



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

**Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften**

Nationale VersorgungsLeitlinie

Typ-2-Diabetes

**Nierenerkrankungen bei Diabetes
im Erwachsenenalter**

Langfassung

Konsultationsfassung

Version Konsultation 1.0
15. Februar 2010

**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

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

sowie

- Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft (AkdaÄ) <http://www.akdae.de>
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft für klinische
Nephrologie (DAGKN) <http://www.nephrologie.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 Chirurgie (DGCh) <http://www.dgch.de>
- Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie
(DGG) <http://www.gefaesschirurgie.de>
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
(DGIM) (vertreten durch die DDG) <http://www.dgim.de>
- 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>
- Gesellschaft für Nephrologie (GfN) <http://www.nierengesellschaft.de>
- 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
Wegelystr. 3/Herbert-Lewin-Platz, 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 am **tt.mm.jjjj** durch die Planungsgruppe verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis **tt.mm.jjjj** gültig.

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).

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Version X.X, [cited: tt.mm.jjjj]. Available from: <http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de>



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

Gesellschaft für Nephrologie (GfN)

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. Herbert Imig

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCh)

Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Dr. med. Christof Mayer

Fachkommission Diabetes der Sächsischen Landesärztekammer

Prof. Dr. med. Wolfgang Pommer

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie (DAGKN)

Prof. Dr. med. Karl Heinz Rahn

Deutsche Hochdruckliga

PD Dr. med. Ulrike Rothe

Fachkommission Diabetes der Sächsischen Landesärztekammer

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. Dagmar Villarroel Gonzalez, MPH (bis Mai 2009); Dr. Berit Meyerrose (ab Mai 2009), Beate Weikert, Ärztin (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	8
II. Zielsetzung, Adressaten und Anwendungsbereich	9
Zielsetzung und Fragestellung.....	9
Adressaten und Anwendungsbereich.....	10
III. Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen	10
Auswahl der Quell-Leitlinien	11
Evidenz- und Empfehlungsgrade.....	12
IV. Verwendete Abkürzungen	14
Studienverzeichnis.....	16

Empfehlungen und Statements

1. Definition und Epidemiologie	18
Hintergrund und Definition	18
Epidemiologie	18
Natürlicher Verlauf.....	18
2. Risikofaktoren und Screening auf Albuminurie	19
Screening auf Albuminurie bei Diabetikern	19
Differentialdiagnose der Mikroalbuminurie	20
3. Anamnese und allgemeine Diagnostik	21
Anamnese.....	21
Grunduntersuchung bei Patienten mit Verdacht auf Nierenerkrankung bei Diabetes.....	21
(Siehe Algorithmus 1).	21
Differentialdiagnostische Abklärung einer Nierenschädigung	21
(Siehe Tabelle 3).....	21
Weitergehende Diagnostik bei Patienten mit Diabetes und Nephropathie.....	21
Bildgebung bei Patienten mit Nierenerkrankung	25
Applikation von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln	26
Alternative: CO ₂ -Angiographie.....	26
4. Therapie	27
4.1 Allgemeine Behandlungsstrategien	27
Anämie.....	27
Rauchen und Progression der Nephropathie	27
Weitere Maßnahmen	27
4.2 Spezifische therapeutische Maßnahmen – Pharmakotherapie.....	28
Einsatz von Antihypertensiva bei Patienten mit normalem Blutdruck	30
Therapie der Dyslipoproteinämien	32
4.3 Behandlung weiterer Folgeerkrankungen.....	33
Urämischer Pruritus.....	33
Sexuelle Funktionsstörungen	34

Maligne Erkrankungen.....	34
4.4. Nierenersatztherapie bei Diabetes mellitus	35
Vorbereitung und Indikationsstellung einer Nierenersatztherapie.....	35
Auswahl des Nierenersatzverfahrens.....	35
Gefäßzugang für Hämodialyse.....	35
Zentralvenöse Dialysekatheter	36
Peritonealdialyse (PD).....	36
Nieren-/Pankreastransplantation bei Patienten mit Typ-1-Diabetes	36
Qualität der Nachsorge.....	36
Nierentransplantation bei Typ-2-Diabetes	37
Postoperative Nachsorge	37
5. Rehabilitation bei Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus	38
Besonderheiten der Rehabilitation bei Diabetes und Nierenerkrankungen.....	38
Indikationen.....	38
Rehabilitation im Vordialysestadium.....	38
Rehabilitation im Dialysestadium.....	39
Rehabilitation nach Nierentransplantation.....	39
6. Versorgungsmanagement und Schnittstellen.....	40
7. Qualitätsmanagement, Qualitätsindikatoren und Leitlinien-Implementierung.....	42
Qualitätsindikatoren	42

Hintergrund und Evidenz

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.....	48
H 2.1 Risikofaktoren für Nierenerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus	48
H 2.2 Screening auf Albuminurie bei Menschen mit Diabetes mellitus	50
H 3 Anamnese und allgemeine Diagnostik	54
H 3.1 Anamnese	54
H 3.2 Grunduntersuchung bei Patienten mit Verdacht auf Nierenerkrankung bei Diabetes	54
H 3.3 Differentialdiagnostische Abklärung einer Nierenschädigung	55
H 3.4 Weitergehende Diagnostik bei Patienten mit Diabetes und Nephropathie	58
H 3.5 Bildgebung bei Patienten mit Nierenerkrankung.....	59
H 4 Therapie.....	64
H 4.1 Allgemeine Behandlungsstrategien	64
H 4.2 Spezifische therapeutische Maßnahmen – Pharmakotherapie	66
H 4.3 Behandlung weiterer Folgeerkrankungen	97
H 4.4 Nierenersatztherapie bei Diabetes mellitus	101
H 5 Rehabilitation bei Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus	123



H 5.1 Besonderheiten der Rehabilitation bei Diabetes und Nierenerkrankungen.....	123
H 5.2 Indikationen.....	125
H 5.3 Rehabilitation im Vordialysestadium.....	125
H 5.4 Rehabilitation im Dialysestadium.....	126
H 5.5 Rehabilitation nach Nierentransplantation.....	127
H 5.6 Verfügbarkeit von spezialisierten stationären und ambulanten Rehabilitationseinrichtungen.....	127
H 6 Versorgungsmanagement und Schnittstellen.....	128
H 6.1 Bereich der Grundversorgung (Langzeitbetreuung).....	128
H 6.2 Mitbetreuung durch den Diabetologen bzw. eine qualifizierte Einrichtung.....	129
H 6.3 Mitbetreuung durch den Nephrologen.....	129
H 6.4 Einweisung zur stationären Behandlung.....	130
H 6.5 Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme.....	130
H 7 Qualitätsmanagement, Qualitätsindikatoren und Leitlinien- Implementierung.....	132
H 7.1 Qualitätsmanagement.....	132
H 7.2 Qualitätsindikatoren.....	133
H 7.3 Leitlinien-Implementierung.....	135
H 7.4 Kosten.....	135
Abbildungsverzeichnis.....	137
Algorithmusverzeichnis.....	137
Tabellenverzeichnis.....	137
Anhang	
Anhang 1: ACE-Hemmer.....	140
Anhang 2: AT1-Rezeptor-Antagonisten.....	141
Anhang 3: Kalziumantagonisten.....	142
Anhang 4: Betablocker.....	143
Anhang 5: Diuretika.....	144
Anhang 6: Lipidsenker.....	145
Anhang 7: Algorithmus AHB.....	146
Anhang 8: Wege zur medizinischen Rehabilitation/Antrag auf medizinische Rehabilitation als Leistung zur Teilhabe.....	148
Anhang 9: Position der DEGAM zum Albuminurie-Screening bei Diabetikern.....	149
Anhang 10: Materialien der Kassenärztlichen Vereinigungen zum DMP Diabetes.....	152
L. Literatur.....	154



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 Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie (DAGKN)**, der **Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)**, der **Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)**, der **Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCh)**, 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 **Gesellschaft für Nephropathie (GfN)**, 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 Januar 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, 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 Schnittstellen 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.
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 fortgeschrittener 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 konsentrierte 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 Disease. 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 Schritte:

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) Konsensus.
 - 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 Konsensusprozesses).
 - 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 geleitet 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 die Domäne 3 des DELBI-Instruments 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.

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 der 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 90 %) 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 Peritonealdialyse
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
ASS	Acetyl-Salicyl-Säure
AT1-Rezeptorantagonisten	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	Cytomegalievirus
CNI Stadium	Stadium der chronischen Niereninsuffizienz
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomografie
CTA	CT-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
HbA _{1c}	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 (<i>Formel zur Bewertung von Nierenerkrankungen</i>)
MMF	Mycophenolate Mofetil
MRA	MR-Angiographie
MRT	Magnetresonanztomografie
NFS	Nephrogene Systemische Fibrose
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.	vor allem
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 Diamicon MR Controlled Evaluation
ALLHAT-Studie	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
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
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 Leitlinientext 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 genutzten Einheit wiedergegeben.

Die Umrechnung von HbA1c-Wert % in HbA1cWert -mmol/mol erfolgt nach der Formel:

$$\text{HbA1c mmol/mol} = (\% \text{ HbA1c} - 2,15) \times 10,929$$

Ersetzt durch Version 1.0

A. Empfehlungen und Statements



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 ist noch nicht einer diabetischen Nephropathie (DNP) entsprechend, 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 [29]. Im fortgeschrittenen Stadium führt sie ohne Nierenersatztherapie zum Tod. Das Risiko ist bei beiden Krankheitsgruppen – Typ-1 wie Typ-2 – gleich.

Aus den Daten von QUASI-NIERE [30] 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 Diabetiker 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 [31; 32].

Natürlicher Verlauf

Albuminurie und Nierenfunktionsverlust sind unabhängige Risikomarker für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Sie identifizieren Menschen mit Diabetes als kardiovaskuläre Hochrisikogruppe. Die Wahrscheinlichkeit für Diabetiker mit Albuminurie an einem kardiovaskulären Ereignis(?) zu sterben, liegt danach um ein Vielfaches höher als die Wahrscheinlichkeit eine Niereninsuffizienz zu entwickeln [33]. 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.



2. Risikofaktoren und Screening auf Albuminurie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Risikofaktoren für Nierenerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus	
<p>2-1</p> <p>Risikofaktoren für eine Nierenerkrankung sollen erfasst und soweit wie möglich behandelt werden.</p>	↑↑
<p>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.</p> <p>Folgende Risikofaktoren sind zu beachten [10]:</p> <p><u>Beeinflussbare Risikofaktoren</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperglykämie; • Bluthochdruck; • Albuminausscheidungsrate; • Tabakkonsum; • Hyperlipidämie – hohe LDL-Cholesterin- und Triglyceridspiegel; • erniedrigte Werte für HDL-Cholesterin; • erhöhter Body-Mass-Index. <p><u>Nichtbeeinflussbare Risikofaktoren</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 [34]. 	
Screening auf Albuminurie bei Diabetikern	
<p>Mikroalbuminurie ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung und den Verlust der glomerulären Filtrationsrate [35]. Weiterhin ist sie ein Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität. Dies gilt für Patienten mit und ohne Diabetes mellitus [9].</p>	
<p>2-2</p> <p>Patienten mit einem Diabetes sollen auf Albuminurie gescreent werden, da dies eine zusätzliche Risikoabschätzung für kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen erlaubt.</p>	↑↑

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 Diabetikern“ findet sich das vollständige Minderheitsvotum der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).

<p>2-3</p> <p>Das Mikroalbuminurienescreening 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.</p>	
<p>2-4</p> <p>Zum Screening auf Albuminurie soll der Albumin-Kreatinin-Quotient im ersten Morgenurin bestimmt werden.</p>	
<p>2-5</p> <p>Es gilt die 2 aus 3 Regel: Wenn zwei hintereinander zu analysierende Urinproben einheitlich positiv oder negativ sind, ist eine Albuminurie bewiesen oder ausgeschlossen. Wenn eine der Urinproben negativ und die andere positiv ist, sollte eine 3. Urinprobe auf Albuminurie getestet werden.</p>	<p>Statement</p>
<p>2-6</p> <p>Die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) soll zur Einschätzung der Nierenfunktion berechnet werden.</p>	
<p>Differentialdiagnose der Mikroalbuminurie</p>	
<p>Der Befund einer Mikroalbuminurie kann wie folgt interpretiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Daneben ist zu denken an:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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	Empfehlungsgrad
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 Untersuchung des Urins auf Erythrozyten, Leukozyten und Albumin sowie die Bestimmung der eGFR erfolgen.	↑↑
Differentialdiagnostische Abklärung einer Nierenschädigung (Siehe Tabelle 3).	
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.	↑↑

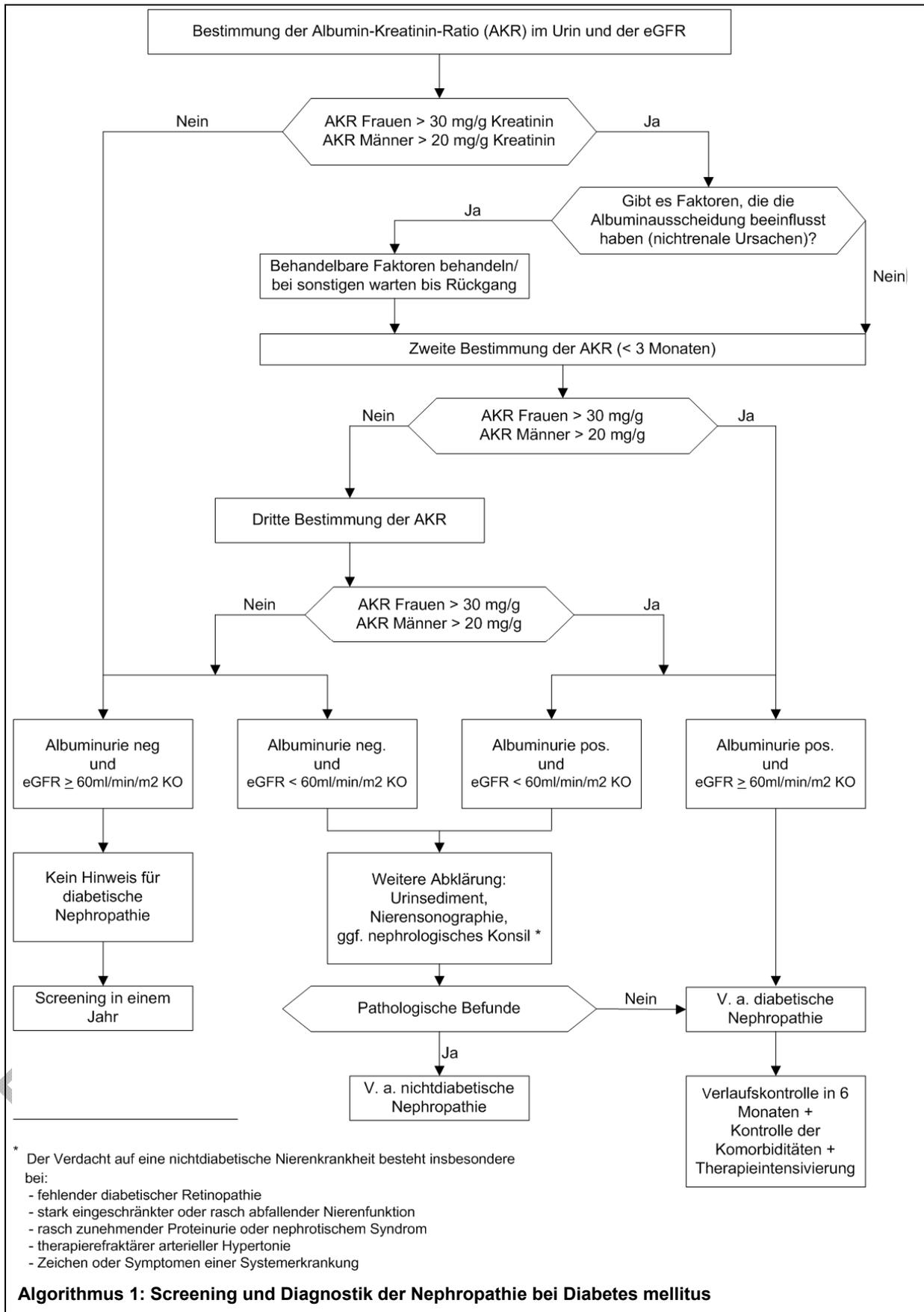


Tabelle 2: Erforderliche Untersuchungen mit häufigen/wichtigen Differentialdiagnosen bei Diabetikern mit Proteinurie und/oder einer eGFR < 60 ml/min.

Untersuchung/ Evaluation	Befund	Differentialdiagnose (Auswahl)	Weiterführende Diagnostik	Therapie/ Mitbetreuung
Erforderliche Untersuchungen				
Anamnese	Generalisierte Arteriosklerose (z. B. pAVK, KHK)	Nierenarterienstenose	Farbdoppler, CT od. MRT der Nierenarterien	PTA evtl. Operation nach Absprache mit dem Nephrologen
	Langjähriger Hypertonus	Nephrosklerose	Sonographie der Nieren: kleine Nieren	Gute Blutdruckeinstellung 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	Strömungsgeräusch (paraumbilikal/Flanke)	Nierenarterienstenose	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 Antibiotogramm	Antibiotische Therapie, bei wiederkehrenden Harnwegsinfekten Vorstellung beim Urologen
Kreatinin-kontrollen	Rascher Anstieg	Akutes Nierenversagen, rapid progressive Glomerulonephritis	Anamnese (NSAR oder Kontrastmittel?), 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, Nierenvenenthrombose	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 Glo- merulonephritis, 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)	Dysmorphie 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	Empfehlungsgrad
Bildgebung bei Patienten mit Nierenerkrankung	
Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel	
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	
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 Abwägung unumgänglich, muss die Kontrastmittelmenge so gering wie möglich gehalten werden.	
3-6 Alle Patienten mit Diabetes, die jodhaltige KM erhalten, sollen sich zum Zeitpunkt der KM-Applikation in einem ausgeglichenen Volumenstatus befinden.	↑↑
3-7 Der Serumkreatininspiegel soll innerhalb einer Woche vor sowie 24-72 Stunden nach Applikation jodhaltiger KM bestimmt werden.	↑↑
Keine gesicherten Indikationen zur Nephroprotektion	
Folgende Maßnahmen haben keine gesicherte Indikation zur Nephroprotektion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel: <ul style="list-style-type: none"> • Acetylcystein [36; 37]; • anschließend durchgeführte Dialyse [36; 37]; • 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. <ul style="list-style-type: none"> • 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 ARBs während der KM-Behandlung unverändert eingenommen werden [38]. • Metformin: Absetzen am Tag der Behandlung und nicht wieder ansetzen bis klar ist, dass keine KIN eingetreten ist (die Fachinformation empfiehlt, Metformin 48 Stunden vor der Untersuchung auszusetzen und die Therapie nicht früher als 48 Stunden nach Beendigung der Untersuchung und nach Sicherstellung der normalen Nierenfunktion fortzusetzen). In Abhängigkeit von Blutzuckerkontrolle und Nierenfunktion kann eine alternative Therapie mit Insulin erwogen werden [38]. • Diuretika: Eine prophylaktische forcierte Diurese mit Schleifendiuretika steigert das Risiko für eine KIN. Die meisten Autoren raten dazu, die Diuretika 24 Stunden vor der KM-Gabe zu stoppen und sie erst 24 Stunden nach der Behandlung wieder einzusetzen [38]. 	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<u><i>Fazit für die Praxis</i></u>	
<p>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.</p>	
Applikation von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln	
<p>3-8</p> <p>Vor der Verabreichung gadoliniumhaltiger KM soll die Möglichkeit einer systemischen nephrogenen Fibrose (NSF) in Betracht gezogen werden.</p>	↑↑
<p>Zum Ausschluss einer Niereninsuffizienz sollen vor jeder Applikation von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln der Kreatininwert und die eGFR bestimmt werden.</p>	
Alternative: CO₂-Angiographie	
<p>Für die Darstellung von peripheren Gefäßen kann bei Kontraindikationen auf 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.</p>	

4. Therapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
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 Erythropoetinsynthese 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	
<p>Weiterhin sind auch für den Diabetiker folgende nephroprotektive Maßnahmen, die allgemein für Patienten mit Niereninsuffizienz gelten, wesentlich [39]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung von Röntgenkontrastmitteln; • Vermeidung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Langzeiteinnahme von Mischanalgetika; • antibiotische Therapie von Harnwegsinfektionen; • Anpassung von Medikamenten an die reduzierte Nierenfunktion. 	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
-------------------------	-----------------



Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4.2 Spezifische therapeutische Maßnahmen – Pharmakotherapie	
Diabetesbehandlung	
4-4 Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz neigen zu Hypoglykämien. Daher ist der HbA1c-Zielwert in Abhängigkeit von Komorbidität und Therapiesicherheit individuell anzuheben.	Statement
4-5 Bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes sollte zur Primärprävention einer Nephropathie ein HbA1c-Zielwert von $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol) angestrebt werden.	↑↑
4-6 Bei Vorliegen makroangiopathischer Komplikationen sollte der HbA1c-Zielwert auf 7,0-7,5 % (53-58 mmol/mol) angehoben werden.	↑↑
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 ausgeschlossen ist.	↑↑
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 <p>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 (siehe Tabelle 12). Für den sachgerechten Einsatz von oralen Antidiabetika bei Typ 2-Diabetikern mit Niereninsuffizienz ist die Kenntnis der aktuellen Nierenfunktion (errechnete oder gemessene Clearance) und ihre Verlaufskontrolle in 3- bis 6- monatigen Abständen erforderlich.</p> <p>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.</p>	
Antihypertensive Therapie	
4-9 Bei Diabetes mellitus besteht ein deutlich erhöhtes Risiko kardiovaskulärer und renaler Komplikationen. Da diese Risiken und das Fortschreiten der Niereninsuffizienz durch eine blutdrucksenkende Therapie bei Patienten mit Hypertonie vermindert werden können, sollen Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie mit antihypertensiven Medikamenten behandelt werden.	↑↑↑
4-10 Bei Patienten mit Diabetes mellitus soll ein diastolischer Zielblutdruck von 80 mmHg bzw. ein systolischer Blutdruck von 130 mmHg angestrebt werden. Individuelle Gegebenheiten sind zu berücksichtigen.	↑↑↑
4-11 Längerfristige Blutdruckeinstellungen unter 120/70 mmHg sollten nicht angestrebt werden, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen.	↑↑



Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
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-Hemmer 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.	⇧⇧ ♦
4-15 Die Indikationsstellung zur Kombination von ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorantagonisten soll Spezialisten vorbehalten sein.	⇧⇧
4-16 In der antihypertensiven Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer 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.	⇧
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 Antihypertensivgruppen, 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 starker 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.	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Einsatz von Antihypertensiva bei Patienten mit normalem Blutdruck	
<p>4-22</p> <p>Die Studienlage gibt keine schlüssige Antwort auf die Frage, ob bislang nicht antihypertensiv behandelte Diabetiker 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.</p>	Statement
<p>4-23</p> <p>Bei Diabetikern ohne Albuminurie und mit Blutdruckwerten unter 140/90 mmHg und bei Diabetikern mit Mikroalbuminurie und 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 diabetischen Nephropathie bestehen, z. B. bei Nichterreichen der Zielwerte für HbA1c oder bei familiärer Belastung mit diabetischer Nephropathie.</p>	↔

Ersetzt durch Version 1.0

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
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 Diabetiker mit einer Nephropathie und erhöhtem Spiegel des LDL-Cholesterins sollte , insbesondere im Frühstadium der Niereninsuffizienz, als Mittel erster Wahl Statine erhalten. Bei terminaler Niereninsuffizienz ist ihre Wirksamkeit nicht gesichert.	↑↑
4-25 Bei eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m ² KO soll die Dosierung von Lovastatin, Simvastatin und Rosuvastatin gesenkt werden. Bei Atorvastatin, Fluvastatin und Pravastatin ist diese Dosisanpassung nicht erforderlich.	↑↑
4-26 Wird ein Patient mit Fenofibrat, Gemfibrozil 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.	↑↑
4-27 Eine Kombination von Statinen mit Fibraten soll bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz wegen des erhöhten Risikos unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Rhabdomyolyse) vermieden werden.	↑↑

Ersetzt durch Version 1.0

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4.3 Behandlung weiterer Folgeerkrankungen	
Das Restless-Legs-Syndrom (RLS)	
<p>Drei Symptome treten bei fast allen betroffenen Patienten auf und müssen zur Diagnosestellung erfüllt sein. Diese sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 	
<p>4-28</p> <p>L-DOPA oder Dopaminagonisten sollten als Therapie der ersten Wahl des Restless-Legs-Syndroms empfohlen werden.</p>	<p>↑</p>
Urämischer Pruritus	
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Es ist keine standardisierte Therapie des urämischen Juckreizes beschrieben. Folgendes praktische Vorgehen wird empfohlen [40-43]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 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. 	
<p>4-29</p> <p>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.</p>	<p>Statement</p>

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Sexuelle Funktionsstörungen	
<p>4-30</p> <p>Sexuelle Funktionsstörungen beim Diabetiker mit Nierenerkrankung sollten angemessen thematisiert und wenn nötig behandelt werden.</p> <p>Die Behandlung sollte ggf. multidisziplinär erfolgen.</p>	↑
<p>Folgende Punkte sind bei der Therapie zu berücksichtigen [44-47]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	
<p>Bei dialysepflichtigen Patienten treten gehäuft maligne Erkrankungen (Nieren-, Blasen-, Cervix- oder Schilddrüsenkarzinom) auf [48; 49]. Es wird empfohlen bei Patienten, welche über einen längeren Zeitraum Cyclophosphamid erhalten oder eine Analgetikanephropathie als renale Grunderkrankung haben, in regelmäßigen Abständen die Niere und die ableitenden Harnwege zu sonographieren und Urin zytologisch auf Malignom verdächtige Zellen zu analysieren.</p> <p>Ob die ansonsten für die Bevölkerungen empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen bei allen Dialysepatienten durchgeführt werden sollen, sollte individuell unter Berücksichtigung des Gesundheitszustands entschieden werden.</p> <p>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 2 bis 5 Jahre tumorfrei gewesen sein, bevor sie als transplantabel gelten.</p>	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4.4. Nierenersatztherapie bei Diabetes mellitus	
Vorbereitung und Indikationsstellung einer Nierenersatztherapie	
4-31 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.	↑↑
4-32 Unabhängig vom Einstiegsverfahren sollten die Armvenen proximal des Handgelenkspalts für die Anlage einer Dialysefistel geschont werden.	↑
4-33 Die Indikation zum Dialysebeginn richtet sich eher nach Symptomen und Befunden bei Nierenversagen und weniger nach dem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung. Urämiespezifische Symptome oder therapierefraktäre Überwässerung können bei Diabetikern bereits in einem Clearancebereich von 10-15 ml/min/1,73 m ² KO auftreten.	Statement
Auswahl des Nierenersatzverfahrens	
4-34 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.	↑
4-35 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	
4-36 Vor der Anlage einer Dialysefistel sollen der arterielle und der venöse Gefäßstatus der oberen Extremitäten dokumentiert werden.	↑↑
Erstanlage des Shunts – Shunttypen	
4-37 Native arteriovenöse Fisteln (AVF) sollten Kunststoffprothesen (Arteriovenöser Graff - AVG) vorgezogen werden.	↑
4-38 Die native AVF am Arm ist der optimale Hämodialysezugang und soll so distal wie möglich angelegt werden.	↑↑
4-39 Getunnelte zentralvenöse Hämodialysekatheter sollten nur zur Überbrückung oder bei Versagen primärer Fistelanlagen, nicht korrigierbarem Stealsyndrom der Hand, zentralvenösen Verschlüssen oder schwerer Herzinsuffizienz angelegt werden.	↑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Zentralvenöse Dialysekatheter	
4-40 Zentralvenöse Katheter mit einer geplanten Liegedauer von mehr als 3 Wochen sollen getunnelt angelegt werden.	↑↑
4-41 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	
4-42 Peritonealdialysekatheter sollten in spezialisierten Zentren implantiert werden.	↑
4-43 Bei PD-Katheteranlage sollte eine perioperative Antibiotikaphylaxe mit einem staphylokokkenwirksamen Cephalosporin erfolgen.	↑
Nieren-/Pankreastransplantation bei Patienten mit Typ-1-Diabetes	
Patientenauswahl und Management nach Transplantation	
4-44 Bei allen Patienten mit Typ-1-Diabetes und fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit potentiell reversiblen diabetesassoziierten Komplikationen soll die Option der Nieren-/Pankreastransplantation überprüft werden.	↑↑
4-45 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 bzw. gelistet werden.	↑↑
Komplikationen	
4-46 Das postoperative Management nach Nieren-/Pankreastransplantation soll in einem erfahrenen Transplantationszentrum erfolgen.	↑↑
Qualität der Nachsorge	
4-47 Komplexe medizinische Probleme bei Patienten nach Nieren-/Pankreastransplantation (z. B. unklare Temperaturerhöhung, Planung elektiver Eingriffe aller Art und Patientenbetreuung nach Notfallmaßnahmen) sollen in Kooperation mit dem Transplantationszentrum behandelt werden.	↑↑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Nierentransplantation bei Typ-2-Diabetes	
Indikationen für die Nierentransplantation bei Typ-2-Diabetes	
<p>4-48</p> <p>Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m² KO) 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.</p>	<p>↑</p>
Postoperative Nachsorge	
<p>4-49</p> <p>Infolge der immunsuppressiven Therapie ist bei transplantierten Typ-2-Diabetikern die Einstellung des Stoffwechsels und des Blutdrucks erschwert. Deshalb kommt – neben der Transplantationsnachsorge – der Kontrolle von Blutdruck- und Stoffwechseleinstellung eine besondere Bedeutung zu.</p>	<p>Statement</p>

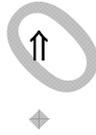
Ersetzt durch Version 1.0

5. Rehabilitation bei Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Besonderheiten der Rehabilitation bei Diabetes und Nierenerkrankungen	
<p>5-1</p> <p>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.</p>	
<p>5-2</p> <p>Rehabilitationsmaßnahmen kommen bei Diabetikern mit Nierenerkrankungen im Vordialysestadium, bei dialysepflichtigen Diabetikern und bei (Pankreas-) Nierentransplantierten Patienten in Betracht.</p>	Statement
<p>5-3</p> <p>Die multidisziplinäre Rehabilitation umfasst folgende Bereiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • somatischer Bereich; • edukativer Bereich; • psychologischer Bereich; • beruflicher/sozialer Bereich. <p>Vor Einleitung eines Rehabilitations-/AHB-Verfahrens sind Rehabilitationsbedürftigkeit, -fähigkeit und -prognose zu prüfen.</p>	Statement
Indikationen	
<ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ bei ausgeprägtem Risikoprofil, ○ bei besonderem Schulungsbedarf, ○ bei ausgeprägten Wundheilungsstörungen, ○ nach größeren chirurgischen Eingriffen (z. B. Amputation), ○ nach schweren Komplikationen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, ○ bei Adhärenzproblemen. 	
Rehabilitation im Vordialysestadium	
<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fachärztliche nephrologische und diabetologische Betreuung mit entsprechend ausgebildeten Hilfskräften sowie Sicherung der nephrologischen und diabetologischen Diagnosen; • adäquate Schulungen (Diabetes, Niereninsuffizienz, Übergewicht, Hypertonie); • Optimierung der konservativen Therapie; • Identifizierung von Nephrotoxinen, Vorbeugung und Behandlung von Folgeerkrankungen durch Beeinflussung der relevanten Risikofaktoren; 	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<ul style="list-style-type: none"> • psychologische Interventionen; • sozialpädagogische Beratung; • physikalische Therapie mit Krankengymnastik; • Ergotherapie; • Ernährungsberatung mit praktischen Übungen usw. <p>Inhalte der Rehabilitation und Anforderungen an die Rehabilitationseinrichtung im Vordialysestadium sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sport- und Bewegungstherapie; • Ernährungsmedizin/Diätetik bei Nierenkranken; • Gesundheitsbildung und psychosoziale Betreuung; • berufliche Rehabilitation. 	
Rehabilitation im Dialysestadium	
<p>Die Ziele sind ähnlich denen unter H 5.3.1 genannten, bedürfen aber teilweise anderer Umsetzungen und anderer Umsetzungsvoraussetzungen.</p> <p>Anforderungen an die Rehabilitationseinrichtung und Inhalte der Rehabilitation sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; • Berücksichtigung der psychischen Auswirkungen des irreversiblen Verlustes der Nierenfunktion und die Abhängigkeit von regelmäßig durchzuführenden extrakorporalen Blutreinigungsverfahren. 	
Rehabilitation nach Nierentransplantation	
<p>Die medizinische Rehabilitation nach Nierentransplantation ist vor allem abhängig von der Transplantatfunktion.</p> <p>Spezielle Schulungsprogramme (wie z. B. ein Nieren- oder Hypertonieschulungsprogramm) sollen den späteren Umgang mit dem Transplantat vereinfachen und die Transplantatüberlebenszeit verlängern [50].</p> <p>Reduzierter Allgemein- und/oder Ernährungszustand sowie behandlungsbedürftige Begleit- und Folgeerkrankungen vor allem im Herz-Kreislaufsystem und am Skelettapparat, 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.</p> <p>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.</p> <p>Anforderungen an die Rehabilitationseinrichtung und Inhalte der Rehabilitation bei Nierentransplantation sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • psychische Rehabilitation: Die stationäre Rehabilitation nach Transplantation dient auch der psychischen Stabilisierung vor Wiederaufnahme einer Erwerbstätigkeit; • berufliche Rehabilitation. 	

6. Versorgungsmanagement und Schnittstellen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>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.</p>	
<p>6-1</p> <p>Bei Patienten mit Diabetes und Nephropathie sowie einer eGFR > 60 ml/min 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.</p>	
<p>6-2</p> <p>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.</p>	
<p>6-3</p> <p>Eine Kooperation mit dem Diabetologen bzw. einer qualifizierten Einrichtung sollte bei folgenden neu aufgetretenen Komplikationen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diabetische Nephropathie, Retinopathie oder Neuropathie/Fußkomplikationen; • Nichterreichen der vereinbarten HbA1c- und Blutdruckwerte trotz Therapietreue. 	
<p>6-4</p> <p>Eine Kooperation mit dem Nephrologen sollte bei folgenden Konstellationen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) 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. 	
<p>6-5</p> <p>Eine Kooperation mit dem Nephrologen soll bei folgenden Konstellationen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei einer rasch progredienten Nierenfunktionsverschlechterung; • ab Stadium 4 (eGFR < 30 ml/min) zusätzlich zu den unter Empfehlung 6-4 bei Stadium 3 genannten Aspekten zur Vorbereitung einer Nierenersatztherapie. 	
<p>6-6</p> <p>Eine Einweisung zur stationären Behandlung sollte insbesondere bei folgenden Indikationen erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei manifesten oder drohenden schwerwiegenden Komplikationen der Niereninsuffizienz; • bei hypertensiver Entgleisung und maligner Hypertonie; • zur Abklärung einer nichtdiabetischen Nierenerkrankung mit invasiven Maßnahmen; • bei schwerwiegenden kardiovaskulären, infektiösen, immunologischen oder sonstigen Komplikationen und Erkrankungen mit drohendem Nierenversagen oder drohender Lebensgefahr; 	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	
<p>Rehabilitationsmaßnahmen sollten insbesondere erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • um die Wiedererlangung der Erwerbsfähigkeit und/oder Teilhabe in allen Lebensbereichen zu fördern sowie Motivierung und Schulung zum Selbstmanagement zu verbessern. 	
<pre> graph TD Start([Patient mit Diabetes mellitus und Nephropathie]) --> Center[- Verlaufskontrolle alle 3-6 Monate - Therapieintensivierung (siehe Kapitel H 4.1 und H 4.2) - Kontrolle der Komorbiditäten (siehe Kapitel H 4.2 und H. 4.3)] Center --> Left{Neuaufgetretene Komplikationen der Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie/ Fußkomplikationen Nichterreichen der vereinbarten HbA1c- und Blutdruckwerte} Center --> Right{eGFR 30-60 ml/min/1,73 m2 KO oder rasche Progression der Niereninsuffizienz} Left -- Ja --> LeftBox[Mitbetreuung durch Diabetologen] Left -- Nein --> Center Right -- Ja --> RightBox[Mitbetreuung durch Nephrologen zur Diagnostik, Behandlung von Sekundärkomplikationen und ggf. Vorbereitung einer Nierenersatztherapie (siehe Kapitel H 4.4)] Right -- Nein --> Center </pre> <p>Algorithmus 3: Schnittstellendefinition</p>	

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

Der Abstimmungsprozess für die Qualitätsindikatoren ist noch nicht abgeschlossen.

Ersetzt durch Version 1.0



Ersetzt durch Version 1.0

H. Hintergrund und Evidenz



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 Typ-2-Diabetiker eine andere Nierenerkrankung als die „klassische“ DNP [51; 52]. 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)	CNI Stadium	Normalalbuminurie	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 ([30], 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 Diabetiker deutlich über dem Durchschnitt von 34 % [30].

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 Erkrankung des Alters, kontinuierlich zu [30].

Die Nierenerkrankung ist eine der häufigsten und gefährlichsten Komplikationen, welche von 20-40 % aller Patienten mit Diabetes (definiert ab Mikroalbuminurie) im Krankheitsverlauf entwickelt wird [29]. 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 [53]. Diabetiker mit Nephropathie haben ein weitaus höheres Risiko an kardiovaskulären Folgeerkrankungen zu versterben, als eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln [33].

H 1.2.1 Albuminurie

Das erste klinische Zeichen der Nephropathie ist die Mikroalbuminurie (von 20-200 mg/L) [29]. In den USA wird bei 43 % der Diabetiker 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 [54].
- 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 %) [55].
- 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 [31; 32].

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 **Makroalbuminurie** eine progressive Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) aufweisen. Dies gilt insbesondere in Verbindung mit der Zunahme des systemischen Blutdrucks. Patienten mit einer **Mikroalbuminurie** haben meist eine stabile Nierenfunktion, sie haben jedoch ein erhöhtes Risiko eine Makroalbuminurie und Niereninsuffizienz zu entwickeln [9; 56].

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/1,73 m ²)	Assoziierte Begleiterkrankungen
Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion			<ul style="list-style-type: none"> • 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	> 90	
1b. Makroalbuminurie	> 200		
Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz (NI)			<ul style="list-style-type: none"> • 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 Diabetiker als kardiovaskuläre Hochrisikogruppe. Die Wahrscheinlichkeit für Diabetiker mit Albuminurie an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben, liegt danach um ein Vielfaches höher als die Wahrscheinlichkeit eine Niereninsuffizienz zu entwickeln [33]. In anderen Worten: Eine Albuminurie ist für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ein stärkerer Risikomarker als für das Erreichen einer Niereninsuffizienz.

Die Übergangswahrscheinlichkeiten in die Stadien der Nephropathie unter Berücksichtigung der Gesamtmortalität sind in Abbildung 1 dargestellt [33].

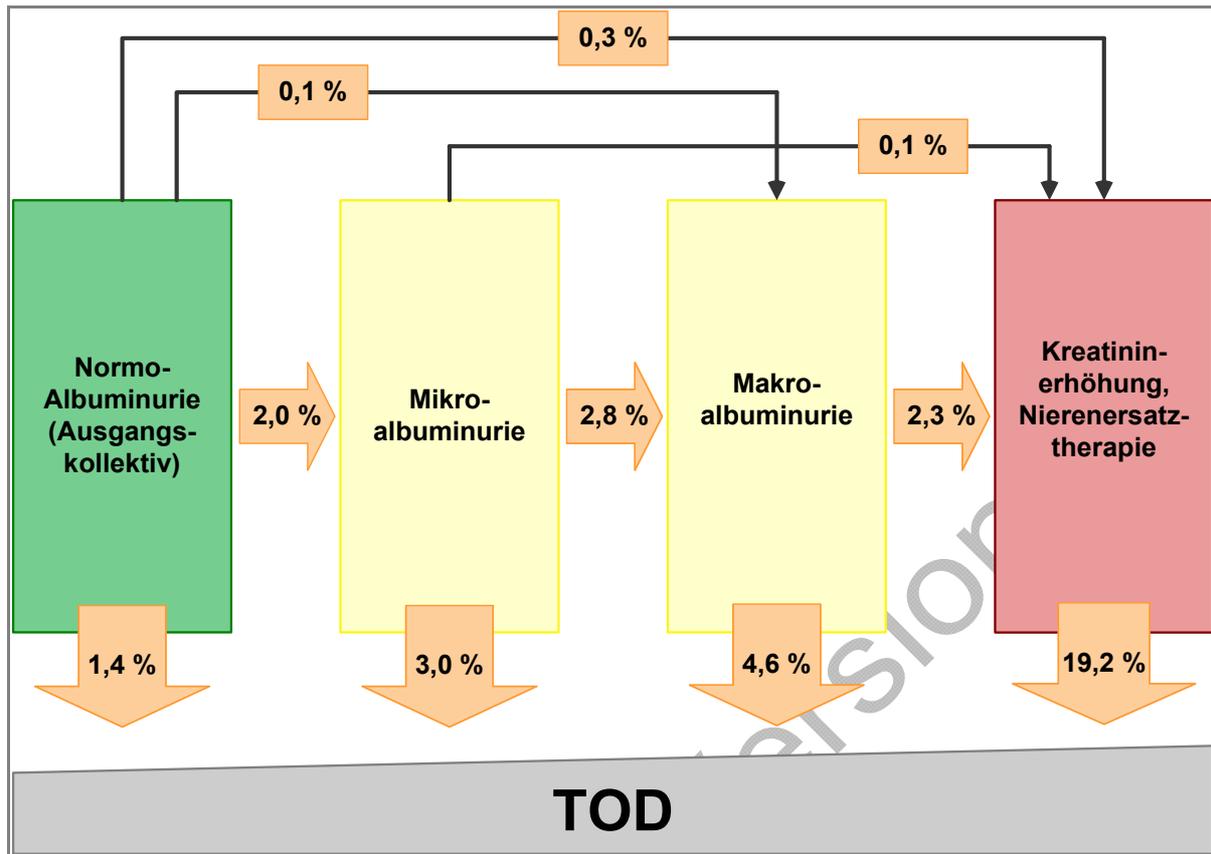


Abbildung 1: Jährliche Übergangsraten zwischen den verschiedenen Stadien der Nierenbeteiligung und bis hin zum Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Mod. n. [33].

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 Diabetiker zu versterben höher als die Wahrscheinlichkeit eine Niereninsuffizienz zu entwickeln.

H 2 Risikofaktoren und Screening auf Albuminurie

H 2.1 Risikofaktoren für Nierenerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
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 [34].

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 [57]. 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 [58; 59].



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) [60]. 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 [61].

Ferner wurde im Rahmen der ADVANCE-Studie nachgewiesen, dass eine intensivierte Einstellung des Blutzuckers und des Blutdrucks bei Typ-2-Diabetikern einen signifikanten Einfluss auf den primären Endpunkt (nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher cerebraler Insult, Tod kardiovaskulärer Ursache, Nephropathie) hat. Dieser Effekt wurde vornehmlich durch die Reduktion der Nephropathie verursacht [62].

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 $\geq 9,5 \%$) 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; 63].

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 ($p \leq 0,0001$) [64]. Weiterhin zeigten Klein et al. 1995 eine signifikante Assoziation zwischen systolischem Blutdruck (≥ 146 mmHg) und der Entwicklung von Albuminurie bei nicht mit Insulin therapierten Diabetikern (OR = 2,47, 95 % KI 1,49-4,05) [65].

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 [35]. Dies konnte auch in der UKPDS-Studie bei 585 Typ-2-Diabetikern bestätigt werden [64]. 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 Typ-2-Diabetiker mit 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 [66].

Neben der antihypertensiven Therapie für die Protektion der Niere und des kardiovaskulären Systems wirkt auch die Senkung der Albuminurie renoprotektiv [67].

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 [68].

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 [64].

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 [69-71].

H 2.2 Screening auf Albuminurie bei Menschen mit Diabetes mellitus

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>2-2</p> <p>Patienten mit einem Diabetes sollen auf Albuminurie gescreent werden, da dies eine zusätzliche Risikoabschätzung für kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen erlaubt.</p>	<p>↑↑</p>

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 **H 2.2.5 Die Kontroverse bezüglich des Screenings zu Albuminurie**). Im Anhang 9: Position der DEGAM zum Albuminurie-Screening bei Diabetikern, findet sich das Minderheitsvotum 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; 66]. 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	Empfehlungsgrad
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 [57]. Dabei ist zu bemerken, dass 28 % dieser Patienten zu diesem Zeitpunkt auch eine Hypertoniediagnose aufwiesen. Da bei Typ-2-Diabetikern 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:

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

Daneben ist zu denken an:

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

Der Nachweis einer Mikroalbuminurie bei Typ-1-Diabetikern zeigt meist eine diabetesbedingte Nierenerkrankung an, die sich auch histopathologisch nachweisen lässt [72].

Im Gegensatz dazu sind bei Typ-2-Diabetikern 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 [72].

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	Empfehlungsgrad
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 oder 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 oder 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 [73]. Die Bestimmung des Albumins im Urin sollte daher unter diesen Bedingungen verschoben werden.

Es sollte eine quantitative Bestimmung der Albuminurie erfolgen.

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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-6 Die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) soll zur Einschätzung der Nierenfunktion berechnet 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, Cockcroft-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 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 Diabetikern 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; 74].
- 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 Diabetikern angestrebt werden.

Dennoch beschloss die Leitlinie-Gruppe, aus folgendem Grund das Screening auf Albuminurie bei Diabetikern 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; 75]. 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 Minderheitsvotum der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).

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 Cockcroft-Gault-Formel **überschätzt** und die MDRD-Berechnung **unterschätzt** etwas die wahre GFR.

Für die Berechnung der Kreatinin Clearance > 60 ml/min ist die Cockcroft-Gault-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	Empfehlungsgrad
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.) [76; 77]. Die Anamnese sowie einfache Labor- und bildgebende Untersuchungen können helfen, bei Patienten mit Diabetes mellitus und einer Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/Min* **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, Seite 24). 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 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.

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

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 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 [78].

H 3.3.1 Differentialdiagnose: Nierenarterienstenose

Hinweise auf eine Nierenarterienstenose sind:

- Auftreten einer Hypertonie vor dem 30. und nach dem 60. Lebensjahr;
- 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.

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) als auch 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 mit einer Sensitivität von 93 % und einer Spezifität von 93 % bzw. 92 % auszugehen [79].

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 [80; 81].

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 (NSF) 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 [82-84]. 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 2). Welche Vordiagnostik zum Einsatz kommen sollte, ist vom Patienten und Untersucher abhängig. Die Vorteile und Limitationen der diagnostischen Verfahren werden in Tabelle 6 aufgeführt. Eine intraarterielle Angiographie, die als Goldstandard zu betrachten ist, sollte stets in Interventionsbereitschaft (Perkutane Transluminale Angioplastie PTA) erfolgen. Bei hämodynamisch fraglichen Befunden kann mit dem Katheter zusätzlich eine Druckmessung erfolgen. Durch eine selektive Darstellung kann Kontrastmittel gespart werden.

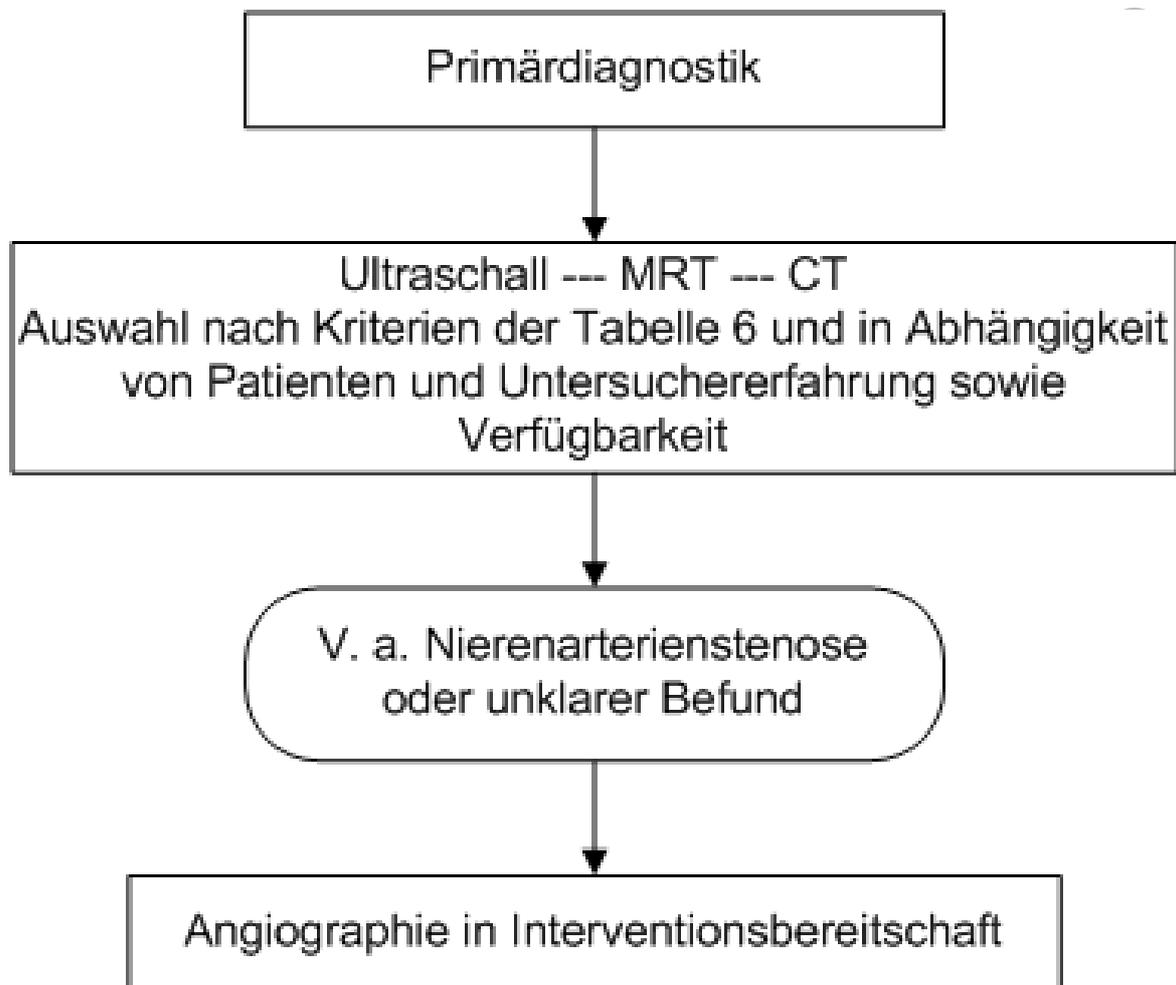


Abbildung 2: Diagnostik Nierenarterienstenose

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

Modalität	Vorteile	Limitationen	Sensitivität	Spezifität
-----------	----------	--------------	--------------	------------



Modalität	Vorteile	Limitationen	Sensitivität	Spezifität
Ultraschall	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nichtinvasiv 2. Kostengünstig 3. Kein Kontrastmittel 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wenig standardisiert 2. Verkalkungen, Adipositas, 3. Darmgasüberlagerungen 4. Anatomische Bilddokumentation 	84 %*	91 %*
MRT	<ol style="list-style-type: none"> 1. Keine Röntgenstrahlung 2. Anatomische Darstellung 3. Nebenbefunde (Aorta/Niere/Nebenniere) sichtbar 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Allgemeine Kontraindikationen MRT 2. Kosten 3. Überschätzung Stenosegrad 	93 %	93 %
CT	<ol style="list-style-type: none"> 1. Schnell 2. Anatomische Darstellung in hoher Auflösung 3. Nebenbefunde (Aorta/Niere/Nebenniere) sichtbar 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Röntgenstrahlen 2. Kontrastmittelmenge 3. Bei starken Verkalkungen Stenosegrad teilweise schwer einzuschätzen 	93 %	92 %
Angiographie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Goldstandard 2. Bei fraglichen Befunden Bestimmung des Druckgradienten möglich 3. Intervention möglich 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Invasiv 2. Kontrastmittel notwendig (jedoch deutlich weniger als bei der CT-Untersuchung) 	100 %	100 %

* nur an ausgewiesenen spezialisierten Zentren

H 3.4 Weitergehende Diagnostik bei Patienten mit Diabetes und Nephropathie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>3-4</p> <p>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.</p>	<p>↑↑</p>

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. <i>siehe NVL Diabetische Fußkomplikationen</i>
Netzhautkomplikationen	Funduskopie, augenärztliche Untersuchung. <i>siehe NVL Diabetische Netzhautkomplikationen</i>
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. <i>siehe NVL Diabetische Neuropathie</i>
Makrovaskuläre Komplikationen (z. B. koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und zerebrovaskuläre Erkrankung)	EKG mit Belastung, Blutdruckmessung ggf. ABDM, angiologische Diagnostik. <i>siehe NVL KHK</i>
Herzinsuffizienz	Basisdiagnostik (Blutbild, Serumelektrolyte (Na, K), Serumkreatinin, Nüchternblutzucker, Leberenzyme, Urinstatus), EKG (12 Ableitungen), Echokardiogramm. <i>siehe NVL Chronische Herzinsuffizienz</i>

Bei unauffälligen Befunden sollte eine jährliche Kontrolle stattfinden.

Im Fall eines auffälligen Befundes sollen die entsprechenden Maßnahmen eingeleitet werden. (siehe NVL Diabetische Fußkomplikationen, NVL Diabetische Netzhautkomplikationen, NVL Diabetische Neuropathie, NVL Chronische Herzinsuffizienz, NVL KHK).

Bei Auftreten einer Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min) 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	Empfehlungsgrad
3-5 Bei allen Patienten mit Diabetes, die jodhaltige 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.	↑↑

Jährlich werden mehr als 10 Millionen Kontrastmitteluntersuchungen durchgeführt. Die Kontrastmittelinduzierte Nephropathie (KIN) ist eine Komplikation, die in Abhängigkeit von dem untersuchten Patientenkollektiv in 0 bis zu 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 Hydratation ist eine der wichtigsten wissenschaftlich anerkannten Maßnahmen [36; 37; 85]. 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 KM-Applikation bei niereninsuffizienten Patienten gibt es bisher nicht. Die Empfehlungen basieren auf den Ergebnissen einer Konsensuskonferenz von 2006 [37].

H 3.5.1.1 Maßnahmen zur Reduktion nephrotoxischer Auswirkungen von Kontrastmitteln

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
3-6 Alle Patienten mit Diabetes, die jodhaltige KM erhalten, sollen sich zum Zeitpunkt der KM-Applikation in einem ausgeglichenen Volumenstatus befinden.	↑↑
3-7 Der Serumkreatininspiegel soll innerhalb einer Woche vor, sowie 24 bis 72 h nach Applikation jodhaltiger KM 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) aber am besten ist, geht aus der Literatur nicht hervor. Zudem wurden häufig historische Vergleichskollektive herangezogen [36; 37; 85; 86].

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 [87].

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 [88]. Isoosmolare KM sollen bei allen Patienten zur Anwendung kommen.

H 3.5.1.2 Keine gesicherten Indikationen 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 [36]. 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 [89; 90]. 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 [36; 37]. Der wissenschaftliche Beweis 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 [91]. 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 [38].

Da keine soliden Daten vorliegen und ein plötzliches Absetzen zu Hypertonie und Dekompensation führen kann, sollten ACE-Hemmer und ARB während der KM-Behandlung unverändert eingenommen werden.

Metformin

Die Gabe von Metformin bei Nierenversagen kann eine Laktatazidose induzieren. Die Wahrscheinlichkeit eines solchen Ereignisses ist jedoch sehr gering. Darüber hinaus ist nicht von einem fulminanten Verlauf auszugehen. 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 Plasmahalbwertszeit von Metformin drei- bis vier Stunden beträgt, scheint es unproblematisch, Metformin bis zur Nacht vor der Behandlung zu verabreichen [92].

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) [92]. 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 [93]. Obwohl es keine Untersuchungen über den Effekt des Absetzens der diuretischen Therapie vor KM-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 KM-Gabe 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. 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	Empfehlungsgrad
3-8 Vor der Verabreichung gadoliniumhaltiger KM soll die Möglichkeit einer systemischen nephrogenen 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 hepatorenenalen 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 [94; 95].

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

- Bei einer eGFR > 60 ml/min bestehen keine Bedenken.
- Bei einem eGFR von < 30 ml/min besteht eine Kontraindikation für die Kontrastmittel Omniscan und Magnevist. Auch eine Applikation der anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel sollte kritisch erwogen werden.
- Es wird diskutiert, dass bei einer eGFR < 15 ml/min 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 Wissensstandes 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.

Ersetzt durch Version 1.0

H 4 Therapie

H 4.1 Allgemeine Behandlungsstrategien

H 4.1.1 Einschränkung der Proteinzufuhr

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
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 Diabetiker mit Nephropathie empfohlen [9; 96]. Angesichts der Ernährungsgewohnheiten entspricht diese Empfehlung zur Normalisierung der Eiweißaufnahme für viele Patienten bereits einer Eiweißreduktion.

H 4.1.2 Anämie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
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 Nichtdiabetikern [97; 98]. 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 Erythropoetin (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 [99; 100].

H 4.1.3 Rauchen und Progression der Nephropathie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
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 ein 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 Nephropathieverlauf sind nicht bekannt. Weiterhin sind natürlich auch für den Diabetiker 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
<ul style="list-style-type: none"> • 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 [101-108].

H 4.2 Spezifische therapeutische Maßnahmen – Pharmakotherapie

H 4.2.1 Diabetesbehandlung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
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 [109; 110]. Der HbA1c-Zielwert sollte daher bei Diabetikern mit 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	Empfehlungsgrad
4-5 Bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes sollte zur Primärprävention einer Nephropathie ein HbA1c-Wert von $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol) angestrebt werden.	↑
4-6 Bei Vorliegen makroangiopathischer Komplikationen 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 intensivierete Insulintherapie von Typ-1-Diabetikern zu einer Reduktion der Mikroalbuminurieinzidenz um 39% [111]. 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%) [112].

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 %) [58]. In der UKPDS-Studie führte die bessere Diabeteseinstellung in der intensiviert behandelten Gruppe zu ähnlichen Resultaten [57]. 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 [113].

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 [62]. In der Gruppe mit besserer Stoffwechselführung (mittlere 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 Typ-1- und Typ-2-Diabetikern ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung ein HbA1c-Wert von $\leq 6,5\%$ (**≤ 48 mmol/mol**) 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 [114]. Daher sollte bei dieser Patientengruppe der Zielbereich des HbA1c-Wertes auf 7,0-7,5 % (**53-58 mmol/mol**) angehoben werden.

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 ausgeschlossen ist.	↑

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 [58; 112; 115; 116].

Auch in fortgeschrittenem Nephropathiestadium, d. h. Kreatininclearance < 60 ml/min, bleibt der Einfluss der Stoffwechselführung nachweisbar, wie Beobachtungsstudien gezeigt haben [117; 118]. Warram et al. 2000 untersuchten den Zusammenhang zwischen Diabeteseinstellung und Nephropathieprogression bei proteinurischen Typ-1-Diabetikern 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 von der Stoffwechseleinstellung auf die Nephropathieprogression zu erwarten ist [119]. Studien mit definierten HbA1c-Zielwerten liegen bei dieser Patientengruppe nicht vor.

Auch nach Dialysebeginn bleibt der Einfluss einer zuvor besseren Stoffwechseleinstellung nachweisbar [120].

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.

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 beim 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 ist die Substanz kontraindiziert (siehe Fachinformation Glucobay).

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 Niereninsuffizienz 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).

Abgesehen von der spärlichen Studienlage scheint der Einsatz von Alpha-Glukosidasehemmern 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.

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 [121].

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, die sich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften bei Niereninsuffizienz nicht wesentlich unterscheiden.

Rosiglitazon wird vollständig intestinal resorbiert und praktisch vollständig hepatisch metabolisiert. Die antidiabetische Wirksamkeit der Metaboliten ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Ausscheidung erfolgt zu über Zweidrittel über den Harn, rund 25 % der Dosis werden über die Fäces ausgeschieden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion konnte kein signifikanter Unterschied in der Pharmakokinetik von Rosiglitazon festgestellt werden, so dass von renaler Seite keine Kontraindikationen bestehen [122].

Für die Substanz wurden jedoch verschiedene Warnhinweise insbesondere zum kardiovaskulären Risiko ausgesprochen, die beachtet werden sollten (siehe Fachinformation Rosiglitazon).

Pioglitazon wird ebenfalls 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 [123].

Unter Glitazontherapie kann es zu einem Anstieg des Plasmavolumens kommen. Gerade bei Diabetikern mit Niereninsuffizienz ist für beide Substanzen vor ihrem Einsatz das Bestehen einer Herzinsuffizienz auszuschließen bzw. durch entsprechende Kontrollen die Entwicklung dieser Komplikation frühzeitig zu erkennen.

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 Sulfonylharnstoff 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, 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 [124].

Glimeperid 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 [125].

Gliquidon wird rasch resorbiert 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 (Kreatinin-clearance < 30 ml/min) als Kontraindikation.

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 Repaglinide und Nateglinide 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 Kreatinin-clearance von 30 ml/min ohne Dosisreduktion eingesetzt werden, erst dann sollte die Dosis reduziert werden [126].

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 [127]. Da wenige Erfahrungen über einen längerfristigen Einsatz von Nateglinide bei nachlassender Nierenfunktion vorliegen, erscheint diese Substanz für einen Einsatz bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht geeignet.

DPP4–Inhibitoren (Dipeptidyl–Peptidase–4–Inhibitoren)

Über die DPP4–Inhibitoren Sitagliptin und Vildagliptin liegen bisher keine größeren Studien an niereninsuffizienten Diabetikern 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. Kreatinin-clearance 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 Januvia 2007).

Vildagliptin hat eine mittlere Halbwertszeit von drei Stunden und wird vor allem in der Niere zu mehreren stoffwechsellinaktiven Metaboliten abgebaut. Rund 23 % der Substanz wird nach oraler Aufnahme in unveränderter Form im Urin ausgeschieden. Bei höhergradiger Niereninsuffizienz kommt es zur Akkumulation, deshalb wird eine Anwendung bei Kreatininclearance < 50 ml/min nicht empfohlen (siehe Fachinformation Galvus 2008).

Inkretin – Mimetika

Exenatide 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 Byetta 2007).

Die wichtigsten pharmakologischen Besonderheiten der oralen Antidiabetika bei Niereninsuffizienz sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

H 4.2.1.4 Insulintherapie bei nachlassender Nierenfunktion

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
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 [128; 129].

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 Umstellung 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 beim Typ-2-Diabetiker mit Niereninsuffizienz alle Formen der Insulintherapie eingesetzt werden: Basalinsulin unterstützte orale Therapie (BOT), supplementäre Insulintherapie (SIT) oder intensivierete Insulintherapieverfahren (ICT, SCII). Die Wahl der Insulintherapie richtet sich – wie beim Diabetiker ohne Niereninsuffizienz – zunächst nach den stoffwechselbedingten Gegebenheiten („Ersetzen was fehlt“):

- a. bei hohen morgendlichen Blutzuckerwerten und weitgehender Normalisierung im Tagesverlauf: zusätzlich Gabe von Basalinsulin zur Nacht;
- b. bei normalen Nüchternwerten, jedoch hohen postprandialen Blutzuckerwerten: zusätzlich Normalinsulin;
- c. bei erhöhten Blutzuckerwerten prä- und postprandial: in der Regel intensivierete 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 (siehe Tabelle 9). Für den sachgerechten Einsatz von oralen Antidiabetika bei Typ-2-Diabetikern mit 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.

Tabelle 9: Pharmakologische Charakteristika der oralen Antidiabetika bei Niereninsuffizienz

Wirkstoff	Abbauort	Dosis (mg)	Intervall (h)	Empfehlung bei Nierenfunktionsstörungen (K = kontraindiziert)		Besonderheiten/Weitere Hinweise *	Quelle	
				GFR (ml/min)	> 50		60-30	< 30
Alpha-Glukosidasehemmer								
Acarbose	Darm	50-200	8	100 % der Dosis bis GFR 25	K ab GFR ≤ 25		s. Gegenanzeigen Fachinfo (8/2006) Bayer	keine
Miglitol	Nichtmetabolisiert	50-100	8	100 % der Dosis bis GFR 25	K ab GFR ≤ 25		s. Gegenanzeigen Fachinfo (8/2007) Sanofi	keine
Biguanide								
Metformin	Nichtmetabolisiert	500-1000	8-12	K	K	48 h vor intravaskulärer Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln absetzen u. erst nach 48 h und Sicherstellung der normalen Nierenfunktion fortsetzen! Bei leichter Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR 60-90 ml/min) sollen als Vorsichtsmaßnahme nicht mehr die Höchstdosen gegeben werden.	s. Gegenanzeigen u. Warnhinweise Fachinfo (1/2008), (11/2007) Ratiopharm	2007
Glitazone								
Rosiglitazon	Leber	4-8	12-24	Keine Dosisreduktion	Keine Dosisreduktion	Bei GFR < 30 mit Vorsicht anwenden. Da Patienten mit Nephropathie ein hohes kardiovaskuläres Risiko haben, sind bei Einsatz von Rosiglitazon insbesondere die kardialen Gegenanzeigen und Warnhinweise zu beachten: Herzinsuffizienz (NYHA I-IV manifest oder anamnestisch) Akutes Koronarsyndrom	s. Dosierung und Warnhinweise Fachinfo (3/2008) GSK	keine

* Statt einer Reduktion der Standarddosis ist auch eine Verlängerung des Dosierungsintervalls von Standarddosen möglich. Beispiel: Statt der Reduktion der Einzeldosis auf 33 % kann eine Standarddosis einmal statt dreimal täglich gegeben werden.

Wirkstoff	Abbauort	Dosis (mg)	Intervall (h)	Empfehlung bei Nierenfunktionsstörungen (K = kontraindiziert)		Besonderheiten/Weitere Hinweise *	Quelle	
				60-30	< 30		Fachinformation Firma	BfArM-Muster-FI
		> 50						
						<p>Ischämische Herzerkrankung und/oder arterielle Verschlusskrankheit.</p> <p>Bei Kombination von Rosiglitazon und Insulin wurde eine erhöhte Inzidenz an Herzinsuffizienz beobachtet. Insulin sollte daher nur in Ausnahmefällen und unter engmaschiger Überwachung zusätzlich zu einer bestehenden Rosiglitazontherapie gegeben werden.</p> <p>Rosiglitazon kann zu einer Abnahme des Hämoglobinspiegels führen. Da es bei Diabetespatienten mit nachlassender Nierenfunktion frühzeitig zu einem Hämoglobinabfall kommt, ist das Risiko einer Anämieentwicklung unter Rosiglitazon erhöht.</p>		
Pioglitazon	Leber	15-45	24	Keine Dosisreduktion	Keine Dosisreduktion	<p>Nicht bei Dialysepatienten anwenden.</p> <p>Da Patienten mit Nephropathie ein hohes kardiovaskuläres Risiko haben, sind bei Einsatz von Pioglitazon insbesondere die kardialen Gegenanzeigen und Warnhinweise zu beachten:</p> <p>Herzinsuffizienz (NYHA I-IV manifest oder anamnestisch).</p> <p>Bei Kombination von Pioglitazon und Insulin kann es zu einer verstärkten Flüssigkeitsretention kommen, das Ödemrisiko ist erhöht; eine engmaschige Überwachung ist angeraten.</p> <p>Pioglitazon kann zu einer Abnahme des Hämoglobinspiegels führen. Da es bei Diabetespatienten mit nachlassender Nierenfunktion frühzeitig zu einem Hämoglobinabfall kommt, ist das Risiko einer Anämieentwicklung unter Pioglitazon erhöht.</p>	s. Dosierung Fachinfo (8/2007) Takeda	keine
Sulfonylharnstoffe								
Glibenclamid	Leber	1,75-3,5	12	vermeiden	K	Dosisreduzierung aufgrund der Gefahr von Hypoglykämie bei gestörter Nierenfunktion,	s. Dosisanpassung, Gegenan-	2007



Wirkstoff	Abbauort	Dosis (mg)	Intervall (h)	Empfehlung bei Nierenfunktionsstörungen (K = kontraindiziert)		Besonderheiten/Weitere Hinweise *	Quelle	
				60-30	< 30		Fachinformation Firma	BfArM-Muster-FI
		> 50						
						Nicht anwenden bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion.	zeigen und Warnhinweise Fachinfo (3/2008) Ratio-pharm, Fachinfo (4/2008) Sandoz	
Glimiperid	Leber	1-4	24	Keine Dosisreduktion	K	Bei schwerer Nierenfunktionsstörung Wechsel auf Insulin erforderlich!	s. Gegenanzeigen Fachinfo (4/2008) Sanofi	
Gliquidon	Leber	15-30	8	Keine Dosisreduktion	K	Dosisreduzierung aufgrund der Gefahr von Hypoglykämie bei gestörter Nierenfunktion, Bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht anwenden!	s. Dosisanpassung, Gegenanzeigen und Warnhinweise Fachinfo (5/2008) Astellas	keine
Meglinide								
Repaglinide	Leber	0,5-4	8	Keine Dosisreduktion	Dosisreduktion	Insulinsensivität bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöht, daher vorsichtige Einstellung	s. Patientengruppen Fachinfo (10/2005) Novo Nordisk	keine
Nateglinide	Leber	60-120	8	Keine Dosisreduktion	Dosisreduktion		s. Fachinfo (7/2006) Merck KGaA	keine
DPP4-Inhibitoren								
Sitagliptin	Nichtmetabolisiert	100	24	K	K		s. Fachinfo (3/2007) MSD	EMA-EPAR 2007
Vildagliptin	Niere	50	12-24	K	K	ebenso keine Anwendung bei Dialysepatienten.	s. Warnhinweise Fachinfo (3/2008) Novartis	EMA-EPAR 2007



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 [130] und renaler Komplikationen. Diese Komplikationen können durch eine antihypertensive Therapie vermindert werden [131]. Prospektive Langzeitstudien haben gezeigt, dass bei Nierenkrankheiten eine enge Korrelation zwischen Blutdruckhöhe und Progredienz der Niereninsuffizienz besteht [132-134]. Dies gilt auch für die diabetische Nephropathie [135-137]. Einige Untersuchungen weisen darauf hin, dass der systolische Blutdruck für das Fortschreiten der Niereninsuffizienz mehr Bedeutung hat als der diastolische Blutdruck oder die Blutdruckamplitude [132; 136].

H 4.2.2.1 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 systolischer Zielblutdruck von 130 mmHg bzw. ein diastolischer Zielblutdruck von 80 mmHg angestrebt werden. Individuelle Gegebenheiten sind zu berücksichtigen.	↑↑
4-11 Längerfristige Blutdruckeinstellungen unter 120/70 mmHg sollten nicht angestrebt werden, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen.	↑
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 [134; 136; 138]. Diese von der Linearität abweichende auch J-förmig genannte Beziehung zwischen Blutdruckhöhe und Komplikationsrate kann unterschiedliche Ursachen haben. 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 Diabetikern betrug die Rate kardiovaskulärer Ereignisse in der letzten Gruppe 1,19 pro 100 Patientenjahre, in der ersten dagegen 2,44 [139]. 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 der Diabetiker und der Höhe des systolischen Blutdrucks. Eine Senkung um 10 mmHg war mit einer 12 %igen Abnahme aller diabetesbezogener Komplikationen assoziiert, das Herzinfarktrisiko sank um 11 % [140]. In der ADVANCE-Studie [141] wurden mehr als 11.000 Typ-2-Diabetiker 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.

Insgesamt scheint die Art der eingesetzten Antihypertensiva weniger entscheidend zu sein als die erreichte Blutdrucksenkung [142]. Die genannten Zielwerte einer antihypertensiven Therapie sind bei den meist hypertonen Diabetikern 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 [143]. 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	Empfehlungsgrad
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 Typ-1-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie verminderte eine Behandlung mit dem ACE-Hemmer Captopril die Proteinurie deutlicher als eine Therapie mit anderen Antihypertensiva [144]. Ebenfalls bei Typ-1-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie verringerte der ACE-Hemmer Enalapril die Proteinurie stärker als der Betablocker Metoprolol [145]. Bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus war der ACE-Hemmer Trandolapril wirksamer als Placebo bei der Verhinderung einer Mikroalbuminurie [146]. In dieser Studie entwickelte sich bei den mit dem ACE-Hemmer behandelten Patienten seltener eine Mikroalbuminurie als bei den mit dem Calciumantagonisten Verapamil behandelten Diabetikern. Die während der Studie erzielten Blutdruckwerte waren in beiden Gruppen vergleichbar. Bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern mit bereits bestehender Mikroalbuminurie senkte der ACE-Hemmer Enalapril die Albuminausscheidung stärker als die Calciumantagonisten

Nifedipin [147] und Nisoldipin [148]. Allerdings war bei vergleichbaren Patienten der Calciumantagonist Lercanidipin bei gleicher Blutdrucksenkung ebenso wirksam wie Ramipril [149]. Möglicherweise spielt hierbei die sehr starke Lipidlöslichkeit und dadurch bedingte sehr gute Gewebspenetration von Lercanidipin eine Rolle. Bei normotensiven Typ-2-Diabetikern waren Enalapril und Nisoldipin gleich wirksam bei der Verhinderung einer Mikroalbuminurie [150].

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 [144]. Bei den meisten Patienten bestand eine leichte Hypertonie (Grad 1). Bei beiden Behandlungsgruppen wurde die Studienmedikation mit 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 Typ-1-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie unterschieden sich der ACE-Hemmer Ramipril, der Calciumantagonist Felodipin und der Betablocker Metoprolol nicht im Einfluss auf das Glomerulumfiltrat [151]. 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 Typ-2-Diabetikern mit Verdoppelung der Serumkreatininkonzentration und terminaler Niereninsuffizienz als primäre Endpunkte liegen nicht vor. AT1-Rezeptorantagonisten haben jedoch bei Typ-2-Diabetikern 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 Typ-2-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie nicht in ihrem Einfluss auf das Glomerulumfiltrat [152]. Man kann daher annehmen, dass ACE-Hemmer bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie in ähnlicher Weise nephroprotektiv wirken wie AT1-Rezeptorantagonisten.

Zum Vergleich von ACE-Hemmer mit Betablockern, Diuretika und Calciumantagonisten bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern ohne diabetische Nephropathie.

Evidenzstatements

- Bei Typ-1-Diabetikern mit 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 Typ-2-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie kann man annehmen, dass ACE-Hemmer in ähnlicher Weise wie AT1-Rezeptorantagonisten die Progression der Niereninsuffizienz hemmen.
- Bei Typ-1-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie vermindern ACE-Hemmer die Proteinurie. Bei Typ-2-Diabetikern 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 [144]) 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 [153]. 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	Empfehlungsgrad
4-14 Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern sollen Patienten mit Niereninsuffizienz und Hypertonie mit AT1-Rezeptorantagonisten behandelt werden.	↑↑↑

Bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern mit Mikroalbuminurie senkten sowohl der AT1-Rezeptorantagonist Candesartan als auch der ACE-Hemmer Lisinopril in ähnlicher Weise den Blutdruck und die Albuminausscheidung [154]. Die Kombination beider Antihypertensiva hatte einen verstärkten Effekt auf Blutdruck und Albuminausscheidung. Ebenfalls bei Typ-2-Diabetikern wurde die Mikroalbuminurie bei gleicher Blutdrucksenkung durch den AT1-Rezeptorantagonisten Valsartan stärker als durch den Calciumantagonisten Amlodipin [155] sowie durch den AT1-Rezeptorantagonisten Losartan stärker als durch den Betablocker Atenolol [156] verringert. Bei Typ-2-Diabetikern mit Hypertonie und Mikroalbuminurie wurden der Einfluss des AT1-Rezeptorantagonisten Irbesartan und von Placebo verglichen [157]. 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 [158].

Einfluss auf die Progression der Niereninsuffizienz

Untersuchungen zum Einfluss von AT1-Rezeptorantagonisten auf die Progression der Niereninsuffizienz bei Typ-1-Diabetikern 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 Typ-2-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie [152]. Man kann daher annehmen, dass AT1-Rezeptorantagonisten bei Typ-1-Diabetikern ähnlich nephroprotektiv wirken wie ACE-Hemmer.

Die nephroprotektive Wirkung von AT1-Rezeptorantagonisten wurde in zwei randomisierten kontrollierten Studien bei Typ-2-Diabetikern mit 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 [158]. 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 [159]. Die Studiendauer betrug im Mittel 2,6 Jahre. Der primäre Endpunkt wurde in der Irbesartangruppe (189 von 579 Patienten) seltener erreicht 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.

Evidenzstatements

- Bei Typ-2-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie hemmen AT1-Rezeptorantagonisten effektiver als andere Antihypertensiva (insbesondere Kalziumantagonisten, Diuretika, Betablocker, Alphablocker) die Progredienz der Niereninsuffizienz.
- Bei Typ-1-Diabetikern kann man annehmen, dass AT1-Rezeptorantagonisten in ähnlicher Weise wie ACE-Hemmer die Progression der Niereninsuffizienz verlangsamen.
- Bei Typ-2-Diabetikern mit 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 [154; 160]. Allerdings senkte bei Hypertonikern mit Mikroalbuminurie und hohem kardiovaskulärem Risiko (89 % waren Diabetiker) 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 [161]. Im „Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial“ [162] 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 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.

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 [163-165]. In neueren Untersuchungen konnte dies nicht durchgehend bestätigt werden. Bei normotonen Diabetikern mit schlechter Diabeseinstellung 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 [150]. Unter Lercanidipin und unter Ramipril sank bei hypertonen Diabetikern die Albuminexkretionsrate nicht signifikant unterschiedlich [149].

Während mit Trandolapril allein oder in Kombination mit Verapamil bei hypertonen Typ-2-Diabetikern die Entwicklung einer Mikroalbuminurie verhindert werden konnte, gelang dies mit Verapamil allein nicht [146]. 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 [166].

Eine Behandlung mit dem AT1-Rezeptorantagonisten Valsartan senkte sowohl bei normotonen wie bei hypertonen Typ-2-Diabetikern die Albuminausscheidung stärker als Amlodipin [155].

Einfluss auf die Progression der Niereninsuffizienz

In der ALLHAT-Studie führte Amlodipin bei Typ-2-Diabetikern nicht signifikant häufiger zur terminalen Niereninsuffizienz als Chlortalidon, der Einfluss auf eine Proteinurie ist nicht dokumentiert [167]. Dihydropyridine waren im Vergleich zu Angiotensinrezeptorantagonisten bei den renalen Endpunkten dagegen unterlegen.

Evidenzstatements

- Verapamil hatte bei hypertonen Diabetikern 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 Diabetikern 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 Antihypertensivgruppen, 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 [168]).

Im Vergleich zu den übrigen Antihypertensivgruppen, 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 [169; 170]. 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 Diabetikern mit koronarer Herzkrankheit war hierin allerdings der Betablocker Atenolol dem Kalziumantagonisten Verapamil nicht überlegen [138].

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 [171].

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 [172]. Ähnliche Befunde liegen für Eplerenon vor, wobei die zeitlichen Verläufe dagegen sprechen, dass die Albuminausscheidung lediglich Folge einer Nierenfunktionseinschränkung ist [173]. Eplerenon hatte in einer weiteren Vergleichsuntersuchung eine stärkere antiproteinurische Wirkung als Amlodipin, die Änderungen der glomerulären Filtrationsraten sind jedoch nicht dokumentiert [174].

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) [175].

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 [167; 176].

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 [148; 158; 177].

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 Nierenfunktions-einschränkung 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	Empfehlungs-grad
<p>4-22</p> <p>Die Studienlage gibt keine schlüssige Antwort auf die Frage, ob bislang nicht antihypertensiv behandelte Diabetiker 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.</p>	<p>Statement</p>
<p>4-23</p> <p>Bei Diabetikern ohne Albuminurie und Blutdruckwerten unter 140/90 mmHg und bei Diabetikern mit Mikroalbuminurie und 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 diabetischen Nephropathie bestehen, z. B. bei Nichterreichen der Zielwerte für HbA1c oder bei familiärer Belastung mit diabetischer Nephropathie.</p>	<p>↔</p>

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 [178]. So stellt sich die Frage, ob Diabetiker 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 Typ-1-Diabetikern 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 [179].

Bei Typ-2-Diabetikern 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 [180]. Dieselbe Untersucherguppe hatte bereits 2002 bei Diabetikern 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 intensiverte Blutdrucksenkung [150]. 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 [181]. 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 [182]. Häufig liegen bei Hypertriglyceridämie pathologische VLDL und LDL 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 [183; 184]. 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 [185].

H 4.2.3.2 Therapieziel

Das Therapieziel bzgl. der LDL-Einstellung liegt bei < 100 mg/dL. Dieser Zielwert 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 [186].

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 [182].

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 Typ-1- Diabetiker und Typ-2- Diabetiker gelten.

Statine

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-24</p> <p>Diabetiker mit einer Nephropathie und erhöhtem Spiegel des LDL-Cholesterins sollten Statine als Mittel erster Wahl erhalten, insbesondere im Frühstadium der Niereninsuffizienz. Bei terminaler Niereninsuffizienz ist ihre Wirksamkeit nicht gesichert.</p>	<p>↑↑</p>

Bei Diabetikern mit Dyslipoproteinämie verbessern Statine die Lebenserwartung [187]. Bei erhöhtem Spiegel des Gesamt- und/oder LDL-Cholesterins sind Statine die Mittel erster Wahl für Patienten mit Nierenerkrankungen [185]. Das Pravastatin-Pooling-Projekt ergab bei Personen mit mäßig fortgeschrittener Nierenerkrankung eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos und tendenziell auch der Gesamtmortalität [188]. Die Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse war in der Heart-Protection-Study mit Simvastatin bei Diabetikern mit chronischer Nierenerkrankung erfolgreicher als bei Nichtdiabetikern ohne Nierenerkrankung [189]. Eine vierjährige Studie mit Atorvastatin ergab bei Diabetikern unter Dialyse trotz guter Cholesterinsenkung keinen signifikanten Schutzeffekt vor kardiovaskulären Ereignissen [190]. 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 Diabetikern durch die Statingabe zu einer signifikanten Abnahme der Albuminurie kommt [191]. 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 Diabetikern und Nichtdiabetikern eine Verlangsamung des Nierenfunktionsverlustes festzustellen [189]. 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 [192]. Im Vergleich zu Placebo senkten Statine die Proteinurie, hatten jedoch keinen Einfluss auf die Kreatinin-clearance. Allgemein wird empfohlen, eine vor der Dialyse erfolgreiche Therapie fortzusetzen (beachte jedoch Vorsichtsmaßnahmen, s. u.).

Vorsichtsmaßnahmen bei der Cholesterin-Senkung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-25</p> <p>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.</p>	<p>↑↑↑</p>

Es ist darauf zu achten, dass die Dosierung von Lovastatin, Simvastatin und Rosivastatin bei Abnahme der eGFR unter 30 ml/min/1.73 m² 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	Empfehlungs-grad
<p>4-26</p> <p>Wird ein Patient mit Fenofibrat, Gemfibrozil oder Nikotinsäure behandelt, sollen bei Absinken der eGFR unter 50 ml/min/1,73 m² KO bzw. bei Einleitung einer Dialyse die Dosierungen reduziert werden.</p>	<p>↑↑</p>
<p>4-27</p> <p>Eine Kombination von Statinen mit Fibraten soll bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz wegen des erhöhten Risikos unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Rhabdomyolyse) vermieden werden.</p>	<p>↑↑</p>

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 [185]. Bei Absinken der eGFR unter 30 ml/min/1.73 m² bzw. bei Einleitung einer Dialyse sollen die Dosierungen von Fenofibrat, Gemfibrozil und von Nikotinsäure reduziert werden [62; 114].

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

Bei **hier nicht genannten Substanzen** ist die entsprechende Fachinformation zu konsultieren (online unter <http://www.fachinfo.de> verfügbar).

Ersetzt durch Vers. 1.0

Tabelle 10: Arzneimittel bei Niereninsuffizienz

Wirkstoff	Dosis (mg)	Intervall (h)	% der Dosis	% der Dosis	Weitere Hinweise *	Quelle	
						Fachinformation Firma	BfArM-Muster-FI
GFR (ml/min)	> 50		50-10	< 10			
Antidiabetika							
Siehe Tabelle 9 Pharmakologische Charakteristika der oralen Antidiabetika bei Niereninsuffizienz							
Inkretin-Mimetika							
Exenatide	5-10	12	100	vermeiden	bei Clearance < 30 ml/min nicht empfohlen.	s. besondere Patientengruppen Fachinfo (2/2008) Lilly	keine
Insulin	s. Fachinformation		↓	↓	Sinkender Bedarf mit zunehmender Niereninsuffizienz		
ACE-Hemmer					cave: Hyperkaliämie		
Benazepril	5-10	24	100 bis GFR > 30	25?-50	Nicht anwenden bei Zustand nach Nierentransplantation; keine Dialyse oder Hämofiltration mit Poly(...)high-flux-Membran, Prüfung der eingeschränkten Nierenfunktion vor Anwendung, häufige Kontrollen der Serum-Kalium-Konzentration.	s. Gegenanzeigen u. Warnhinweise Fachinfo (7/2006) MEDA Pharma	2004
Captopril	25-50	8-12	75 bei GFR < 40-20, 50 bei GRF < 20-10	25	Besondere Vorsicht bei Kindern mit Niereninsuffizienz.	s. Dosierungstabelle u. Warnhinweise Fachinfo (2/2008) CT-Arzneimittel, (11/2006) Sandoz	2004
Cilazapril	1,25-2,5	24	40 bei GFR < 60-40,	vermeiden	Keine Dialyse.	s. Gegenanzeigen Fachinfo (1/2008);	keine

* Statt einer Reduktion der Standarddosis ist auch eine Verlängerung des Dosierungsintervalls von Standarddosen möglich. Beispiel: Statt der Reduktion der Einzeldosis auf 33 % kann eine Standarddosis einmal statt dreimal täglich gegeben werden.

Wirkstoff	Dosis (mg)	Intervall (h)	% der Dosis	% der Dosis	Weitere Hinweise *	Quelle	
						Fachinformation Firma	BfArM-Muster-FI
	> 50		50-10	< 10		Fachinformation Firma	BfArM-Muster-FI
			<i>ab GFR < 40 vermeiden</i>			Roche	
Enalapril (Monopräparate)	10-20	12-24	50 bei GFR < 80-30, 25 bei GFR < 30-10	25 an Dialysetagen	Keine Anwendung nach frischer Nierentransplantation.	s. Dosierungstabelle u. Warnhinweise Fachinfo (1/2008) MSD	2004
Kombi-Präparate Enalapril/HCT	10	24			Nicht anzuwenden bei GFR ≤ 30, Dialyse oder Zustand nach Nierentransplantation.	s. Gegenanzeigen Fachinfo (3/2008) AWD	2000
Fosinopril	10	24	100	75-100	Nicht bei Zustand nach Nierentransplantation.	s. Gegenanzeigen Fachinfo (10/2005) Bristol-Myers Squibb	
Imidapril	5-10	24	50 bis GFR 30	vermeiden	Kontraindiziert bei Nierenversagen mit oder ohne Hämodialyse (Kreatinin-clearance < 10 ml/min)	s. Gegenanzeigen Fachinfo (10/2003) Kwizda	keine
Lisinopril	10-20	24	50 bei GFR < 80-30, 25 ab GFR < 30	25		s. Tab. Dosisanpassung (8/2008) Bristol-Myers Squibb/	2005
Perindopril	4-8	24	50 bei GFR < 60-30	vermeiden ab GFR < 30	Nicht anwenden bei Zustand nach Nierentransplantation sowie Dialyse.	s. Gegenanzeigen Fachinfo (9/2004) Servier	keine
Quinapril	10-20	24	50-75 bei GFR < 60-30 25 bei GFR < 30-10	vermeiden	Nicht anwenden bei Zustand nach Nierentransplantation, keine Dialyse oder Hämodialyse mit Poly (...) -high-flux-Membran.	s. Gegenanzeigen u. Warnhinweise Fachinfo (2/2007) Pfizer	keine
Ramipril	5-10	24	50	50	Nicht anwenden bei Zustand nach Nierentransplantation, keine Dialyse oder Hämodialyse mit Poly (...) -high-flux-Membran.	s. Gegenanzeigen u. Warnhinweise Fachinfo (6/2007) Sanofi	2004



Wirkstoff	Dosis (mg)	Intervall (h)	% der Dosis	% der Dosis	Weitere Hinweise *	Quelle		
						Fachinformation Firma	BfArM-Muster-FI	
GFR (ml/min)	> 50		50-10	< 10				
AT1-Rezeptor-Antagonisten						cave: Hyperkaliämie		
Candesartan	4-16	24	75	50	Kontrolle der Serumkalium- u. Serumkreatinin- spiegel; Bei Clearance < 15 ml/min vorsichtige Dosisanpassung unter Überwachung des Blutdrucks.	s. Warnhinweise Fachinfo (5/2007) Takeda (FI zurzeit In Bearbeitung)	keine	
Eprosartan	50	12-24	<i>vermeiden?</i>	<i>vermeiden</i>	Mit Vorsicht bei Clearance < 30 ml/min oder Dialysepatienten, Generell bei eingeschränkter Nierenfunktion diese vor und während der Behandlung überprüfen.	s. Warnhinweise Fachinfo (6/2008) Solvay	keine	
Irbesartan	150-300	24	100	100	Regelmäßige Kontrolle von Serum-Kalium- und Serum-Kreatinin-Spiegel.	Fachinfo (7/2007) Sanofi (zurzeit in Bearbeitung)	keine	
Losartan	50-100	12-24	100	100	Regelmäßige Kontrolle von Serum-Kalium- und Serum-Kreatinin-Spiegel.	s. Warnhinweise Fachinfo (5/2007) MSD	keine	
Olmesartan	10-40	24	50 bei GFR < 60 -20	?	Bei Clearance < 20 ml/min keine Empfehlung	s. Warnhinweise Fachinfo (4/2008) Berlin-Chemie	keine	
Telmisartan	40-80	24	100*	100*	* Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Hämodialysepatienten Anfangsdosis von 20 mg; Bei eingeschränkter Nierenfunktion und Nierentransplantation regelmäßige Kontrolle des Serum-Kalium und Kreatininspiegels empfohlen.	s. Warnhinweise Fachinfo (6/2008) Boehringer Ingelheim	keine	
Valsartan	40-160	12	100	<i>vermeiden</i>	Keine Anwendung bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 10 ml/min) und dialysepflichtigen Patienten.	s. Gegenanzeigen Fachinfo (5/2008) Novartis	keine	
Kalziumantagonisten								
Dihydropyridine								

Wirkstoff		Dosis (mg)	Intervall (h)	% der Dosis		Weitere Hinweise *	Quelle	
				> 50	50-10		< 10	Fachinformation Firma
GFR (ml/min)		> 50		50-10	< 10			
	Amlodipin	5-10	24	100	100	Nicht dialysierbar	s. Warnhinweise Fachinfo (1/2008); Pfizer	2007
	Felodipin	10	24	100	vermeiden ab GFR < 30		s. Gegenanzeigen Fachinfo (9/2007) Astra Zeneca	2003
	Isradipin	5-10	24	100	100?	Keine ausreichenden Therapieerfahrungen bei schwerer Niereninsuffizienz und Dialysepatienten.	s. Warnhinweise Fachinfo (1/2008) Novartis	keine
	Lercanidipin	10-20	24	100*	vermeiden ab GFR < 30	*Vorsichtiger Beginn	s. Gegenanzeigen u. Warnhinweise Fachinfo (3/2008) Berlin-Chemie	keine
	Nicardipin	20-30	8	100	75		s. Fachinfo (8/2005) Astellas	keine
	Nifedipin	5-20	8	100	100		s. Fachinfo (10/2007) Bayer	2005
	Nilvadipin	8-16	24	100	100	Strengste Indikation und Vorsicht bei GFR < 30 und Dialysepatienten.	s. Warnhinweise Fachinfo (6/2008) Dologiet	keine
	Nisoldipin	10	12	100	100		s. Fachinfo (6/2005) Bayer	keine
	Nitrendipin	10-20	12-24	100	100		s. Fachinfo (9/2006) Sandoz und (2/2007) Ratiopharm	keine
Phenylalkylamine								
	Verapamil ret.	80?	8?	100	100		Dosierung lt. Fachinfo anders (10/2007) Abbott	2005
	Gallopamil ret.	100	12	100	vermeiden?	Nicht anwenden bei schwerer Nierenerkrankung.	s. Gegenanzeige Fachinfo (11/2006) Abbott	2004

Wirkstoff	Dosis (mg)	Intervall (h)	% der Dosis	% der Dosis	Weitere Hinweise *	Quelle	
						Fachinformation Firma	BfArM-Muster-FI
Benzothiazepine							
	> 50		50-10	< 10			
Diltiazem ret.	60-120	8-12	100	100	Vorsichtige Dosierung bei Nierenfunktionsstörungen.	s. Warnhinweise Fachinfo (6/2006) Pfizer und (10/2007) Ratiopharm	2004
Diuretika							
Thiazide und Analoga					* Nachlassende Wirkung mit zunehmender Niereninsuffizienz (unwirksam ab GFR < 30)	T25 RL2008	
Chlortalidon	12,5 - 50	24	100*	vermeiden!		s. Gegenanzeigen Fachinfo (12/2004) mibe	keine
Hydrochlorothiazid	25-50	24	100*	vermeiden!		s. Gegenanzeigen Fachinfo (1/2008) Ratiopharm	1997
Indapamid	2,5	24	100*	vermeiden		s. Gegenanzeigen Fachinfo (12/2007) Servier	keine
Xipamid	10-20	24	100	100	Wirkungsabhängige Dosiserhöhung bei Niereninsuffizienz; Verminderung der GF infolge Hypovolämie u. ggf. Verschlechterung einer vorbestehenden Niereninsuffizienz.	s. Warnhinweise (9/2006) Ratiopharm und (7/2008) Teva	2005
Schleifendiuretika							
Bumetanid	1-2	8-12	100	100	Wirkungsabhängige Dosiserhöhung bei Niereninsuffizienz; keine Anwendung bei Nierenversagen mit Anurie.	s. Gegenanzeigen Fachinfo (2/2004) Leo	keine
Furosemid	40	8	100	100	Wirkungsabhängige Dosiserhöhung bei Niereninsuffizienz; keine Anwendung bei Nierenversagen mit Anurie.	s. Gegenanzeigen Fachinfo (2/2008) Sanofi	2003
Piretanid	3-6	12	100	100	Wirkungsabhängige Dosiserhöhung bei Niereninsuffizienz; keine Anwendung bei Nierenversagen mit Anurie.	s. Gegenanzeigen Fachinfo (2/2008) Sanofi	



Wirkstoff	Dosis (mg)	Intervall (h)	% der Dosis	% der Dosis	Weitere Hinweise *	Quelle	
						Fachinformation Firma	BfArM-Muster-FI
GFR (ml/min)	> 50		50-10	< 10			
Torasemid	5-10	12	100	100	Wirkungsabhängige Dosiserhöhung bei Niereninsuffizienz; keine Anwendung bei Nierenversagen mit Anurie.	s. Gegenanzeigen Fachinfo (7/2007) Wörwag und (10/2006) Ratiopharm	keine
Beta-Blocker							
Acebutolol	400-600	12-24	50 ab GFR < 30-10	25		s. Dosierung Fachinfo (9/1999) Heumann und Muster	2006
Atenolol	50-100	24	50 ab GFR < 30-10	25		s. Dos. Fachinfo (1/2008) Ratiopharm; (10/2003) Sandoz	veraltet
Betaxolol	20	24	100	50		s. Fachinfo (10/2005) Sanofi	keine
Bisoprolol	10	24	75	50		(2/2008) Ratiopharm u. (5/2006) ConCor; Merck	1998
Celiprolol	200	24	100	50 oder vermeiden?		s. Dosierung GFR < 10; (3/2008) Celiprolol-CT u. (2/2008) Ratiopharm; bei Selectol; Pfizer (11/2007) Gegenanzeige ab GFR < 30	keine
Carteolol	5-10	24	50	25		s. Gegenanzeige u. Hinweis Fachinfo (9/2005) Madaus	keine
Metoprolol	50-100	12	100	100		(8/2007) Astra Zeneca	1999
Nadolol	80-120	24	50	25		keine	keine
Oxprenolol	40 - 160	12-24	100	100*	* Bei schwerer Nierenfunktionsstörung sorgfältige einschleichende Dosierung und engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion	s. Warnhinweise Fachinfo (2/2008) Novartis	keine



Wirkstoff		Dosis (mg)	Intervall (h)	% der Dosis		Weitere Hinweise *	Quelle	
				GFR (ml/min)	> 50		50-10	< 10
						(erhöhte Sensivität)		
Penbutolol		10-40	24	100	100			keine
Pindolol		5-10	8	75	?	Überwachung der Nierenfunktion	s. Warnhinweise Fachinfo (2/2008) Novartis	1998
Propranolol		80-160	12	100	100?	Reduzierte Elimination kann bei stark eingeschränkter Nierenfunktion u. U. Dosisreduzierung erfordern	s. Warnhinweise und Dosierung Fachinfo (2/2008) Ratiopharm; (4/2008) Dociton retard; mibe	2004
Talinolol		100	24	66 % ab GFR 30	50		Fachinfo (12/2007) AWD	keine
Lipidsenker								
Statine						Bei Niereninsuffizienz erhöhte Gefährdung durch Rhabdomyolyse		
	Atorvastatin	10-80	24	100	100		Fachinfo (7/2007); Pfizer	keine
	Fluvastatin	20-80	24	100	100	Bestimmung der Kreatinin-Kinase vor Behandlungsbeginn	Fachinfo (6/2008); Novartis	keine
	Lovastatin	10-80	24	25*	25*	*Mit niedrigster Dosis beginnen; bei Clearance < 30 ml/min Dosis über 20 mg sorgfältig abwägen, CK-Spiegelmessung vor Behandlungsbeginn	s. Warnhinweise (11/2008) Ratiopharm	keine
	Pravastatin	10-40	24	100*	100*	*Mit niedrigster Dosis beginnen, CK-Spiegelmessung vor Therapiebeginn	s. Warnhinweise (11/2008) Ratiopharm	2004
	Simvastatin	5-80	24	25	12,5	Bei Clearance < 30 ml/min Dosis über 10 mg sorgfältig abwägen, CK-Spiegelmessung vor Behandlungsbeginn	s. Warnhinweise Fachinfo (7/2008); MSD	2004

Wirkstoff	Dosis (mg)	Intervall (h)	% der Dosis	% der Dosis	Weitere Hinweise *	Quelle	
						Fachinformation Firma	BfArM-Muster-FI
GFR (ml/min)	> 50		50-10	< 10			
Fibrate							
Bezafibrat	200-600	8-4	66	vermeiden	Bei Clearance < 40-15 ml/min nur 200 mg alle 1-2 Tage	s. Dosierungstabelle (08/2008) Ratiopharm	2003
Bezafibrat ret.	400	24	vermeiden ab GFR < 60	vermeiden!		s. Dosierungstabelle Fachinfo 05/2007; Roche	2003
Etofibrat	500	12-24	50-25	vermeiden!	Bei Clearance < 40 ml/min alle 2 Tage 1 Kaps.	Fachinfo (08/2008); Merz	keine
Fenofibrat	100-300	8-24	33	vermeiden	Serumkreatininspiegel regelmäßig kontrollieren; Dialysepatienten alle 2 Tage 1Kaps.; bei Clearance < 15 ml/min nicht anwenden.	s. Gegenanzeigen (8/2008) Ratiopharm	keine
Fenofibrat retard	250	24	vermeiden	vermeiden!	Bei eingeschränkter Nierenfunktion Anwendung von Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt	(2/2008) Ratiopharm	keine
Gemfibrozil	600-1200	12-24	66	vermeiden	Bei Clearance > 50-80 ml/min vor Dosiserhöhung Nierenfunktion überprüfen	s. Dos. u. Gegenanzeigen Fachinfo (1/2008); Pfizer	(alte v. 1997)
Schmerz- und Rheumamittel							
Naproxen	250-500	6-12	66-100	vermeiden!	Nephrotoxisch	s. Gegenanzeigen (05/2008) Ratiopharm	2007
Oxycodon	10-120	8-12	100	100	Mit Vorsicht bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion	s. Warnhinweise (8/2008) Ratiopharm und (10/2008); Mundipharma	keine
Paracetamol	200-1000	6-8	75	50	Bei Clearance < 10 ml/min Dosisintervall von mind. 8 Std. einhalten!	s. besondere Patientengruppen (2/2008); Ratiopharm	2008
Penicillamin	150-600	24	vermeiden!	vermeiden!	Nephrotoxisch		2002



Wirkstoff	Dosis (mg)	Intervall (h)	% der Dosis		Weitere Hinweise *	Quelle	
			GFR (ml/min)	> 50		50-10	< 10
Pentazocin	15-60	4	75	50		-	-
Pethidin	25-100	6	50	vermeiden!	Aktive Metaboliten können kumulieren, längeren Gebrauch vermeiden!		1998
Phenylbutazon	100	8-12	vermeiden	vermeiden!	Nephrotoxisch; die Behandlungsdauer soll 1 Woche nicht überschreiten; bei eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert!	s. Gegenanzeigen Fachinfo (5/2007); Merckle	2007 s. Gegenanzeigen
Pir tramid	7,5-15	4-6	100	100		Fachinfo (11/2006); Janssen-Cilag	keine
Piroxicam	10-20	12-24	100	vermeiden!	Nephrotoxisch.	(6/2008) ratiopharm	5/2008
Rofecoxib						nicht mehr verfügbar, da Wirkstoff vom Markt	Marktrücknahme
Sulfasalazin	500-1000	8-12	100	vermeiden!		(6/2008) Azulfidine; Pfizer	2008
Sumatriptan	6 s.c., 50-100 p.o.	einmalig, innerhalb 24 h	100	100	Mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Erkrankungen, die Metabolismus oder Exkretion des AM beeinflussen können, z.B. eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion.	s. Warnhinweise Fachinfo (5/2008); GlaxoSmithKline	2006
Tiaprofensäure	300	12	vermeiden!	vermeiden!	Nephrotoxisch.	Fachinfo (1/2008) Aventis	2007
Tilidin + Naloxon	50-100	6	100	100		Fachinfo (1/2008) u. (11/2007) Sandoz	Akt. 12/2008
Tramadol	50-100	6-24	75-50	50		(1/2008) Dolorgiet	2003
Tramadol retard	100-200	12		vermeiden	Bei schwerer Niereninsuffizienz retard-Form nicht anwenden.	s. Warnhinweise (3/2007) Ratiopharm	2003
Zolmitriptan	2,5-7,5	einmalig	100	vermeiden ab GFR < 15		s. Gegenanzeigen (9/2007) Astra Zeneca	keine



Wirkstoff	Dosis (mg)	Intervall (h)	% der Dosis	% der Dosis	Weitere Hinweise *	Quelle	
						Fachinformation Firma	BfArM-Muster-FI
GFR (ml/min)	> 50		50-10	< 10			
Arzneimittel mit überwiegender Wirkung auf das Immunsystem							
Azelastin	2	12	50	?		Fachinfo (10/2007); MEDA	keine
Cetirizin	10	24	100	50	Gegenanzeige schwere Nierenerkrankung.	s. Gegenanzeigen (12/2006) Sandoz u. (11/2007) McNeil	keine
Ciclosporin	1-3 mg/kg KG	12	100	100	Nphrotoxisch, Spiegelbestimmung, Vorsicht bei nephrotischem Syndrom.	s. Gegenanzeigen (7/2006) Novartis	keine
Clemastin	1	12	100	100 ?	Ncht anwenden bei Niereninsuffizienz aufgrund unzureichender Daten.	s. Gegenanzeige /6/2008) Novartis	keine
Cromoglicinsäure	s. Fachinformation		100	100			
Desloratadin	5	24	100	50	Bei schwerer Niereninsuffizienz nur mit Vorsicht anwenden.	s. Warnhinweise (3/2008) Essex	EPAR/ Neoclarityn 2004
Dexamethason	0,5-10	24	100	100			
Etanercept	25	2/Woche	100	100		Fachinfo (8/2008) Wyeth	EPAR
Everolimus	0,75	12	100	100	Spiegelbestimmung.	Fachinfo (8/2008) Novartis	
Fexofenadin	120-180	24	75	50		Fachinfo (5/2007) Sanofi	keine
Loratadin	10	24	100	100		Fachinfo (11/2007) Essex	keine
Methylprednisolon	4-48	24	100	100		Fachinfo (3/2008) Sanofi	(1998)
Mizolastin	10	24	100	100		Fachinfo (6/2007) Sanofi	keine
Mycophenolatmofetil	500-1500	12	100	66	Spiegelbestimmung.	Fachinfo (3/2008) Roche	EPAR
Nedocromil	1 Tr (2 mg)	6-12	100	100		s. Dosierung (1/2007)	keine



Wirkstoff	Dosis (mg)	Intervall (h)	% der Dosis	% der Dosis	Weitere Hinweise *	Quelle	
						Fachinformation Firma	BfArM-Muster-FI
GFR (ml/min)	> 50		50-10	< 10		Sanofi	
Prednisolon	5-100	24	100	100		Fachinfo (1/2007) Dermapharm, (5/2006) Merck	2003
Sirolimus	2	24	100	100	Spiegelbestimmung.	Fachinfo (4/2008) Wyeth	EPAR Rapamune
Tacrolimus	5-10	12	100	100	Nephrotoxisch, Spiegelbestimmung.	Fachinfo (4/2007) Astellas	EPAR Advagraf
Triamcinolon	4-48*	24*	100	100	*Nephrologie-Erhaltungsdosis 8-16 mg/Tag an 3 Tagen/Woche.	s. Dosierung Nephrologie (6/2008) Dermapharm	2004

Ersetzt durch

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, von den Patienten häufig als sehr störend empfundenen, Probleme 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
<p>4-28</p> <p>L-DOPA oder Dopaminagonisten sollten als Therapie der ersten Wahl des Restless-Legs-Syndroms empfohlen werden.</p>	<p>↑↑</p>

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 [193; 194]. 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

- Im Jahre 2006 wurden mit Pramipexol und Ropinirol die ersten Dopaminagonisten für die Indikation RLS zugelassen. Beide 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.

Der Kontakt zu Selbsthilfevereinigungen kann Patienten mit RLS empfohlen werden.

H 4.3.2 Urämischer Pruritus

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-29</p> <p>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.</p>	<p>Statement</p>

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 [40-42]. Dieser kann zu erheblichen Beeinträchtigungen von Schlaf und Arbeit führen. Die Ursachen für den Juckreiz bei niereninsuffizienten Patienten sind vielfältig [40-43]. 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 [40-42]. 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 [195]. 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 Dialyседauer und -frequenz erreicht werden [40-42].
- 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 [196]. Gamma-Linolensäure war ebenfalls bei Patienten mit urämischem Pruritus in einer Studie wirksam [197].
- Bei Patienten die weder auf eine topische noch auf eine systemische Therapie ausreichend ansprechen, kann auch eine physikalische Phototherapie mit UV-B Strahlung ausprobiert werden.

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

H 4.3.3 Sexuelle Funktionsstörungen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-30</p> <p>Sexuelle Funktionsstörungen beim Diabetiker mit Nierenerkrankung sollten angemessen thematisiert und wenn nötig behandelt werden.</p> <p>Die Behandlung sollte ggf. multidisziplinär erfolgen.</p>	<p>↑↑</p>

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 [44-46]. Es besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen Patienten, welche mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden [45]. 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 ein Östrogenmangel, Unregelmäßigkeiten bei der Menstruation und Infertilität. Bei dialysepflichtigen Patientinnen besteht häufig eine Amenorrhoe [198].

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 [199].

Zur Abklärung dieser Probleme ist eine detaillierte Anamnese notwendig, welche häufig schwierig zu erhalten 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 [44-47]. 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 [200];
- 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 [44]. Ferner ist der Einsatz von intracavernosalen Injektionen mit Alprostadil oder der Einsatz von Vakuumpumpen durch einen Urologen möglich.

Der Nutzen einer Östrogensubstitution ist umstritten und wir verweisen auf die gültigen Leitlinien (z. B. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/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 [48; 49]. 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 [201; 202].

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 ableitenden Harnwege sonographisch kontrolliert und/oder der Urin zytologisch auf Malignom verdächtige Zellen analysiert werden [203].

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 und nicht kosteneffizient ist, da die kardiovaskuläre Mortalität von Dialysepatienten sehr hoch ist und die Sterblichkeit häufig derer von Krebspatienten entspricht [201; 202]. 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 Diabetiker [30].

Der Anteil von Diabetikern mit 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 Diabetiker die größte Behandlungsgruppe mit Dialyse. Zwischen den einzelnen Bundesländern bestehen deutliche regionale Prävalenzunterschiede mit einer Spannweite von 15-30 % [30]. Mittlerweile berichten einzelne Dialysezentren von einem Diabetikeranteil von ca. 50 % bei den Dialysepatienten [204]. Bis zu 8.000 Diabetiker werden dementsprechend jährlich dialysepflichtig.

Höchste Priorität in der Betreuung muss 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 m² KO). Die frühzeitige Mitbetreuung durch einen Nephrologen kann die Progression der Nierenerkrankung in das Terminalstadium verzögern und verbessert signifikant die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Dialysephase [205-207].

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 [208].

Bei multimorbiden Diabetikern 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 Therapiekomplicationen.
- 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 Aufklärungsgesprächs 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	Empfehlungsgrad
4-31 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.	↑↑
4-32 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 Diabetikern in einem Clearancebereich zwischen 10-15 ml/min auf. 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 notwendig werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-33 Die Indikation zum Dialysebeginn richtet sich eher nach Symptomen und Befunden bei Nierenversagen und weniger nach dem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung. Urämiespezifische Symptome oder therapierefraktäre Überwässerung können bei Diabetikern bereits in einem Clearance-Bereich von 10-15 ml/min/1,73m ² KO auftreten.	Statement

H 4.4.2 Auswahl des Nierenersatzverfahrens

Sowohl Peritonealdialyse- als auch Hämodialyseverfahren sind für die Behandlung von Menschen mit Diabetes gleichermaßen geeignet [209].

Das initiale Überleben in den ersten Behandlungsjahren ist mit der **Peritonealdialyse** höher als mit der Hämodialyse [210]. 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 [211; 212]. 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
<p>4-34</p> <p>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.</p>	<p>↑↑</p>

Tabelle 11: Verfahrensunterschiede bei Peritonealdialyse (PD) und Hämodialyse (HD)

	PD	HD
<u>Grundsätzliche Unterschiede</u>		
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 ¹	begrenzt	hoch
Renale Restfunktion	lang erhalten	kürzer erhalten
Entgiftung/Ultrafiltration	kontinuierlich	intermittierend
Kardiale Belastung	keine	teilweise erheblich
Anämie/EPO-Bedarf	überwiegend gering	überwiegend hoch
<u>Limitierende Faktoren</u>		

¹ Technisches Überleben: Zeit, während der Patient sich in einem funktionierendem Verfahren in Behandlung befindet.

	PD	HD
Peritoneale Sklerose	bedeutsam	unbedeutend
Gefäßstatus	unbedeutend	sehr bedeutend
Thromboseneigung	unbedeutend	sehr bedeutsam
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
<u>Kontraindikationen</u>	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.

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 Typ-1-Diabetikern bietet das beste Langzeitergebnis für Diabetiker und ist die Methode der ersten Wahl [213; 214], wobei eine Lebendniere spende von Vorteil ist. Eine präemptive Verwandtentransplantation um einer zu erwartenden Verschlechterung des Gesundheitszustands oder Schmerzen zuvor zu kommen, ist auch bei Typ-2-Diabetikern anzustreben. Die Auswahl des Nierenersatzverfahrens soll sich an der mutmaßlichen Überlebensprognose des Diabetikers 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
4-35 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 [215; 216]. Indikationsstellung und Durchführung der Dialysetherapie sind ausschließlich Aufgabe des Nephrologen. Die Vergütung der Behandlung ist an die Erfüllung der gesetzlichen Qualitätsparameter geknüpft.

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 Diabetikern. 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 [216].

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 von derzeit 33.000 Eingriffen pro Jahr verdoppeln [217; 218]. Dabei übersteigen die Revisionseingriffe die Zahl der Ersteingriffe.

Die primäre Wahl des Gefäßzuganges variiert stark und ist überwiegend von der Expertise auf dem Gebiet der Shuntchirurgie und den Zuweisungsmechanismen zur Dialysetherapie abhängig [219-221]. 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 [220]. Alloplastische Shunts müssen fünf Mal häufiger revidiert werden [219].

Grundlage für die gegenwärtige Shuntpraxis und für die Empfehlungen dieser Leitlinie bilden aktuelle europäische (EBPG) [220] und amerikanische Leitlinien („Clinical Practice Guidelines“) [219; 221] sowie die neue Leitlinie „Shuntchirurgie“ der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie [222].

Präoperative Evaluation

Diabetiker mit 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 [220]. 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 eines temporären Shaldon-Katheters oder subkutan getunnelten Dialysekatheters (Demers-Katheter) minimiert [223].

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 3). 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-Schrötter-Syndrom). Bei Unklarheiten über die Gefäßgüte sollte ein „Fistelmapping“¹ 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.

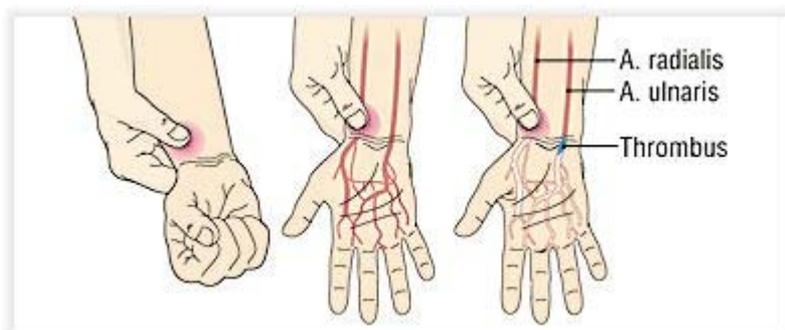


Abbildung 3: Allen-Test [224]

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-36 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 [219; 220]. 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 [222]. Die folgenden Angaben zum Technikerfolg gelten für Dialysepatienten allgemein; die Erfolgsraten bei Diabetikern 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 % [225]. In 50 % kann bei Versagen der Anastomose auf die Brescia-Ciminofistel umgestiegen werden [226], so dass der Shunt sofort weiter genutzt werden kann. Die Erfahrungen mit diesem Fisteltyp sind gering.

¹ Mittels Farbkodierter-Duplex-Sonographie (FKDS) eine genaue Beschreibung (Verlauf, Durchmesser mit und ohne Stauung) inkl. einer Zeichnung aller Armvenen.

- b. Die klassische Brescia-Ciminfistel** [226] wird proximal des Handgelenks zwischen V. cephalica und A. radialis angelegt (technische Besonderheiten siehe [222] und [227]). Nach einem Jahr sind zwar bis zu 30 % verschlossen [228], können aber meist durch eine Shuntthrombektomie wieder gangbar gemacht werden (so genannte „sekundäre“ Offenheit nach Revision). Die sekundäre 5-Jahres-Offenheit beträgt ca. 50 % [227]. 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 [220].
- c. Oberarmfisteln** werden angelegt, wenn die Shuntanlage am Unterarm nicht möglich ist, oder wenn sich bei Versagen distaler 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 Basalica-fistel 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 % [227; 229].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-37 Native arteriovenöse Fisteln (AVF) sollten Kunststoffprothesen (Arteriovenöser Graft - AVG) vorgezogen werden.	↑
4-38 Die native AVF am Arm ist der optimale Hämodialysezugang und soll so distal wie möglich angelegt werden.	↑↑
4-39 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 eingehheilte 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 [220; 221].

Der Durchmesser der Spenderarterie sollte größer als 3 mm sein, der Venendurchmesser über 4 mm [230]. Die 1-Jahres-Offenheitsrate beträgt primär über 60 %, sekundär bis 90 %, nach zwei Jahren 30-40 und 50-70 % [220; 222]. 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 [220]. Die klinische Shuntkontrolle ist ähnlich effektiv wie die apparative Shuntüberwachung, die ggf. ergänzend durchgeführt werden sollte [221]. 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 % [231]. 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 [220; 231].

Auch bei Kunststoffshunts führen meist Hämatome oder Wundheilungsstörungen zu Frühinfektionen. Relevante Hämatome werden chirurgisch entfernt [220; 231]. Unter i.v. Gabe von Antibiotika und Laborkontrolle von Entzündungsparametern wird abgewartet, ob es sich tatsächlich um eine Infektion, oder nur um eine operationsbedingte Schwellung oder eine Perigravtreaktion handelt. Bei manifester Infektion einer nicht eingehheilten Kunststoffprothese muss diese komplett entfernt werden, meist in Kombination mit der Anlage eines zentralvenösen Dialysekatheters [220; 231]. Lokale Entzündungen als Spätinfekt bei Kunststoffprothesen können evtl. durch chirurgische Revision und Vakuumverbände behandelt werden. Auch ist die Resektion des infizierten Prothesenteils mit Anlage einer Umgehung durch entzündungsfreies Gewebe möglich [205; 220]. 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) [227]. 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.

Shunt Dysfunktionen 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 [220].

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 [232]. 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 [220] unter (vorheriger) Ultraschallkontrolle eingebracht [233]. 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 [234] und kann die spätere Anlage einer AV-Fistel gefährden. Alternativ kann ein transfemoraler Zugang gewählt werden [220].

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 [235]. Verschlussene zentralvenöse Katheter werden durch Fibrinolyse oder mechanisch (z. B. Gooseneck-Schlinge) wiedereröffnet [220]. Bei Versagen dieser Maßnahmen erfolgt eine Katheterneuanlage, soweit eine komplette Thrombose herznaher Venen ausgeschlossen ist.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-40 Zentralvenöse Katheter mit einer geplanten Liegedauer von mehr als 3 Wochen sollen getunnelt angelegt werden.	↑↑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-41 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 Diabetiker 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 laparoskopischer 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 [236; 237].

Neben dem klassischen, immer noch am häufigsten benutzten Tenckhoff-Katheter gibt es eine Vielzahl von neu entwickelten Kathetertypen mit unterschiedlicher Cuffzahl und -form [237]. Sie werden perkutan, laparoskopisch oder offen chirurgisch implantiert. Dabei werden in Anlehnung an die ISPD folgende Empfehlungen gegeben [237]:

- Kathetertypen mit zwei Cuffs sollten denen mit einem Cuff vorgezogen werden. Der kraniale Cuff sollte im Rektusmuskel, der caudale Cuff vor der praepitonealen 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 laparoskopische Implantation sind bei gleicher Erfahrung gleichwertig. Die Qualifikation des Operateurs ist dabei wichtiger als die Implantationstechnik [238].
- Bei PD-Katheteranlage sollte eine perioperative Antibiotikaphylaxe mit einem staphylokokkenwirksamen Cephalosporin erfolgen [239].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-42 Peritonealdialysekatheter sollten in spezialisierten Zentren implantiert werden.	↑
4-43 Bei PD-Katheteranlage sollte eine perioperative Antibiotikaphylaxe 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 laparoskopischen 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 Peritonealdialyse (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 [240].

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 Ultrafiltrationssteuerung. 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, Austrittsstelleninfekt) 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 Antibiotikatherapie muss anhand dieser Ergebnisse für jedes Zentrum angepasst werden. Das Behandlungsmanagement 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 % [241]. 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 Typ-1-Diabetiker grundsätzlich zunächst eine kombinierte Transplantation anzustreben [242].

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 [243] als auch die Lebensqualität deutlich verbessert.

Während nur 44 % der Patienten in der DCCT [63] 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 20 und 50 Jahren mit potentiell reversiblen diabetesassoziierten Komplikationen sind die besten Kandidaten für eine Transplantation [244; 245]. 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 [246].

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 [247].

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 % [248; 249]. 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 [250-252].

Durch die Pankreastransplantation werden die metabolischen Verhältnisse in der Kurzzeitkontrolle normalisiert [253]. Interessanterweise bestehen normoglykämische Werte und normale HbA1c-Werte auch > 10 Jahre nach Pankreastransplantation [254; 255]. 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 [256; 257]. Es überrascht daher wenig, dass das Langzeitpatientenüberleben nach SPK im Vergleich zur alleinigen Nierentransplantation bei Diabetikern deutlich besser ist [258].

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.

Typ-1-Diabetiker mit 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 EF¹ von < 30 % und eine schwere 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 [259]. Zu berücksichtigen sind vor allem lange Wartezeiten und die reduzierte Überlebensrate von dialysepflichtigen Diabetikern. Typ-1-Diabetiker mit präterminaler Niereninsuffizienz ($\leq 30 \text{ ml/min/m}^2$) sollten daher bereits vor Eintritt der Dialysebehandlung zur Transplantation vorgesehen bzw. gelistet werden [260; 261]. 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 [262] und das Verzögern bzw. Aufhalten einer schnellen Progression der diabetischen Komplikationen [263].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-44 Bei allen Patienten mit Typ-1-Diabetes und fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit potentiell reversiblen diabetesassoziierten Komplikationen soll die Option der Nieren-/	↑↑

¹ EF Ejektionsfraktion oder Auswurfraction

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Pankreastransplantation überprüft werden.	
4-45 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 bzw. gelistet werden.	↑↑

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 [264].

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 12) bei Kombinationstransplantationen sollte in einem Transplantationszentrum erfolgen.

Tabelle 12: Darstellung wesentlicher Parameter in der Nachsorge bei Nieren-/ Pankreastransplantation

• Anamnese/Klinik	• Befinden, Temperatur, Gewicht, Einfuhr, Ausfuhr, Blutdruck.
• Labor	<ul style="list-style-type: none"> • Nüchternblutzucker, HbA1c, Glukosebelastungstest jährlich, Kreatinin, Harnstoff, Urinstatus, Urinbakteriologie, Säure-Basen-Haushalt, Blutfette, Blutbild, Ciclosporinspiegel, Prografspiegel, Cytomegalievirus (CMV)-pp65 oder PCR¹ bis 6. Monat; • Bei Pneumonie an atypische Erreger denken einschließlich Pneumocystis carinii!
• Apparative Untersuchungen	• Sonographie einschließlich Farbdoppler-Untersuchung und Bestimmung des Widerstandsindex (RI) der transplantierten Niere; Pankreas meist nicht beurteilbar.
• Tumorfrüherkennung	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatologische Kontrolle jährlich, Koloskopie vor Transplantation (TX) bei Risikopatienten nach Leitlinien; • Sonographie der Eigenniere (Tumorausschluss) jährlich, augenärztliche Kontrolle (Katarakt, Glaukom).

¹ PCR = Polymerase-Kettenreaktion

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-46 Das postoperative Management nach Nieren-/Pankreastransplantation soll in einem erfahrenen Transplantationszentrum erfolgen.	↑↑

Die Verbesserung der Gesundheit des niereninsuffizienten Typ-1-Diabetikers 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	Empfehlungsgrad
4-47 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 [265]. Die meisten Zentren, die eine Pankreastransplantation durchführen, verwenden wegen der hohen Rate an Abstoßungsreaktionen eine vierfache Immunsuppression mit antilymphozytärer Induktionstherapie oder Anti-CD25-Antikörper [266-268].

H 4.4.5.6 Postoperatives Management und Erkennung von Abstoßungsreaktionen

Abstoßungsreaktionen sind die häufigste Ursache für den Langzeittransplantatverlust [265; 269]. 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 [270].

Es ist bekannt, dass Zeichen der Nierentransplantatabstoßung der Pankreasfehlfunktion bei kombinierten SPK-Empfängern, die die Organe vom gleichen Spender erhalten haben, vorausgehen [244; 269]. Obwohl gewöhnlich die erfolgreiche Behandlung der Abstoßung mit der Rettung des Pankreastransplantats einhergeht [269], 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 Pankreastransplantatabstoßungen 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 [264; 271]. 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 Pankreasfunktion 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 Dünndarmschlinge 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 [251]. Letztere ist heute die Methode der Wahl bei der Pankreastransplantation [272; 273]. 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 [266; 274; 275]. Die gestörte peritoneale Nozizeption der Empfänger (Polyneuropathie nach jahrzehntelangem Diabetes, Z. n. Peritonealdialyse, Immunsuppression 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 [276].

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 von Ulzerationen an den Füßen [277], einer Gastroparese [278], Impotenz, Durchfall, orthostatischen Hypotensionen [277] und kardialer Dysfunktion mit plötzlichem Herztod [279] (siehe NVL Diabetische Neuropathie).

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 [280].

Verbesserung der autonomen Neuropathie

Longitudinale Studien belegen einen Vorteil für SPK-Patienten im Vergleich zu KTA-Patienten [281]. Von größter Bedeutung ist, dass die Verbesserung der Lebensqualität mit der objektiven Verbesserung der autonomen Herzfunktion in Beziehung steht [281; 282].

Diabetische Nephropathie

Es ist bekannt dass die Nephropathie bei nierentransplantierten Diabetikern wiederkehren kann. Darüber hinaus kann die Transplantatfunktion aufgrund von Abstoßungsraten und einer nephrotoxischen Immunsuppression (Calcineurin-Inhibitoren) gefährdet werden [283]. Die Möglichkeit der SPK-Transplantation, die Transplantatfunktion aufgrund erhöhter Abstoßungsraten zu gefährden und der Bedarf an einer erhöhten Dosis nephrotoxischer Immunsuppression wurde diskutiert [283]. Allerdings deuten Biopsieergebnisse darauf hin, dass SPK-Patienten, im Vergleich zu KTA-Patienten keine glomeruläre Basalmembranverdickung aufwiesen [284]. Es scheint, als würde die Normoglykämie nach Pankreastransplantation die Progression einer diabetischen Glomerulopathie aufhalten [285]. Sowohl SPK- als auch KTA-Patienten haben nach dem ersten Jahr Posttransplantation stabile Nierenretentionswerte [286]. 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 niereninsuffizienten Diabetikern imstande ist, die funktionellen und morphologischen Folgen der Nephropathie umzukehren [287].

In der größten Analyse zur alleinigen Pankreastransplantation entwickeln fünf Jahre nach Transplantation 12-18 % der Patienten ein Nierenversagen [250].

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 Veränderungen in der transplantierten Niere verhindert [284], die Progression bereits vorhandener Schäden an der Niere günstig beeinflusst [285] und zur Rückbildung bereits vorhandener diabetischer Komplikationen an den Nieren führt [287].

Diabetische Mikroangiopathie

Schon 1987 wurden bei SPK-transplantierten Patienten Verbesserungen der Mikroangiopathie beobachtet [288]. 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 [244]. 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 Typ-1-Diabetikern mit 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 Augenkomplicationen hatten oder nicht. Bei den meisten Untersuchungen konnte jedoch eine Stabilisierung der Retinopathie nachgewiesen werden [289-297].

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 [254; 255]. 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 [298-302]. In der Betreuung von Organtransplantierten kommen die Bereiche der Lebensqualität wie z. B. sexuelle Beziehung und Partnerschaft, Sozialleben und Therapieebenenwirkungen 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 [303].

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 [304]. Die SPK-Gruppe hatte eine Wiederherstellung der normalen systolischen Funktion, evaluiert durch Messung der Verkürzungsfraction, 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 [304].

H 4.4.5.9 Qualität der Nachsorge

Die dargestellte Verbesserung der Gesundheit des niereninsuffizienten Typ-1-Diabetikers 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 % [241].

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 Diabeseinstellung 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 DFS und Noncompliance sind in diesem Zusammenhang als Kontraindikationen zu bewerten [305; 306].

Die kardiovaskuläre 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 [288].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-48</p> <p>Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m²KO) 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.</p>	<p>↑</p>

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 ist der Diabetiker 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 %) [258; 271; 307]. 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 des Diabetikers nach Nierentransplantation muss sich neben den üblichen Maßnahmen auf die Einstellung der Grunderkrankung fokussieren: Durch Immunsuppressiva (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 [279; 288].

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 [288; 307]):

Tabelle 13: Zielwerte zur langfristigen Erhaltung der Transplantatnierenfunktion

Blutdruck	≤ 130/80 mmHg
HbA1C	< 7 %
LDL	< 100 mg/dl

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-49</p> <p>Infolge der immunsuppressiven Therapie ist bei transplantierten Typ-2-Diabetikern die Einstellung des Stoffwechsels und des Blutdrucks erschwert. Deshalb kommt – neben der Transplantationsnachsorge – der Kontrolle von Blutdruck- und Stoffwechseleinstellung eine besondere Bedeutung zu.</p>	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/mm³ beträgt, reduziert. Die MMF-Gabe wird temporär bei Patienten mit aktiver Cytomegalie-Virus-Infektion (CMV), Septikämie oder einer Leukozytenzahl < 2.000/mm³ 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 [265; 308]. 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 14: 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ggf. Plasmaseparation und CD20-AK (Rituximab). Die Behandlung therapierefraktärer zellulärer oder antikörpervermittelter 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, die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist höher als nach Nieren-/Pankreastransplantation.

Die Mortalität nach KTA beim Diabetiker kann lediglich durch die (präemptive) Lebendspende günstig beeinflusst werden [214; 259; 309].

H 4.4.6.8 Lebensqualität

Diabetiker nach SPK oder KTA haben eine signifikant höhere Lebensqualität als präterminal niereninsuffiziente Patienten und auch SPK-Patienten, die beide Organe verloren haben [310]. 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 [298]. Die Steigerung der Lebensqualität beruht vor allem auf der Verbesserung der autonomen Funktionen [281; 282]. 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 [281]. Verschiedene Arbeitsgruppen berichten von einer signifikanten Steigerung der Lebensqualität in Bezug auf psychosoziale Eigenschaften [298], 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

Begriffe	Definition
Banff-Klassifikation für die Nierentransplantatbiopsie [311]	<ol style="list-style-type: none"> 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 <p>Verlässliche Klassifikation der Abstoßung in der Biopsie durch den erfahrenen Nephropathologen.</p>

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	Empfehlungsgrad
<p>5-1</p> <p>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.</p>	↑
<p>5-2</p> <p>Rehabilitationsmaßnahmen kommen bei Diabetikern mit Nierenerkrankungen im Vordialysestadium, bei dialysepflichtigen Diabetikern und bei (Pankreas-) Nierentransplantierten Patienten in Betracht.</p>	Statement
<p>5-3</p> <p>Die multidisziplinäre nephrologische Rehabilitation umfasst folgende Bereiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • somatischer Bereich; • edukativer Bereich; • psychologischer Bereich; • beruflicher/sozialer Bereich. <p>Vor Einleitung eines Rehabilitations-/AHB-Verfahrens sind Rehabilitationsbedürftigkeit, -fähigkeit und -prognose zu prüfen.</p>	Statement

Die nephrologische Rehabilitation soll ein integraler Bestandteil einer am langfristigen Erfolg orientierten, umfassenden Versorgung von Diabetikern mit Nierenkrankheiten sein. Rehabilitationsmaßnahmen kommen bei Diabetikern mit Nierenerkrankungen im Vordialysestadium, bei dialysepflichtigen Diabetikern und bei (Pankreas)Nierentransplantierten 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 gesundheitsökonomische Vorteile [50; 312-317]. Evidenzbasierte Module zur Rehabilitation von Diabetikern finden sich in den Leitlinien der Deutschen Rentenversicherung [318].

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 Überwachung, Betreuung und weitere Mobilisierung der Patienten, 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 Verfügbarkeit und individuellem Bedarf empfohlen:
 - Hilfe und psychologische Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung sowie Motivation zur Mitwirkung und Eigenverantwortlichkeit bei den therapeutischen Maßnahmen (Selbstmanagement).
 - 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 Diabetiker.
 - 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 nachsorgenden Hausärzten, 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.

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 Hilfskräften sowie Sicherung der nephrologischen und diabetologischen Diagnosen;
- adäquate 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;
- Ergotherapie;
- Ernährungsberatung 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 [313].

H 5.3.2.2 Ernährungsmedizin/Diätetik bei Nierenkranken

Die Ernährungsmedizin und die diätetische Beratung sind wichtige Bestandteile der Rehabilitation bei Diabetikern mit 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 diätetische Lebensstiländerung Einfluss auf das Fortschreiten einer chronischen Nierenerkrankung bei Diabetikern haben kann.

H 5.3.2.3 Gesundheitsbildung 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 [312; 316].

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 [50].

H 5.3.2.4 Berufliche Rehabilitation

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 Temperaturschwankungen 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 [50].

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 [50].

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 Skelettsystem, 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 Psychische Rehabilitation

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 Rehabilitation

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

Die weitere berufliche Rehabilitation wird im Rahmen der regelmäßigen Rehabilitationsberatung thematisiert.

Eine erfolgreiche 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 Diabetikern mit 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 Anhang 7 Algorithmus AHB.

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.

Ogleich eine flächendeckende nephrologische Versorgung mit Dialysezentren in Deutschland besteht, ist die stadiengerechte Betreuung von Diabetikern mit Nierenkrankheiten nicht ausreichend gesichert. Ausdruck davon ist die späte Zuweisung von Diabetikern in die nephrologische bzw. interdisziplinäre Betreuung. Späte Zuweisung geht mit einer hohen Mortalität im Dialyseverfahren, häufiger Hospitalisierung und hohen Folgekosten einher [319; 320]. Die Ursachen für die späte Zuweisung zum Nephrologen sind häufig fehlende Kenntnisse in der Prognose und Dynamik von Nierenkrankheiten, Vorurteile zwischen den Fachgruppen und ökonomische Faktoren [321-323]. 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 Diabetikern mit schwerwiegenden Folgeerkrankungen etabliert werden [324].

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
<p>6-1</p> <p>Bei Patienten mit Diabetes und Nephropathie sowie einer eGFR > 60 ml/min 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.</p>	<p>↑</p>

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 (eGFR) sollten auch im Rahmen der Grundversorgung erfolgen.

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 Bereiches 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	Empfehlungsgrad
<p>6-2</p> <p>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.</p>	<p>↑↑</p>

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	Empfehlungsgrad
<p>6-3</p> <p>Eine Kooperation mit dem Diabetologen bzw. einer qualifizierten Einrichtung sollte bei folgenden neu aufgetretenen Komplikationen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diabetische Nephropathie, Retinopathie oder Neuropathie/Fußkomplikationen; • Nichterreichen der vereinbarten HbA1c- und Blutdruckwerte trotz Therapietreue. 	<p>↑</p>

H 6.3 Mitbetreuung durch den Nephrologen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-4</p> <p>Eine Kooperation mit dem Nephrologen sollte bei folgenden Konstellationen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) 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. 	<p>↑</p>
<p>6-5</p> <p>Eine Kooperation mit dem Nephrologen soll bei folgenden Konstellationen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei einer rasch progredienten Nierenfunktionsverschlechterung; • ab Stadium 4 (eGFR < 30 ml/min) zusätzlich zu den unter Empfehlung 6-4 bei Stadium 3 genannten Aspekten zur Vorbereitung einer Nierenersatztherapie. 	<p>↑↑</p>

H 6.4 Einweisung zur stationären Behandlung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-6</p> <p>Eine Einweisung zur stationären Behandlung sollte insbesondere bei folgenden Indikationen erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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-/Pankreas-transplantation wenn schwerwiegende Erkrankungen auftreten; • bei Entscheidung über Dialyseabbruch oder Therapieverzicht sowie ggf. zur Einleitung von Palliativmaßnahmen. 	<p>↑</p>

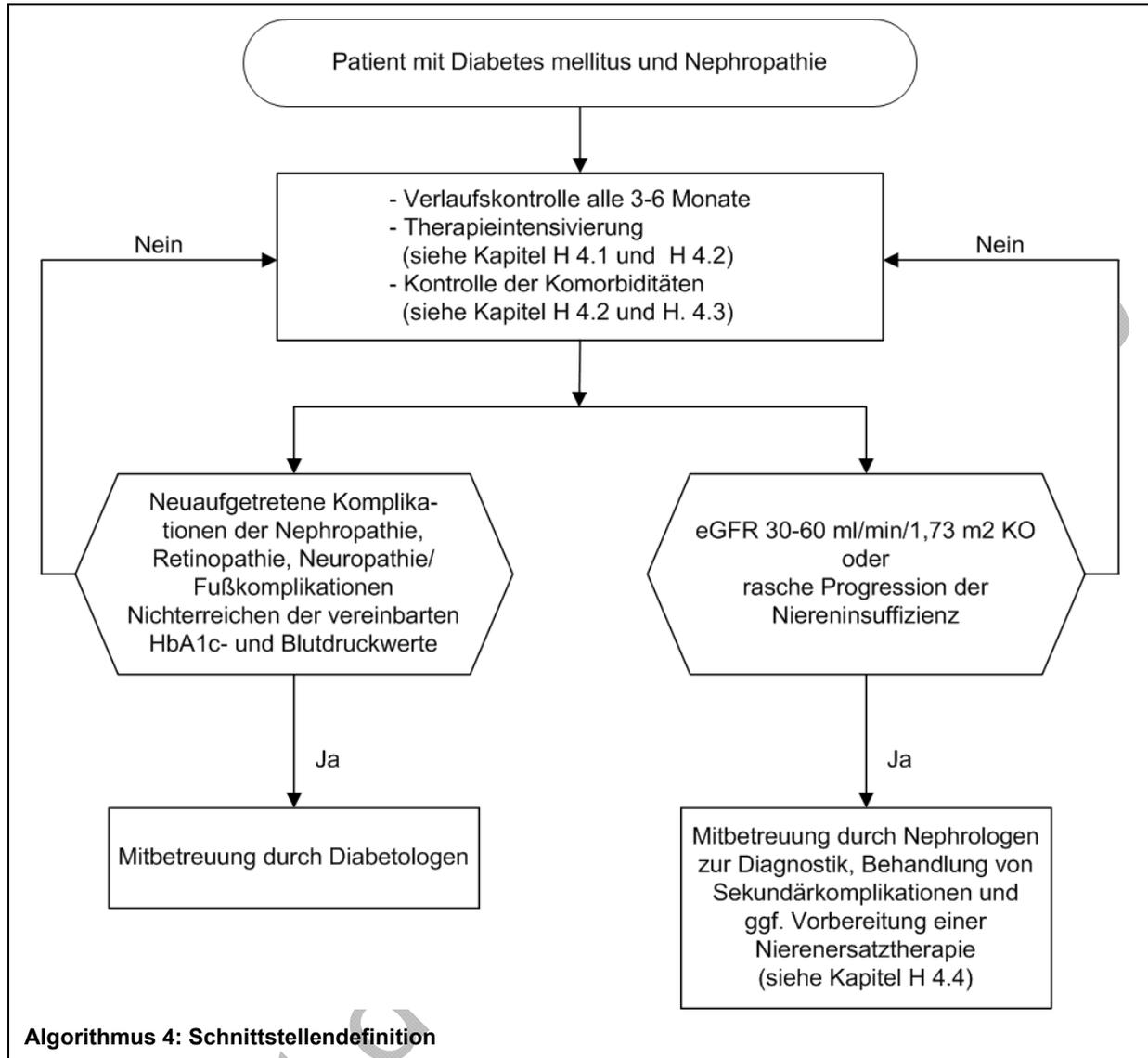
H 6.5 Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme

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 [325]. Die Diagnose und Behandlung der diabetischen Nephropathie werden als eine Folgeerkrankung des Diabetes mellitus innerhalb dieser Programme berücksichtigt [326; 327].

Die Teilnahme von Patienten an Strukturierten Behandlungsprogrammen ist freiwillig.



Ersetzt

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 erstellten Produkte oder 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 [328].

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) [329] und auch die rehabilitativen Maßnahmen nach Sozialgesetzbuch IX (§ 20 SGB IX) [330] 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 [331];
- Ärztekammern [332];
- Kassenärztliche Bundesvereinigung [333];
- Kassenärztliche Vereinigungen [334];
- Deutsche Rentenversicherung [335];
- Gemeinsamer Bundesausschuss [336];
- Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung [337];
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin [338].

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

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 [349]. 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. Schnittstellen betreffenden Maßnahmen. Die Methodik zur Identifizierung, Auswahl und Bewertung von Qualitätsindikatoren wird ausführlich im Methodenreport und im Manual Qualitätsindikatoren dargelegt [1; 350]. 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 schnittstellenübergreifenden 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 15: Qualitätsziele und -indikatoren

Qualitätsziel	Qualitätsindikator

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 7.4.1 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 [355].

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 Typ-2-Diabetesbetroffene 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 Typ-2-Diabetesbetroffene mit Komplikationen mit durchschnittlich 3.348 Euro bis 5.630 Euro das Zweieinhalb- bis mehr als das Vierfache der mittleren Ausgaben betragen [355].

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 Diabetiker betragen im Mittel 5.262 Euro, davon 4.457 Euro (85 %) für die Krankenversorgung und 805 Euro (15 %) für Leistungen der Pflegeversicherung. Die höchsten Exzesskosten¹ zeigten Patienten mit Diabetes und schwerwiegenden Komplikationen, wie Dialyse/Transplantation, Amputation, zerebralem Insult, Gangrän/Ulkus und Glaskörperblutung [357; 358].

Tabelle 16: Jährliche direkte Pro-Kopf-Kosten von Diabetespatienten mit Nierenkomplikationen (2001) [357]

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 [355].

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) [356; 359].

¹ 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) [356].

Tabelle 10: Arzneimittel bei Niereninsuffizienz	86
Tabelle 11: Verfahrensunterschiede bei Peritonealdialyse (PD) und Hämodialyse (HD)	103
Tabelle 12: Darstellung wesentlicher Parameter in der Nachsorge bei Nieren-/ Pankreastransplantation	114
Tabelle 13: Zielwerte zur langfristigen Erhaltung der Transplantatnierenfunktion.....	120
Tabelle 14: Klinik, Diagnostik und Therapie bei Abstoßungsreaktionen.....	121
Tabelle 15: Qualitätsziele und -indikatoren.....	134
Tabelle 16: Jährliche direkte Pro-Kopf-Kosten von Diabetespatienten mit Nierenkomplikationen ..	136

Ersetzt durch Version 1.0

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 obstruktive Kardiomyopathie);
- hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose;
- Schwangerschaft;
- symptomatische Hypotension.

Dosierung



siehe Tabelle Arzneimittel bei Niereninsuffizienz (Anhang)

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.

Dosierung



siehe Tabelle Arzneimittel bei Niereninsuffizienz (Anhang)

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 Kammer-tachykardie!) ;
- Schock;
- Akuter Myokardinfarkt (mit Bradykardie, Hypotonie, Linksherzinsuffizienz);
- Patienten, die mit Beta-Rezeptoren-Blockern i.v. behandelt werden.

Dosierung



siehe Tabelle Arzneimittel bei Niereninsuffizienz (Anhang)

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.

Dosierung



siehe Tabelle Arzneimittel bei Niereninsuffizienz (Anhang)

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 Antiasthmatica.
- 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).

Dosierung



siehe Tabelle Arzneimittel bei Niereninsuffizienz (Anhang)

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.

Ersetzt durch Version 4.0

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).

Dosierung



siehe Tabelle Arzneimittel bei Niereninsuffizienz (Anhang)

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 Antikoagulanzen 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.

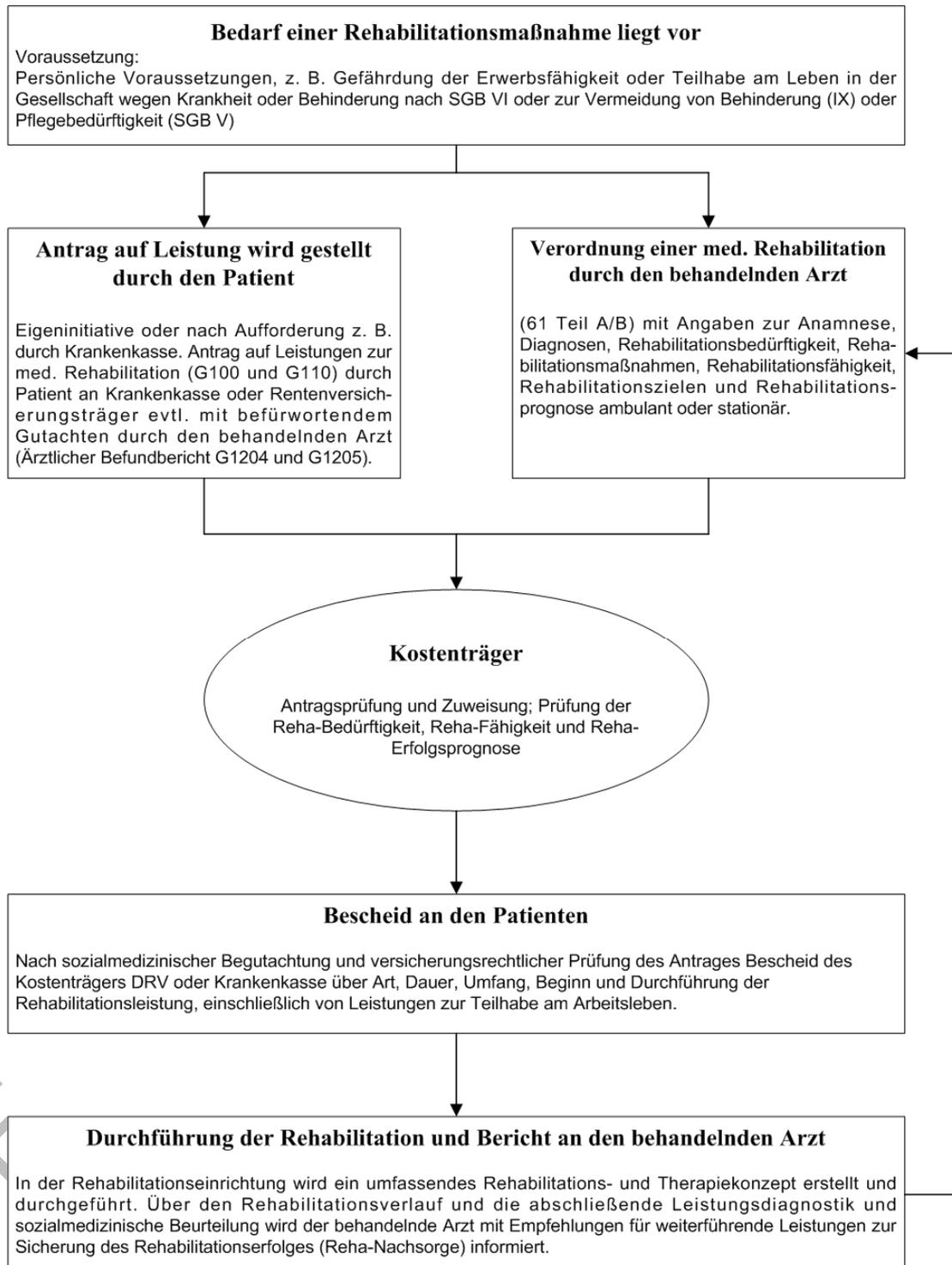
¹ AHB-Indikationen:

Indikation	Voraussetzung
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 Kontraindikationen: Transplantatversagen.
<p>*diabetogene koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen und/oder Atherosklerose der Extremitätenarterien vom Becken-Bein-Typ</p> <p>**diabetogene Retinopathie, periphere Neuropathie und/oder Niereninsuffizienz</p> <p>Quelle: http://www.deutsche-rentenversicherung.de</p>	

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

Ersetzt durch

Anhang 8: Wege zur medizinischen Rehabilitation/Antrag auf medizinische Rehabilitation 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 Diabetikern

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 kardiovaskuläre 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 [360; 361].

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 kardiovaskulären 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 [33] 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; 362] - 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 [74; 142; 363; 364] 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/AT1-Blocker aussprechenden. [9; 10; 362; 363]

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 [33] 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 [33] - 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 [33] 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 [365-369]. 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. [370]

- 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 Nutznachweis an klinischen Endpunkt(en), nicht nur an Surrogaten, vorhanden sein [361]. 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.[178; 371-373]
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. [33; 361]
- F) Auch ist bisher nicht entschieden, wie man mit einem Risikofaktor „Albuminausscheidung“ umgeht, der ganz offensichtlich [178; 369; 372; 374; 375] 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? [375]. 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 semiquantitativ) 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

Literatur

Ersetzt durch Version 1.0

L. Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. Methoden-Report 4. Auflage. Im Druck; 2010. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/reports>
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 Qualitätssich 2002;96(Suppl III):3-60.
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.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie. Methodische Empfehlungen ("Leitlinie für Leitlinien", Stand Dezember 2004). 2004 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/II_metho.htm
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.
6. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Leitlinien-Clearingberichte, 2000-2004. 2004 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: <http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/clearingberichte/index/view>
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 Qualitätssich 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.
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.
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: 2010 Jan 25]. 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: 2010 Jan 25]. 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: 2009 Apr 23]. 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: 2010 Jan 25]. 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: 2010 Jan 25]. 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: 2010 Jan 25]. 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: 2010 Jan 25]. 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: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.pmforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/allgemein_report.pdf
19. Ollenschläger G, Thomeczek C, Thalau F, Heymans L, Thole H, Trapp H, Säger S, Lelgemann M. Medizinische Leitlinien in Deutschland, 1994 bis 2004. Von der Leitlinienmethodik zur Leitlinienimplementierung. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2005;99(1):7-13.
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". 2004 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: <http://www.rheumanet.org/Uploads/content/m1/doc/Methodenreport.pdf>
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.
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.
23. Centre for Evidence Based Medicine (CEBM). Levels of Evidence. Oxford: CEBM; 2009. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
24. 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.

25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6.
26. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. Madison: Wisconsin School of Business; 1998.
27. 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.
28. 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.
29. 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>
30. Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland, 2006/2007. Berlin: QuaSi-Niere; 2008. Available from: <http://www.quasi-niere.de/berichte/online/de/06/world.html>
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Erley C. Mit jodhaltigen Kontrastmitteln induzierte Nephropathie. *Radiologe* 2007;47(9):761-7.
37. Solomon R, Deray G. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. *Kidney Int Suppl* 2006;(100):S51-S53.
38. 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.
39. Hasslacher C, Kempe P, Ritz E, Wolf G. Diabetische Nephropathie. *Diabet Stoffw* 2007;2(S2):S159-62.

40. Keithi-Reddy SR, Patel TV, Armstrong AW, Singh AK. Uremic pruritus. *Kidney Int* 2007;72(3):373-7.
41. Lugon JR. Uremic pruritus: a review. *Hemodial Int* 2005;9(2):180-8.
42. Kosmadakis GC, Zerefos N. Uremic pruritus. *Int J Artif Organs* 2006;29(10):938-43.
43. 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.
44. Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(6):1381-8.
45. 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.
46. Bellinghieri G, Santoro D, Mallamace A, Savica V. Sexual dysfunction in chronic renal failure. *J Nephrol* 2008;21 Suppl 13:S113-S117.
47. Finkelstein FO, Shirani S, Wuertth D, Finkelstein SH. Therapy Insight: sexual dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(4):200-7.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Fioretto P, Steffes MW, Mauer M. Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. *Diabetes* 1994;43(11):1358-64.
52. Helmchen U, Kneissler U, Velden J, Stahl R. Nierenbiopsiefunde bei Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2006;2(5):419-31.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.

57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Ten-year incidence of gross proteinuria in people with diabetes. *Diabetes* 1995;44(8):916-23.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Grant RW, Meigs JB. Overcoming barriers to evidence-based diabetes care. *Curr Diabetes Rev* 2006;2(2):261-9.
70. Lewis J. Treating diabetic nephropathy: unfinished success is not failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(3):407-9.

71. Odegard PS, Capoccia K. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ* 2007;33(6):1014-29.
72. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007;27(2):195-207.
73. 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.
74. 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: 2009 Nov 27]. Available from: http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta113_bericht_de.pdf
75. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes--2007. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 1:S4-S41.
76. Wolf G, Ritz E. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes prevention and patient management. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(5):1396-405.
77. 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.
78. 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.
79. Kramer CM, Budoff MJ, Fayad ZA, Ferrari VA, Goldman C, Lesser JR, Martin ET, Rajagopalan 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.
80. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, Maki JH, Leiner T, Beek FJ, Korst MB, Flöbbe 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.

99. Druke 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.
100. 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.
101. Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 2001;9 Suppl 4:326S-34S.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;65(2 Suppl):643S-51S.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. Hasslacher C, Wittmann W. Schwere Hypoglykämien bei Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128(6):253-6.
111. 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.
112. 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.
113. 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.

114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. Nyberg G, Blohme G, Norden G. Impact of metabolic control in progression of clinical diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1987;30(2):82-6.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137(1):25-33.
122. Thompson-Culkin K, Zussman B, Miller AK, Freed MI. Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with end-stage renal disease. *J Int Med Res* 2002;30(4):391-9.
123. Eckland DA, Danhof M. Clinical pharmacokinetics of pioglitazone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108(Suppl 2):234-42.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.

130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. Mogensen CE. Hypertension in diabetes and the stages of diabetic nephropathie. *Diabet Nephro* 1982;1:2-7.
136. 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.
137. 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, Spitalowitz 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.
138. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancina G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, Pepine CJ. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VErampil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004;44(5):637-42.
139. 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.
140. 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.
141. 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, Mancina 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.
142. 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.

157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitrathan 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iamathi E, Kostis JB, Leenen FH, Louis GT, Margolis KL, Mathis DE, Mooloo 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.
168. Chantrel F, Moulin B, Hannedouche T. Blood pressure, diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 2000;26 Suppl 4:37-44.
169. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9557):201-7.
170. 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.
171. 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.
 172. 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.
 173. 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.
 174. 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.
 175. 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.
 176. 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.
 177. 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.
 178. 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.
 179. 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.
 180. 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.
 181. 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.
 182. 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.
 183. 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.

184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight 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.
190. 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.
191. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006;145(2):117-24.
192. 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.
193. Allen RP, Picchiotti 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.
194. Diener HC, Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie". Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
195. 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.
196. Vila T, Gommer J, Scates AC. Role of gabapentin in the treatment of uremic pruritus. *Ann Pharmacother* 2008;42(7):1080-4.
197. 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.
198. 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.

199. 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.
200. 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.
201. Holley JL. Screening, diagnosis, and treatment of cancer in long-term dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(3):604-10.
202. Mandayam S, Shahinian VB. Are chronic dialysis patients at increased risk for cancer? *J Nephrol* 2008;21(2):166-74.
203. 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.
204. Scherbaum W, Ritz E. Prävention und Therapie der diabetischen Nephropathie. *Dtsch Arztebl* 2005;102(3):A137-A143.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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: 2009 Nov 27]. Available from: <http://bundesrecht.juris.de/tpg/index.html>
209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. Agar JW. International variations and trends in home hemodialysis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009;16(3):205-14.
213. 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.

214. 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.
215. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie, Verband Deutscher Nierenzentren der DDnÄ, Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN). Dialysestandard 2006. *Nieren Hochdruckkrankh* 2007;36(5):163-204.
216. Pommer W. Optimierung der Dialysebehandlung für Diabetiker. *Nieren Hochdruckkrankh* 2008;37(8):397-403.
217. Mickley V, Widmer MK, Debus ES. Mit der Entwicklung Schritt halten. *Gefäßchirurgie* 2007;12(3):159-60.
218. 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.
219. Vascular Access 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006;48 Suppl 1:S176-S247.
220. Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, Kooman J, Martin-Malo A, Pedrini L, Pizzarelli F, Tattersall J, Vennegeer M, Wanner C, ter WP, Vanholder R. EBPG on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 Suppl 2:ii88-117.
221. 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.
222. 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: 2010 Jan 25]. Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/004-029.htm>
223. Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R, Plum J, Rodrigues A, Selgas R, Struijk D, Verger C. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 9 PD and transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 Suppl 9:ix34-ix35.
224. Alexander K, (ed.). *Gefäßkrankheiten*. München: Urban und Schwarzenberg; 1993.
225. 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.
226. 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.
227. Widmer MK, Uehlinger D, Do DD, Schmidli J. Shuntchirurgie bei Hämodialysepatienten. Teil 1: Die Erstanlage. *Gefäßchirurgie* 2008;13(2):135-45.
228. 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.
229. 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.

230. 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.
231. Widmer MK, Uehlinger D. Shuntchirurgie bei Hämodialysepatienten. Teil 2: Revisionen. *Gefäßchirurgie* 2008;13(2):213-24.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. Katyal A, Mahale A, Khanna R. Antibiotic prophylaxis before peritoneal dialysis catheter insertion. *Adv Perit Dial* 2002;18:112-5.
240. National Kidney Foundation (NKF), Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy. 2006 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline_upHD_PD_VA/index.htm
241. 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.
242. 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.
243. Remuzzi G, Ruggenti P, Mauer SM. Pancreas and kidney/pancreas transplants: experimental medicine or real improvement? *Lancet* 1994;343(8888):27-31.
244. Sollinger HW. Current status of simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 1994;26(2):375-8.
245. Taylor RJ, Bynon JS, Stratta RJ. Kidney/pancreas transplantation: a review of the current status. *Urol Clin North Am* 1994;21(2):343-54.

246. 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.
247. 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.
248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. 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.
252. Arbogast H. Persönliche Mitteilung des Münchner Transplantationszentrums. 2009.
253. 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.
254. Robertson RP. Consequences on beta-cell function and reserve after long-term pancreas transplantation. *Diabetes* 2004;53(3):633-44.
255. 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.
256. 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.
257. 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.
258. 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.
259. 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.
260. 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.

261. Roake JA, Cahill AP, Gray CM, Gray DW, Morris PJ. Preemptive cadaveric renal transplantation--clinical outcome. *Transplantation* 1996;62(10):1411-6.
262. Landgraf R. Zur Ökonomie der Pankreastransplantation bei Diabetikern. *Transplantationsmedizin* 2001;13:67-75.
263. Landgraf R. Impact of pancreas transplantation on diabetic secondary complications and quality of life. *Diabetologia* 1996;39(12):1415-24.
264. 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.
265. 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
266. 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.
267. Cantarovich D, Vistoli F. Minimization protocols in pancreas transplantation. *Transpl Int* 2009;22(1):61-8.
268. 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.
269. Sutherland DER, Gruessner RWG, Gores PF. Pancreas and islet transplantation: an update. *Transplant Rev* 1994;9:185-206.
270. 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.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. 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.
275. 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

276. 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.
277. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980;49(193):95-108.
278. Hosking DJ, Bennett T, Hampton JR. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1978;27(10):1043-55.
279. 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.
280. 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.
281. 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.
282. 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.
283. Rosen CB, Frohnert PP, Velosa JA, Engen DE, Sterioff S. Morbidity of pancreas transplantation during cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1991;51(1):123-7.
284. 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.
285. 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.
286. 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.
287. 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.
288. 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.
289. Shipman KE, Patel CK. The effect of combined renal and pancreatic transplantation on diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2009;3:531-5.
290. 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.

291. 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.
292. 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.
293. 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.
294. 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.
295. 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.
296. 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.
297. 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.
298. Evans RW. Quality of life assessment and the treatment of end-stage renal disease. *Transplant Rev* 1990;4:28-35.
299. 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.
300. Piehlmeier W, Bullinger M, Nusser J, König 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.
301. 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.
302. 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.
303. 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.
304. 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.
305. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Johnson DW, Isbel NM. Impact of obesity on renal transplant outcomes. *Nephrology (Carlton)* 2005;10(4):405-13.

306. 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.
307. University of Heidelberg. Collaborative Transplant Study. Outcome Graphs. 2009 [cited: 2009 Dez 02]. Available from: <http://www.ctstransplant.org/public/graphics.shtml>
308. 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.
309. 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.
310. 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.
311. 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, Nickleleit 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.
312. Fritschka E, Mahlmeister J. Ein multidisziplinäres Gesundheitstraining für nierenkranke Patienten im Rahmen der stationären Rehabilitation. *Prax Klin Verhaltensmed Rehab* 2001;54:1-4.
313. Fritschka E, Mahlmeister J, Liebscher-Steinecke R. Sozialmedizinische Begutachtung bei Krankheiten der Niere - Rolle der K/DOQI-Leitlinien. *DRV-Schriften* 2003;40:216-7.
314. 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.
315. Sabariego C, Fritschka E, Brach M, Birkner B, Mahlmeister J. Ökonomische Evaluation eines neuen multidisziplinären Gesundheitstrainings bei nierenkranken Patienten im Rahmen einer stationären Rehabilitation. *DRV-Schriften* 2003;40:216-7.
316. 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.
317. 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.
318. Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV-Bund). Leitlinie für die Rehabilitation bei Diabetes mellitus Typ 2. Modulare Therapiestandards zur Reha-Qualitätssicherung. 2009 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.deutsche-rentenversicherung.de/nn_7112/SharedDocs/de/Inhalt/Zielgruppen/01_sozialmedizin_forschung/02_qualitaetssicherung/dateianh_C3_A4nge/E6_Leitlinien/Diabetes/II_diabetes_download.html
319. 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.

320. 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.
321. 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.
322. 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.
323. 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.
324. 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.
325. BKK Bundesverband. Sozialversicherungsgesetze 2008. Kompaktausgabe. SGB IV, V, IX, XI und Verträge. Stand: 1. Juli 2008. Köln: Wolters Kluwer; 2007.
326. 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: 2010 Jan 25]. Available from: <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-600/2008-05-15-DMP-Dia1-Aktualisierung.pdf>
327. 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: 2010 Jan 25]. Available from: <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-603/2008-05-15-DMP-Dia2-Aktualisierung.pdf>
328. 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.
329. 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: 2010 Jan 25]. Available from: http://bundesrecht.juris.de/sgb_5/index.html
330. 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
331. 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>
332. Bundesärztekammer (BÄK). Adressen und Links zu den Ärztekammern. 2007 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=1.109.3357>

333. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. 2008 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: <http://www.kbv.de/themen/qualitaetsmanagement.html>
334. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätssicherung bei den Kassenärztlichen Vereinigungen. 2005 [cited: 2008 Nov 10]. Available from: <http://www.kbv.de/qs/3723.html>
335. Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV-Bund). Qualitätssicherung in der Rehabilitation. 2008 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.deutsche-rentenversicherung.de/nn_23882/SharedDocs/de/Navigation/Rehabilitation/qualitaetssicherung_node.html_nnn=true
336. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2008 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/ab/0/>
337. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS). Programme und Qualitätsreporte. 2008 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: <http://www.bqs-online.de>
338. 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>
339. Harter M, Bermejo I, Kratz S, Schneider F. Fortbildungs- und Qualitätsmanagement-Massnahmen zur Implementierung von Versorgungsleitlinien. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2003;97 Suppl 4:67-73.
340. Birkner B. Zertifizierung einer gastroenterologischen Gemeinschaftspraxis nach DIN ISO EN 9001 - vernetzt mit den Leitlinien einer wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaft. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2000;94(8):639-43.
341. Schubert I, Leigemann M, Kirchner H, von Ferber C, von Ferber L, Ollenschläger G, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), PMV forschungsguppe, Leitliniengruppe Hessen. Handbuch zur Entwicklung regionaler Leitlinien. Norderstedt: BoD, Books on Demand; 2006. (äzq Schriftenreihe; 26).
342. Fessler J, Gross J, Papendick H, Schubert I. Qualitative und ökonomische Auswirkungen der Implementierung hausärztlicher Leitlinien in ein Ärztenetz. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2006;100(2):107-12.
343. Kirchner H, Ollenschläger G. Implementierung von Leitlinien in Praxisnetzen. In: Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), editor. Handbuch für Netzberater. Köln: KBV; 2000. p. 1-4
344. 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>
345. 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 Qualitätssich 2005;99(4-5):329-31.

346. 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
347. Lelgemann M, Ollenschläger G. Evidenzbasierte Leitlinien und Behandlungspfade. Ergänzung oder Widerspruch? Internist (Berl) 2006;47(7):690-8.
348. Weinbrenner S, Sängler S, Weingart O, Ollenschläger G. Methoden und Techniken der Evidenzbasierten Medizin. In: Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), editor. Handbuch Qualitätszirkel. 2nd ed. Berlin: 2008.
349. Richter D. Qualitätsindikatoren für die psychiatrische Versorgung - Eine Übersicht über Kriterien, Methoden und Probleme. Krankenhauspsych 2004;15:104-13.
350. 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/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>
351. Thorsen T, Mäkelä M, (Hrsg.). Changing professional practice - theory and practice of clinical guidelines implementation. Copenhagen: Danish Institute for Health Services Research (DSI); 1999. (DSI-Rapport; 99.05).
352. 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.
353. 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.
354. von Korff M, Goldberg D. Improving outcomes in depression. BMJ 2001;323(7319):948-9.
355. Icks A, Rathmann W, Rosenbauer J, Giani G. Diabetes mellitus. Berlin: RKI; 2005. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 24).
356. 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.
357. 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.
358. 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.
359. Hauner H. Kosten und Anzahl der Typ-2-Diabetes-Fälle in Deutschland. Diabetologie 2006;(Suppl 1):S38-43.
360. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of screening for disease, Public Health Papers, No. 34. 1968 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf
361. Holland.W.W., Stewart.S. Screening in health care: benefit or bane? London: Nuffield Provincial Trust; 1990.

362. Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI). CARI Guidelines. 2004 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: <http://www.cari.org.au/guidelines.php>
363. Strippoli GF, Craig M, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD004136.
364. 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>
365. 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.
366. 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.
367. 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.
368. 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.
369. 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.
370. 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.
371. 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.
372. 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.
373. 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.
374. 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.



375. 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.

Ersetzt durch Version 1.0