(11):2285-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17053552

187. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patni R, Beckerman B. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1(5):940-51. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699311

188. White WB, Duprez D, St HR, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, Weber MA. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. Hypertension 2003;41(5):1021-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12682082

189. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli F, Phillips RA, Raskin P, Wright JT, Jr., Waterhouse B, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. Hypertension 2005;46(6):1309-15. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286578

190. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT, Jr., Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C,

Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2005;165(8):936-46. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15851647

191. Lewis EJ, Hunsiker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345(12):851-60. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11565517

192. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation 2002;106(14):1777-82. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12356629

193. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. Ann Intern Med 2001;134(5):370-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11242497

194. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. Am J Hypertens 2006;19(12):1241-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161769

195. Andersen S, Brochner-Mortensen J, Parving HH. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Diabetes Care 2003;26(12):3296-302. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633817

196. Thomas MC, Rosengard-Barlund M, Mills V, Ronnback M, Thomas S, Forsblom C, Cooper ME, Taskinen MR, Viberti G, Groop PH. Serum lipids and the progression of nephropathy in type 1 diabetes. Diabetes Care 2006;29(2):317-22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16443880

197. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. Kidney Int 2002;61(5):1887-93. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11967041

198. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. JAMA 2004;291(4):451-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747502

199. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;41(4 Suppl 3):I-91. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12671933

200. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr., Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004;110(2):227-39. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249516

201. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008;371(9607):117-25. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191683

202. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, Sacks FM, Furberg C, Cobbe SM, Simes J, Craven T, West M. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. Circulation 2004;110(12):1557-63. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364796

203. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003;361(9374):2005-16. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814710

204. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005;353(3):238-48. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034009

205. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. Ann Intern Med 2006;145(2):117-24. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847294

206. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, Craig JC. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. BMJ 2008;336(7645):645-51. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18299289

207. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med 2003;4(2):101-19. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14592341

208. Diener HC, Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie". Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2005.

209. Sixel-Döring F, Trenkwalder C. Rotigotine transdermal delivery for the treatment of restless legs syndrome. Expert Opin Pharmacother 2010;11(4):649-56. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20163275

210. Wikstrom B, Gellert R, Ladefoged SD, Danda Y, Akai M, Ide K, Ogasawara M, Kawashima Y, Ueno K, Mori A, Ueno Y. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. J Am Soc Nephrol 2005;16(12):3742-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16251241

211. Vila T, Gommer J, Scates AC. Role of gabapentin in the treatment of uremic pruritus. Ann Pharmacother 2008;42(7):1080-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18492782

212. Chen YC, Chiu WT, Wu MS. Therapeutic effect of topical gamma-linolenic acid on refractory uremic pruritus. Am J Kidney Dis 2006;48(1):69-76. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797388

213. Peng YS, Chiang CK, Kao TW, Hung KY, Lu CS, Chiang SS, Yang CS, Huang YC, Wu KD, Wu MS, Lien YR, Yang CC, Tsai DM, Chen PY, Liao CS, Tsai TJ, Chen WY. Sexual dysfunction in female hemodialysis patients: a multicenter study. Kidney Int 2005;68(2):760-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014053

214. Bailie GR, Elder SJ, Mason NA, Asano Y, Cruz JM, Fukuhara S, Lopes AA, Mapes DL, Mendelssohn DC, Bommer J, Young EW. Sexual dysfunction in dialysis patients treated with antihypertensive or antidepressive medications: results from the DOPPS. Nephrol Dial Transplant 2007;22(4):1163-70. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17284436

215. Beusterien KM, Nissenson AR, Port FK, Kelly M, Steinwald B, Ware JE, Jr. The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well-being in chronic dialysis patients. J Am Soc Nephrol 1996;7(5):763-73. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8738812

216. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney AP, Briggs D, McCredie M, Boyle P. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. Lancet 1999;354(9173):93-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10408483

217. Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L, Gellert R, McCredie MR, Lowenfels AB, Disney AP, Wolfe RA, Boyle P, Maisonneuve P. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. J Am Soc Nephrol 2003;14(1):197-207. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506152

218. Scherbaum W, Ritz E. Prävention und Therapie der diabetischen Nephropathie. Dtsch Arztebl 2005;102(3):A137-A143. http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=45057

219. Stack AG. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the United States. Am J Kidney Dis 2003;41(2):310-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12552491

220. Tseng CL, Kern EF, Miller DR, Tiwari A, Maney M, Rajan M, Pogach L. Survival benefit of nephrologic care in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. Arch Intern Med 2008;168(1):55-62. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195196

221. Kazmi WH, Obrador GT, Khan SS, Pereira BJ, Kausz AT. Late nephrology referral and mortality among patients with end-stage renal disease: a propensity score analysis. Nephrol Dial Transplant 2004;19(7):1808-14. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199194

222. Bundesministerium der Justiz. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben. Transplantationsgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 04. September 2007 (BGBl. I S. 2206), das durch Artikel 3 des Gesetzes vom 17. Juli 2009 (BGBl. I S. 1990) geändert worden ist. 2009 [cited: 2011 Nov 22]. Available from: http://bundesrecht.juris.de/tpg/index.html

223. Locatelli F, Pozzoni P, Del VL. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2004;15 Suppl 1:S25-S29. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14684667

224. Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Krediet RT. What have we learned from NECOSAD? Practical implications for peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 2007;27(1):11-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179503

225. Mowatt G, Vale L, MacLeod A. Systematic review of the effectiveness of home versus hospital or satellite unit hemodialysis for people with end-stage renal failure. Int J Technol Assess Health Care 2004;20(3):258-68. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15446754

226. Agar JW. International variations and trends in home hemodialysis. Adv Chronic Kidney Dis 2009;16(3):205-14. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19393971

227. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. 2000 [cited: 2011 Nov 21]. Available from: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_updates/doqi_nut.html

228. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE). Evidenzbasierte Leitlinie: Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. 2006 [cited: 2011 Nov 21]. Available from: http://www.dge.de/pdf/ws/ll-fett/DGE-Leitlinie-Fett-11-2006.pdf

229. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 1999;341(23):1725-30. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10580071

230. Morath C, Zeier M, Dohler B, Schmidt J, Nawroth PP, Opelz G. Metabolic control improves long-term renal allograft and patient survival in type 1 diabetes. J Am Soc Nephrol 2008;19(8):1557-63. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18495965

231. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie, Verband Deutscher Nierenzentren der DDnÄ, Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN). Dialysestandard 2006. Nieren Hochdruckkrankh 2007;36(5):163-204.

232. Pommer W. Optimierung der Dialysebehandlung für Diabetiker. Nieren Hochdruckkrankh 2008;37(8):397-403.

233. Mickley V, Widmer MK, Debus ES. Mit der Entwicklung Schritt halten. Gefaßchirurgie 2007;12(3):159-60.

234. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B, Wolfe RA, Goodkin DA, Held PJ. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. Kidney Int 2002;61(1):305-16. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11786113

235. Vascular Access 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. Am J Kidney Dis 2006;48 Suppl 1:S176-S247. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813989

236. Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, Kooman J, Martin-Malo A, Pedrini L, Pizzarelli F, Tattersall J, Vennegoor M, Wanner C, ter WP, Vanholder R. EBPG on Vascular Access. Nephrol Dial Transplant 2007;22 Suppl 2:ii88-117. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507428

237. Sidawy AN, Spergel LM, Besarab A, Allon M, Jennings WC, Padberg FT, Jr., Murad MH, Montori VM, O'Hare AM, Calligaro KD, Macsata RA, Lumsden AB, Ascher E. The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access. J Vasc Surg 2008;48(5 Suppl):2S-25S. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19000589

238. Mickley V, Ranft J, Hollenbeck M, Haage P. Shuntchirurgie. Leitlinie zur Anlage von arteriovenösen Gefäßzugängen zur Hämodialyse sowie zur Diagnostik und Therapie von Zugangs-assoziierten Komplikationen. 2008 [cited: 2011 Nov 21]. Available from: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/004-029.html

239. Alexander K, (ed.). Gefäßkrankheiten. München: Urban und Schwarzenberg; 1993.

240. Wolowczyk L, Williams AJ, Donovan KL, Gibbons CP. The snuffbox arteriovenous fistula for vascular access. Eur J Vasc Endovasc Surg 2000;19(1):70-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10706839

241. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. N Engl J Med 1966;275(20):1089-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5923023

242. Widmer MK, Uehlinger D, Do DD, Schmidli J. Shuntchirurgie bei Hämodialysepatienten. Teil 1: Die Erstanlage. Gefaßchirurgie 2008;13(2):135-45.

243. Rooijens PP, Tordoir JH, Stijnen T, Burgmans JP, Smet de AA, Yo TI. Radiocephalic wrist arteriovenous fistula for hemodialysis: meta-analysis indicates a high primary failure rate. Eur J Vasc Endovasc Surg 2004;28(6):583-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531191

244. Hodges TC, Fillinger MF, Zwolak RM, Walsh DB, Bech F, Cronenwett JL. Longitudinal comparison of dialysis access methods: risk factors for failure. J Vasc Surg 1997;26(6):1009-19. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9423717

245. Lemson MS, Tordoir JH, van Det RJ, Welten RJ, Burger H, Estourgie RJ, Stroecken HJ, Leunissen KM. Effects of a venous cuff at the venous anastomosis of polytetrafluoroethylene grafts for hemodialysis vascular access. J Vasc Surg 2000;32(6):1155-63. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11107088

246. Widmer MK, Uehlinger D. Shuntchirurgie bei Hämodialysepatienten. Teil 2: Revisionen. Gefaßchirurgie 2008;13(2):213-24.

247. Weijmer MC, Vervloet MG, ter Wee PM. Compared to tunnelled cuffed haemodialysis catheters, temporary untunnelled catheters are associated with more complications already within 2 weeks of use. Nephrol Dial Transplant 2004;19(3):670-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767025

248. Bansal R, Agarwal SK, Tiwari SC, Dash SC. A prospective randomized study to compare ultrasound-guided with nonultrasound-guided double lumen internal jugular catheter insertion as a temporary hemodialysis access. Ren Fail 2005;27(5):561-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16152994

249. MacRae JM, Ahmed A, Johnson N, Levin A, Kiaii M. Central vein stenosis: a common problem in patients on hemodialysis. ASAIO J 2005;51(1):77-81. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15745139

250. Mokrzycki MH, Jean-Jerome K, Rush H, Zdunek MP, Rosenberg SO. A randomized trial of minidose warfarin for the prevention of late malfunction in tunneled, cuffed hemodialysis catheters. Kidney Int 2001;59(5):1935-42. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11318966

251. Gokal R, Alexander S, Ash S, Chen TW, Danielson A, Holmes C, Joffe P, Moncrief J, Nichols K, Piraino B, Prowant B, Slingeneyer A, Stegmayr B, Twardowski Z, Vas S. Peritoneal catheters and exit-site practices toward optimum peritoneal access: 1998 update. (Official report from the International Society for Peritoneal Dialysis). Perit Dial Int 1998;18(1):11-33. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9527026

252. Flanigan M, Gokal R. Peritoneal catheters and exit-site practices toward optimum peritoneal access: a review of current developments. Perit Dial Int 2005;25(2):132-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15796138

253. Scott PD, Bakran A, Pearson R, Riad H, Parrott N, Johnson RW, Gokal R. Peritoneal dialysis access. Prospective randomized trial of 3 different peritoneal catheters--preliminary report. Perit Dial Int 1994;14(3):289-90. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7948247

254. Katyal A, Mahale A, Khanna R. Antibiotic prophylaxis before peritoneal dialysis catheter insertion. Adv Perit Dial 2002;18:112-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12402600

255. National Kidney Foundation (NKF), Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy. 2006 [cited: 2011 Nov 21]. Available from: http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline_upHD_PD_VA/index.htm

256. United States Renal Data System (USRDS), National Institutes of Health (NIH), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Annual Report. Bethesda: USRDS; 2007.

257. Smets YF, Westendorp RG, van der Pijl JW, de Charro FT, Ringers J, de Fijter JW, Lemkes HH. Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. Lancet 1999;353(9168):1915-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10371569

258. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Allogeneic pancreatic islet cell transplantation for type 1 diabetes mellitus: guidance. 2008 [cited: 2011 Nov 22]. Available from: http://guidance.nice.org.uk/IPG257

259. Canadian Diabetes Association. 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. 2008 [cited: 2011 Nov 21]. Available from: http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf

260. Bundesärztekammer (BÄK). Richtlinien zur Organtransplantation gemäß §16 TPG vom 28.02.2003. 2003 [cited: 2011 Nov 21]. Available from: http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.7.45.8858

261. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Matthaei S, Kellerer M, (eds.). Therapie des Typ-1-Diabetes. S3-Leitlinie. Version 1.0. 2011 [cited: 2011 Nov 17]. Available from: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20110929.pdf

262. Remuzzi G, Ruggenenti P, Mauer SM. Pancreas and kidney/pancreas transplants: experimental medicine or real improvement? Lancet 1994;343(8888):27-31. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7905046

263. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, D'Alessandro AM, Pirsch JD. One Thousand Simultaneous Pancreas-Kidney Transplants at a Single Center With 22-Year Follow-Up. Ann Surg 2009;250:618-30. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730242

264. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, Mauer SM, Kennedy WR, Goetz FC, Robertson RP, Gruessner AC, Najarian JS. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. Ann Surg 2001;233(4):463-501. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11303130

265. Decker E, Coimbra C, Weekers L, Detry O, Honore P, Squifflet JP, Meurisse M, De RA. A retrospective monocenter review of simultaneous pancreas-kidney transplantation. Transplant Proc 2009;41(8):3389-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19857755

266. Ablorsu E, Ghazanfar A, Mehra S, Campbell B, Riad H, Pararajasingam R, Parrott N, Picton M, Augustine T, Tavakoli A. Outcome of pancreas transplantation in recipients older than 50 years: a single-centre experience. Transplantation 2008;86(11):1511-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19077882

267. Schenker P, Wunsch A, Ertas N, Schaeffer M, Rump LC, Viebahn R, Vonend O. Long-term results after simultaneous pancreas-kidney transplantation using donors aged 45 years or older. Transplant Proc 2008;40(4):923-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18555080

268. U.S. Department of Health and Human Services. OPTN/SRTR 2008 Annual report of the US Scientific Registry for Transplant Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network. Transplant Data 1998-2007. 2008.

269. McCullough KP, Keith DS, Meyer KH, Stock PG, Brayman KL, Leichtman AB. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1998-2007: access for patients with diabetes and end-stage renal disease. Am J Transplant 2009;9(4 Pt 2):894-906. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19341414

270. Gruessner RW, Sutherland DE, Kandaswamy R, Gruessner AC. Over 500 solitary pancreas transplants in nonuremic patients with brittle diabetes mellitus. Transplantation 2008;85(1):42-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18192910

271. Arbogast H. Persönliche Mitteilung des Münchner Transplantationszentrums. 2009.

272. Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Hathaway DK, Hammontree L, Kitabchi AE, Gaber LW, Saad MF, Britt LG. Results of pancreas transplantation with portal venous and enteric drainage. Ann Surg 1995;221(6):613-22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7794066

273. Robertson RP. Consequences on beta-cell function and reserve after long-term pancreas transplantation. Diabetes 2004;53(3):633-44. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14988247

274. Dieterle CD, Arbogast H, Illner WD, Schmauss S, Landgraf R. Metabolic follow-up after long-term pancreas graft survival. Eur J Endocrinol 2007;156(5):603-10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17468197

275. Martin X, Feitosa Tajra LC, Benchaib M, Dawahra M, Lefrancois N, Dubernard JM. Long-term outcome of pancreas transplantation. Transplant Proc 1997;29(5):2423-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9270792

276. Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Wiland A, Klassen DK, Fink J, Weir MR, Cangro C, Schweitzer EJ, Bartlett ST. Histologic grading of acute allograft rejection in pancreas needle biopsy: correlation to serum enzymes, glycemia, and response to immunosuppressive treatment. Transplantation 1998;66(12):1741-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9884270

277. Tibell A, Solders G, Larsson M, Brattstrom C, Tyde'n G. Superior survival after simultaneous pancreas and kidney transplantation compared with transplantation of a kidney alone in diabetic recipients followed for 8 years. Transplant Proc 1997;29(1-2):668. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9123471

278. Stratta RJ, Taylor RJ, Ozaki CF, Bynon JS, Miller SA, Knight TF, Fischer JL, Neumann TV, Wahl TO, Duckworth WC. A comparative analysis of results and morbidity in type I diabetics undergoing preemptive versus postdialysis combined pancreas-kidney transplantation. Transplantation 1993;55(5):1097-103. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8388585

279. Katz SM, Kerman RH, Golden D, Grevel J, Camel S, Lewis RM, Van Buren CT, Kahan BD. Preemptive transplantation--an analysis of benefits and hazards in 85 cases. Transplantation 1991;51(2):351-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1825243

280. Roake JA, Cahill AP, Gray CM, Gray DW, Morris PJ. Preemptive cadaveric renal transplantation--clinical outcome. Transplantation 1996;62(10):1411-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8958265

281. Landgraf R. Zur Ökonomie der Pankreastransplantation bei Diabetikern. Transplantationsmedizin 2001;13:67-75.

282. Landgraf R. Impact of pancreas transplantation on diabetic secondary complications and quality of life. Diabetologia 1996;39(12):1415-24. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8960821

283. Schäffer M, Wunsch A, Michalski S, Traska T, Schenker P, Viebahn R. Morbidität und Letalität der Nieren- und Pankreastransplantation. Single-Center-Analyse von 810 Transplantationen. Dtsch Med Wochenschr 2007;132(44):2318-22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17957594

284. Gruessner AC, Sutherland DER. Simultaneous kidney and segmental pancreas transplants as reported to the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) and to the United Network of Organ Sharing (UNOS). In: Terasaki PI, Cecka JW, editors. Clinical Transplants 2007. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 2007. p. 1-18

285. Malaise J, Steurer W, Koenigsrainer A, Mark W, Margreiter R, Van OD, Mourad M, Squifflet JP. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in a large multicenter study: surgical complications. Transplant Proc 2005;37(6):2859-60. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16182834

286. Cantarovich D, Vistoli F. Minimization protocols in pancreas transplantation. Transpl Int 2009;22(1):61-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18713147

287. Nakache R, Malaise J, Van OD. A large, prospective, randomized, open-label, multicentre study of corticosteroid withdrawal in SPK transplantation: a 3-year report. Nephrol Dial Transplant 2005;20 Suppl 2:ii40-7, ii62. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15814549

288. Sutherland DER, Gruessner RWG, Gores PF. Pancreas and islet transplantation: an update. Transplant Rev 1994;9:185-206.

289. Hawthorne WJ, Allen RD, Greenberg ML, Grierson JM, Earl MJ, Yung T, Chapman J, Ekberg H, Wilson TG. Simultaneous pancreas and kidney transplant rejection: separate or synchronous events? Transplantation 1997;63(3):352-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9039922

290. Sollinger HW. Current status of simultaneous pancreas-kidney transplantation. Transplant Proc 1994;26(2):375-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8171468

291. Stratta RJ, Taylor RJ, Ozaki CF, Bynon JS, Miller SA, Baker TL, Lykke C, Krobot ME, Langnas AN, Shaw BW, Jr. The analysis of benefit and risk of combined pancreatic and renal transplantation versus renal transplantation alone. Surg Gynecol Obstet 1993;177(2):163-71. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8342097

292. Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Egidi MF, Grewal HP, Kizilisik AT, Nezakatgoo N, Gaber LW, Gaber AO. A prospective comparison of simultaneous kidney-pancreas transplantation with systemic-enteric versus portal-enteric drainage. Ann Surg 2001;233(6):740-51. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371732

293. Kaufman DB, Leventhal JR, Koffron A, Gheorghiade M, Elliott MD, Parker MA, Abecassis MM, Fryer JP, Stuart FP. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in the mycophenolate mofetil/tacrolimus era: evolution from induction therapy with bladder drainage to noninduction therapy with enteric drainage. Surgery 2000;128(4):726-37. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11015108

294. Bruce DS, Newell KA, Woodle ES, Cronin DC, Grewal HP, Millis JM, Ruebe M, Josephson MA, Thistlethwaite JR, Jr. Synchronous pancreas-kidney transplantation with portal venous and enteric exocrine drainage: outcome in 70 consecutive cases. Transplant Proc 1998;30(2):270-1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9532030

295. Ekkhoff DE, Sollinger HW. Surgical complications after simultaneous pancreas-kidney transplant with bladder drainage. In: Terasaki PI, Cecka JW, editors. Clinical Transplants. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1993. p. 185-91

296. Nymann T, Shokouh-Amiri MH, Elmer DS, Stratta RJ, Gaber AO. Diagnosis, management, and outcome of late duodenal complications in portal-enteric pancreas transplantation: case reports. J Am Coll Surg 1997;185(6):560-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9404880

297. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. Q J Med 1980;49(193):95-108. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7433630

298. Hosking DJ, Bennett T, Hampton JR. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes 1978;27(10):1043-55. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/359387

299. Hathaway DK, el-Gebely S, Cardoso SS, Elmer DS, Gaber AO. Autonomic cardiac dysfunction in diabetic transplant recipients succumbing to sudden cardiac death. Transplantation 1995;59(4):634-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7878771

300. Comi G, Galardi G, Amadio S, Bianchi E, Secchi A, Martinenghi S, Caldara R, Pozza G, Canal N. Neurophysiological study of the effect of combined kidney and pancreas transplantation on diabetic neuropathy: a 2-year follow-up evaluation. Diabetologia 1991;34 Suppl 1:S103-S107. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1936670

301. Hathaway DK, Abell T, Cardoso S, Hartwig MS, el GS, Gaber AO. Improvement in autonomic and gastric function following pancreas-kidney versus kidney-alone transplantation and the correlation with quality of life. Transplantation 1994;57(6):816-22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8154027

302. Gaber AO, Hathaway DK, Abell T, Cardoso S, Hartwig MS, el GS. Improved autonomic and gastric function in pancreas-kidney vs kidney-alone transplantation contributes to quality of life. Transplant Proc 1994;26(2):515-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8171531

303. Rosen CB, Frohnert PP, Velosa JA, Engen DE, Sterioff S. Morbidity of pancreas transplantation during cadaveric renal transplantation. Transplantation 1991;51(1):123-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1846252

304. Bohman SO, Tyden G, Wilczek H, Lundgren G, Jaremko G, Gunnarsson R, Ostman J, Groth CG. Prevention of kidney graft diabetic nephropathy by pancreas transplantation in man. Diabetes 1985;34(3):306-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3918902

305. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DE, Najarian JS, Goetz FC, Steffes MW. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. N Engl J Med 1989;321(2):80-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2659996

306. el-Gebely S, Hathaway DK, Elmer DS, Gaber LW, Acchiardo S, Gaber AO. An analysis of renal function in pancreas-kidney and diabetic kidney-alone recipients at two years following transplantation. Transplantation 1995;59(10):1410-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7770927

307. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 1998;339(2):69-75. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654536

308. Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, Davis CL, Kasiske BL, Larsen J, Leichtman AB, Delmonico FL. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. Am J Kidney Dis 2004;44(3):529-42. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15332226

309. Shipman KE, Patel CK. The effect of combined renal and pancreatic transplantation on diabetic retinopathy. Clin Ophthalmol 2009;3:531-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19898624

310. Cheung AT, Perez RV, Chen PC. Improvements in diabetic microangiopathy after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation: a computer-assisted intravital microscopy study on the conjunctival microcirculation. Transplantation 1999;68(7):927-32. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10532529

311. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini MS, Del CM, Vistoli F, Rizzo G, Barsotti M, Del PS, Mosca F, Boggi U, Marchetti P. Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type 1 diabetic patients. Diabetologia 2006;49(12):2977-82. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021920

312. Chow VC, Pai RP, Chapman JR, O'Connell PJ, Allen RD, Mitchell P, Nankivell BJ. Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. Clin Transplant 1999;13(4):356-62. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10485379

313. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini M, Aragona M, Boggi U, Vistoli F, Rizzo G, Del PS, Mosca F, Marchetti P. Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. Transpl Int 2005;18(5):619-22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15819813

314. Wang Q, Klein R, Moss SE, Klein BE, Hoyer C, Burke K, Sollinger HW. The influence of combined kidney-pancreas transplantation on the progression of diabetic retinopathy. A case series. Ophthalmology 1994;101(6):1071-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8008349

315. Konigsrainer A, Miller K, Steurer W, Kieselbach G, Aichberger C, Ofner D, Margreiter R. Does pancreas transplantation influence the course of diabetic retinopathy? Diabetologia 1991;34 Suppl 1:S86-S88. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1936704

316. Ulbig M, Kampik A, Thurau S, Landgraf R, Land W. Long-term follow-up of diabetic retinopathy for up to 71 months after combined renal and pancreatic transplantation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1991;229(3):242-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1869059

317. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE, Mauer SM, Robison LL, Cantrill HL, Knobloch WH, Najarian JS. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1988;318(4):208-14. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3275895

318. Evans RW. Quality of life assessment and the treatment of end-stage renal disease. Transplant Rev 1990;4:28-35.

319. Piehlmeier W, Bullinger M, Kirchberger I, Land W, Landgraf R. Evaluation of the quality of life of patients with insulin-dependent diabetes mellitus before and after organ transplantation with the SF 36 health survey. Eur J Surg 1996;162(12):933-40. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9001873

320. Piehlmeier W, Bullinger M, Nusser J, Konig A, Illner WD, Abendroth D, Land W, Landgraf R. Quality of life in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients prior to and after pancreas and kidney transplantation in relation to organ function. Diabetologia 1991;34 Suppl 1:S150-S157. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1936684

321. Sureshkumar KK, Patel BM, Markatos A, Nghiem DD, Marcus RJ. Quality of life after organ transplantation in type 1 diabetics with end-stage renal disease. Clin Transplant 2006;20(1):19-25. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16556148

322. Matas AJ, Halbert RJ, Barr ML, Helderman JH, Hricik DE, Pirsch JD, Schenkel FA, Siegal BR, Liu H, Ferguson RM. Life satisfaction and adverse effects in renal transplant recipients: a longitudinal analysis. Clin Transplant 2002;16(2):113-21. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966781

323. Huting J. Course of left ventricular hypertrophy and function in end-stage renal disease after renal transplantation. Am J Cardiol 1992;70(18):1481-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1442622

324. Gaber AO, el-Gebely S, Sugathan P, Elmer DS, Hathaway DK, McCully RB, Shokouh-Amiri MH, Burlew BS. Early improvement in cardiac function occurs for pancreas-kidney but not diabetic kidney-alone transplant recipients. Transplantation 1995;59(8):1105-12. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7732555

325. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Johnson DW, Isbel NM. Impact of obesity on renal transplant outcomes. Nephrology (Carlton) 2005;10(4):405-13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16109090

326. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. Transplantation 2002;73(1):70-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792981

327. University of Heidelberg. Collaborative Transplant Study. Outcome Graphs. 2009 [cited: 2009 Dez 02]. Available from: http://www.ctstransplant.org/public/graphics.shtml

328. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. Clin Transplant 2005;19(4):433-55. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16008587

329. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. J Am Soc Nephrol 2002;13(5):1358-64. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11961024

330. Tyden G, Bolinder J, Solders G, Brattstrom C, Tibell A, Groth CG. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. Transplantation 1999;67(5):645-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10096516

331. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nickeleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN,

Valente M. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. Am J Transplant 2008;8(4):753-60. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294345

332. Gerich JE, Mokan M, Veneman T, Korytkowski M, Mitrakou A. Hypoglycemia unawareness. Endocr Rev 1991;12(4):356-71. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1760993

333. Ledochowski M. Klinische Ernährungsmedizin. Berlin: Springer; 2010.

334. Fritschka E, Mahlmeister J, Liebscher-Steinecke R, Schätzlein S, Endlein-Frank E. Rehabilitation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Dialysepatienten und nach Nierentransplantation. Nieren Hochdruckkrankh 2000;29(11):555-65.

335. Fritschka E, Mahlmeister J. Ein multidisziplinäres Gesundheitstraining für nierenkranke Patienten im Rahmen der stationären Rehabilitation. Prax Klin Verhaltensmed Rehab 2001;54:1-4.

336. Fritschka E, Mahlmeister J, Liebscher-Steinecke R. Sozialmedizinische Begutachtung bei Krankheiten der Niere - Rolle der K/DOQI-Leitlinien. DRV-Schriften 2003;40:216-7.

337. Mahlmeister J, Fritschka E. Langzeiteffekt einer multidisziplinären Schulung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf Nierenfunktion und renale Risikofaktoren. Nieren Hochdruckkrankh 2003;32(10):437-44.

338. Muthny FA, Koch U. Quality of life of patients with end-stage renal failure. A comparison of hemodialysis, CAPD, and transplantation. Contrib Nephrol 1991;89:265-73. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1893735

339. Huang Y, Zhang R, Culler SD, Kutner NG. Costs and effectiveness of cardiac rehabilitation for dialysis patients following coronary bypass. Kidney Int 2008;74(8):1079-84. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650790

340. Sabariego C, Grill E, Brach M, Fritschka E, Mahlmeister J, Stucki G. Incremental cost-effectiveness analysis of a multidisciplinary renal education program for patients with chronic renal disease. Disabil Rehabil 2010;32(5):392-401. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20095953

341. Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV-Bund). Leitlinie für die Rehabilitation bei Diabetes mellitus Typ 2. Modulare Therapiestandards zur Reha-Qualitätssicherung. 2009 [cited: 2011 Nov 22]. Available from: http://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/de/Inhalt/Zielgruppen/01_sozialmedizin_forschung/02_qualitaetssicherung/Leitlinien/Diabetes/RTS_Diabetes_Uebersichtsseite.html?nn=28150

342. Pommer W, Bressel F, Chen F, Molzahn M. There is room for improvement of preterminal care in diabetic patients with end-stage renal failure--the epidemiological evidence in Germany. Nephrol Dial Transplant 1997;12(7):1318-20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9249763

343. Frimat L, Loos-Ayav C, Panescu V, Cordebar N, Briancon S, Kessler M. Early referral to a nephrologist is associated with better outcomes in type 2 diabetes patients with end-stage renal disease. Diabetes Metab 2004;30(1):67-74. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15029100

344. Wauters JP, Lameire N, Davison A, Ritz E. Why patients with progressing kidney disease are referred late to the nephrologist: on causes and proposals for improvement. Nephrol Dial Transplant 2005;20(3):490-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15735240

345. Cummins RO, Smith RW, Inui TS. Communication failure in primary care. Failure of consultants to provide follow-up information. JAMA 1980;243(16):1650-2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7359754

346. Obialo CI, Ofili EO, Quarshie A, Martin PC. Ultralate referral and presentation for renal replacement therapy: socioeconomic implications. Am J Kidney Dis 2005;46(5):881-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16253728

347. Eller M, Holle R, Landgraf R, Mielck A. Social network effect on self-rated health in type 2 diabetic patients--results from a longitudinal population-based study. Int J Public Health 2008;53(4):188-94. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18716722

348. BKK Bundesverband. Sozialversicherungsgesetze 2008. Kompaktausgabe. SGB IV, V, IX, XI und Verträge. Stand: 1. Juli 2008. Köln: Wolters Kluwer; 2007.

349. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 7 der Neunten Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (9. RSA-ÄndV) vom 18. Februar 2004. 2008 [cited: 2011 Nov 22]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-600/2008-05-15-DMP-Dia1-Aktualisierung.pdf

350. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 1 der Zwölften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (12. RSA-ÄndV) vom 15. August 2005. 2008 [cited: 2011 Nov 22]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-603/2008-05-15-DMP-Dia2-Aktualisierung.pdf

351. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Gramsch E, Hoppe JD, Jonitz G, Köhler A, Ollenschläger G, Thomeczek C, (eds.). Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. 3rd ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2008.

352. Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). 1988 [cited: 2011 Nov 22]. Available from: http://bundesrecht.juris.de/sgb_5/index.html

353. Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS). Sozialgesetzbuch - Neuntes Buch (SGB IX) - Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen. 2001 [cited: 2008 Nov 10]. Available from: http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/sgb_9/index.html

354. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Curriculum Ärztliches Qualitätsmanagement. 4. Aufl. ed. Berlin: BÄK; 2007. (Texte und Materialien der Bundesärztekammer zur Fortbildung und Weiterbildung; 10). Available from: http://www.baek.de/page.asp?his=1.120.1116.4714

355. Bundesärztekammer (BÄK). Adressen der Landesärztekammern. 2011 [cited: 2011 Nov 22]. Available from: http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.8.5585

356. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. 2008 [cited: 2011 Nov 22]. Available from: http://www.kbv.de/themen/qualitaetsmanagement.html

357. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätssicherung bei den Kassenärztlichen Vereinigungen. Berlin: KBV; 2005.

358. Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV-Bund). Reha-Qualitätssicherung. 2010 [cited: 2011 Nov 23]. Available from: http://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/de/Navigation/Rehabilitation/qualitaetssicherung_node.html

359. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2011 [cited: 2011 Nov 22]. Available from: http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/ab/0/

360. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS). Programme und Qualitätsreporte. 2008 [cited: 2011 Nov 23]. Available from: http://www.bqs-online.de

361. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). QMA - Das Informations- und Fortbildungsprogramm für Qualitätsmanagement in der ärztlichen Versorgung. 2008 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.q-m-a.de/q-m-a

362. Harter M, Bermejo I, Kratz S, Schneider F. Fortbildungs- und Qualitätsmanagement-Massnahmen zur Implementierung von Versorgungsleitlinien. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2003;97 Suppl 4:67-73. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14710670

363. Birkner B. Zertifizierung einer gastroenterologischen Gemeinschaftspraxis nach DIN ISO EN 9001 - vernetzt mit den Leitlinien einer wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaft. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2000;94(8):639-43. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11084717

364. Schubert I, Lelgemann M, Kirchner H, von Ferber C, von Ferber L, Ollenschläger G, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), PMV forschungsgruppe, Leitliniengruppe Hessen. Handbuch zur Entwicklung regionaler Leitlinien. Norderstedt: BoD, Books on Demand; 2006. (äzq Schriftenreihe; 26).

365. Fessler J, Gross J, Papendick H, Schubert I. Qualitative und ökonomische Auswirkungen der Implementierung hausärztlicher Leitlinien in ein Ärztenetz. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2006;100(2):107-12. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686444

366. Kirchner H, Ollenschläger G. Implementierung von Leitlinien in Praxisnetzen. In: Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), editor. Handbuch für Netzberater. Köln: KBV; 2000. p. 1-4

367. Papendick HA. Zur Qualitätssicherung der Arzneimittelversorgung. Operationalisierung von Leitlinien mittels Verordnungsdaten - Dargestellt am Beispiel der Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen. Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln. Köln: Univ. zu Köln; 2002. Available from: http://www.evimed.info/mediapool/46/460824/data/DissPapendick.pdf

368. Geraedts M, Jäckel W, Thomeczek C, Altenhofen L, Birkner B, Blumenstock G, Gibis B, Kopp I, Kugler C, Ollenschläger G, Raspe H, Reiter A, Szecsenyi J, Zorn U. Qualitätsindikatoren in Deutschland. Positionspapier des Expertenkreises Qualitätsindikatoren beim Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Berlin. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2005;99(4-5):329-31. http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/literatur/qi-positionspapier.pdf

369. Kirchner H, Ollenschläger G. Implementierung von Leitlinien. Netze auf dem Weg zur evidenzbasierten Medizin. In: Tophoven C, Lieschke L, editors. Integrierte Versorgung. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2002. p. 63-106

370. Lelgemann M, Ollenschläger G. Evidenzbasierte Leitlinien und Behandlungspfade. Ergänzung oder Widerspruch? Internist (Berl) 2006;47(7):690-8.

371. Weinbrenner S, Sänger S, Weingart O, Ollenschläger G. Methoden und Techniken der Evidenzbasierten Medizin. In: Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), editor. Handbuch Qualitätszirkel. 2nd ed. Berlin: 2008.

372. Richter D. Qualitätsindikatoren für die psychiatrische Versorgung - Eine Übersicht über Kriterien, Methoden und Probleme. Krankenhauspsych 2004;15:104-13.

373. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. Berlin: ÄZQ; 2009. (äzq Schriftenreihe; 36). Available from: http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf

374. Thorsen T, Mäkelä M, (eds.). Changing professional practice - theory and practice of clinical guidelines implementation. Copenhagen: Danish Institute for Health Services Research (DSI); 1999. (DSI-Rapport; 99.05).

375. 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-72. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14960256

376. Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Bero L, Grilli R, Harvey E, Oxman A, O'Brien MA. Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. Med Care 2001;39(8 Suppl 2):II2-45. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583120

377. von Korff M, Goldberg D. Improving outcomes in depression. BMJ 2001;323(7319):948-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11679372

378. Icks A, Rathmann W, Rosenbauer J, Giani G, Robert Koch Institut (RKI). Diabetes mellitus. Berlin: RKI; 2005. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 24). Available from: http://www.rki.de/cln_116/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/diabetes__mellitus,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/diabetes_mellitus.pdf

379. Köster I, von Ferber L, Ihle P, Schubert I, Hauner H. The cost burden of diabetes mellitus: the evidence from Germany--the CoDiM study. Diabetologia 2006;49(7):1498-504. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16752168

380. Köster I, Hauner H, von Ferber L. Heterogenität der Kosten bei Patienten mit Diabetes mellitus: Die KoDiM-Studie. Dtsch Med Wochenschr 2006;131(15):804-10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16607599

381. von Ferber L, Koster I, Hauner H. Medical costs of diabetic complications total costs and excess costs by age and type of treatment results of the German CoDiM Study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007;115(2):97-104. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17318768

382. Hauner H. Kosten und Anzahl der Typ-2-Diabetes-Fälle in Deutschland. Diabetologe 2006;(Suppl 1):S38-43.

383. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of screening for disease, Public Health Papers, No. 34. 1968 [cited: 2011 Nov 22]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf

384. Holland.W.W., Stewart.S. Screening in health care: benefit or bane? London: Nuffield Provincial Trust; 1990.

385. Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI). CARI Guidelines. 2004 [cited: 2011 Nov 22]. Available from: http://www.cari.org.au/guidelines.php

386. Strippoli GF, Craig M, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD004136. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235351

387. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Use of Glycated Hemoglobin and Microalbuminuria in the Monitoring of Diabetes Mellitus. 2003 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.ahrq.gov/clinic/tp/glycatp.htm

388. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Devereux RB, de FU, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. Hypertension 2005;45(2):198-202. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15655123

389. Newman DJ, Mattock MB, Dawnay AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, Hitman GA, Hawke C. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. Health Technol Assess 2005;9(30):iii-163. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16095545

390. Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G, Keen H, Burt D, Hughes JM, Fitzgerald AP, Sandhu B, Jackson PG. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. Diabetes 1998;47(11):1786-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9792549

391. Neil A, Hawkins M, Potok M, Thorogood M, Cohen D, Mann J. A prospective population-based study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. Diabetes Care 1993;16(7):996-1003. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8359108

392. de Zeeuw D., Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. Circulation 2004;110(8):921-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302780

393. Christianson TJ, Bryant SC, Weymiller AJ, Smith SA, Montori VM. A pen-and-paper coronary risk estimator for office use with patients with type 2 diabetes. Mayo Clin Proc 2006;81(5):632-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16706261

394. Cirillo M, Senigalliesi L, Laurenzi M, Alfieri R, Stamler J, Stamler R, Panarelli W, De Santo NG. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: The Gubbio Population Study. Arch Intern Med 1998;158(17):1933-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9759691

395. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. Circulation 2005;112(7):969-75. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087792

396. Solomon SD, Lin J, Solomon CG, Jablonski KA, Rice MM, Steffes M, Domanski M, Hsia J, Gersh BJ, Arnold JM, Rouleau J, Braunwald E, Pfeffer MA. Influence of albuminuria on cardiovascular risk in patients with stable coronary artery disease. Circulation 2007;116(23):2687-93. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18025537

397. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. Circulation 2004;110(1):32-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15210602

398. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE, Wareham NJ. A prospective study of microalbuminuria and incident coronary heart disease and its prognostic significance in a British population: the EPIC-Norfolk study. Am J Epidemiol 2004;159(3):284-93. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14742289