

Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der Diabetischen Nephropathie

Übersicht der Leitlinien zur Diabetes mellitus:

- 1 Kategorie: Allgemeine Aussagen zum D. m.**
 - Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus (ISBN 3-933740-07-X)
 - Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus (ISBN 3-933740-08-8)
 - Therapieziele und Behandlungsstrategien beim Diabetes mellitus (ISBN 3-933740-09-6)

- 2 Kategorie: Spezifische Aussagen zum D. m.**
 - Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus (ISBN 3-933740-10-X)
 - Management der Fettstoffwechselstörungen (ISBN 3-933740-11-8)
 - Makroangiopathie und Herz (ISBN 3-933740-19-3)
 - Behandlung des Typ 1-Diabetes (ISBN 3-933740-17-7)
 - Behandlung des Typ 2-Diabetes (ISBN 3-933740-18-5)
 - Nichtmedikamentöse Therapie (ISBN 3-933740-21-5)
 - Therapiekontrollen (ISBN 3-933740-20-7)

- 3 Kategorie: Spezifische Aussagen zu Begleiterkrankungen beim D. m.**
 - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathie (ISBN 3-933740-12-6)
 - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen diabetischen Neuropathie (ISBN 3-933740-13-4)
 - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Nephropathie (ISBN 3-933740-15-0)
 - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie (ISBN 3-933740-16-9)
 - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des diabetischen Fussyndroms (ISBN 3-933740-14-2)

Autoren:

C. Hasslacher, A. Gandjour, M. Redaelli, R. G. Bretzel, D. Danne,
E. Ritz, P. Sawicki, H. Walter

Die Aktualisierung dieser Leitlinie erfolgt bis Juli 2002. Ergeben sich in diesem Zeitraum wissenschaftlich und klinisch relevante Erkenntnisse, die die Therapieempfehlungen dieser Leitlinie widerlegen oder überflüssig machen, werden kurzfristig, wie bei dieser 1. Auflage, entsprechende Informationen durch die Herausgeber erstellt.

Anfragen zum Inhalt der Leitlinie sowie Anregungen und Kommentare bitte an:

*Deutsches Diabetes Forschungsinstitut an
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Prof. Dr. med. W.A. Scherbaum
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf
Telefax: 0211/33 68 103
email: scherbaum@dfi.uni-duesseldorf.de*

Die Erstellung der Deutschen Evidenzbasierten Diabetesleitlinie erfolgte in enger Zusammenarbeit folgender Institutionen und Personen:

*Deutsche Diabetes Gesellschaft
Präsident der Legislatur 1999/2000:
Dr. med. R. Renner
Leitlinienkommission:
Prof. Dr. med. W.A. Scherbaum (Vorsitz)
Prof. Dr. med. R. G. Bretzel
Prof. Dr. med. W. Kerner
Prof. Dr. med. R. Landgraf
Prof. Dr. med. R. Renner
Prof. Dr. med. E. Standl*

1. Auflage

Dieses Dokument ist Eigentum der Deutschen Diabetes-Gesellschaft e.V. (DDG). Es darf zur individuellen Nutzung ausgedruckt werden. Vervielfältigungen, Zitationen, Nutzungen oder Verwertungen (auch auszugsweise) sind nur mit schriftlicher Zustimmung des Vorstandes der DDG erlaubt. Zur Nutzung im Internet kann ein Link auf die Homepage der DDG erfolgen.
Gestaltung und Produktion:
Foglio Medien GmbH, Köln

ISBN 3 -933740-15-0

■	Vorwort	5
■	Methodik	10
■	1. Definition	13
■	2. Epidemiologie und natürlicher Verlauf	13
■	2.1. Natürlicher Verlauf	14
■	2.2. Risikofaktoren für die Nephropathie	14
■	2.3. Nephropathie als Marker für andere Erkrankungen	14
■	3. Screening	15
■	4. Verlaufskontrolle	17
■	5. Therapie	18
■	5.1. Blutzuckereinstellung	18
■	5.2. Blutdruckeinstellung	18
■	5.3. Ernährungstherapie	20
■	5.4. Sonstige Therapieempfehlungen	20
■	6. Literaturverzeichnis	22
■	Apendix	29

Vorwort

Die Prävalenz des Diabetes mellitus hat epidemische Ausmaße angenommen und steigt weiter an. Die Erkrankung wirft erhebliche sozialmedizinische Probleme auf. Vor allem kann der Diabetes das Leben jedes einzelnen betroffenen Menschen in gravierender Weise beeinflussen. Obwohl in umschriebenen Bereichen und Institutionen große Erfolge zu verzeichnen sind, ergibt die eingehende Analyse der Ist-Situation eine erschreckend große Variationsbreite der Versorgungsqualität der von Diabetes mellitus Betroffenen. Ebenso vielfältig, nicht zuletzt wegen der unterschiedlichen Qualität des methodischen Ansatzes, ist die Qualität der im deutschsprachigen Raum verfügbaren Leitfäden zu Diabetes mellitus. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft hat sich daher zum Ziel gesetzt, unter Bündelung aller verfügbaren Kräfte -Wissenschaftler, Ärzte, diabetologisch ausgebildete nicht ärztliche Gruppen, Kostenträger und Patientenorganisationen- einen nationalen Ansatz zur Sicherung und Verbesserung der Versorgungsqualität in der Diabetologie mit diesen evidenzbasierten Konsensus-Leitlinien zu schaffen.

Sie sollen eine orientierende Hilfe sein bei der Definition des Notwendigen und Überflüssigen in der Versorgung von Diabetikern. Die Leitlinien unterstützen damit die Umsetzung der im Gesundheitsstrukturgesetz 2000 verankerten Richtlinien, nach denen der Nutzen, die Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit einer Maßnahme dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen müssen.

Die Evidenzbasierten Diabetes-Leitlinien DDG sind als Ergebnis einer gemeinsamen Anstrengung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zusammen mit dem Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie der Universität zu Köln (IGKE) entstanden.

Dabei wurden die folgenden Leitlinienthemen als vorrangig eingestuft, die in einem ersten Block bearbeitet wurden:

1. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus
2. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus
3. Therapieziele und Behandlungsstrategien beim Diabetes mellitus
4. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathie
5. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Nephropathie
6. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie
7. Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus

8. Herz- und Makroangiopathie
9. Management der Fettstoffwechselstörungen
10. Therapiekontrollen einschließlich Selbstkontrolle durch den Patienten und Kontrollen durch den Arzt
11. Nichtmedikamentöse Therapie
12. Behandlung des Typ 1-Diabetes
13. Behandlung des Typ 2-Diabetes
14. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen diabetischen Neuropathie
15. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle des diabetischen Fuss-Syndroms

Erstellungsprozess

Die hier vorgelegten Leitlinien sind genauso wie die weiteren in der o.g. Liste genannten Leitlinien nach einem sorgfältig geplanten und streng eingehaltenen Prozess entstanden. Sie sind das Ergebnis sehr umfangreicher systematischer Literaturrecherchen und der kritischen Evidenzbewertung verfügbarer Daten mit wissenschaftlichen Methoden sowie eingehender interdisziplinärer Diskussionen von Experten, deren Kerngruppe als Autoren aufgeführt ist.

Das methodische Vorgehen bei der Entwicklung dieser Leitlinien versucht die Anforderungen der evidenzbasierten Medizin zu erfüllen und enthält die folgenden Schritte (siehe auch Abschnitt Methodik):

- Definition der Suchbegriffe zu den Themenschwerpunkten und Festlegung der relevanten Datenbanken (Medline mit PubMed®, KnowledgeFinder®, HealthStar® sowie Cochrane, Embase u.v.a.m.).
- Systematische Recherche der wissenschaftlichen Literatur, aber auch bereits verfügbarer Standards, Leitlinien, Empfehlungen, Expertenmeinungen und deren Referenzen
- Evaluation der Evidenz dieser Publikationen nach den Kriterien der Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) und der Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): es werden die klinischen Studien entsprechend ihrer wissenschaftlichen Validität und Wertigkeit in verschiedene Evidenzgrade eingeteilt und zusätzlich nach ihrer klinischen Relevanz gewichtet. Dabei nehmen z.B. Metaanalysen aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien und randomisierte kontrollierte Studien den höchsten Stellenwert ein.
- Formulierung eines Rohentwurfs der Leitlinien-Empfehlungen auf Grundlage der Kernaussagen dieser gesicherten und bewerteten Literatur; Integration von interner Evidenz (nicht publizierte Studien, Erfahrungen von Experten) in die Rohentwürfe durch Diskussionsrunden der von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft benannten Expertenteams und Experten angrenzender Fachdisziplinen.

Vorwort

- Publikation der so auf Praktikabilität und Plausibilität geprüften und überarbeiteten draft-Versionen als Diskussionsentwürfe in einem Sonderheft der Zeitschrift "Diabetes und Stoffwechsel" (Band 8, Suppl.3, vom 20.Juli 1999) sowie als virtuelle Dokumente auf den Internetseiten des IGKE. Damit wurde der Entwurf einem erweiterten Forum zur kritischen Bewertung vorgestellt, verbunden mit der Aufforderung, sich aktiv an der Leitlinie durch Eingabe von Kommentaren, Ergänzungs- und Änderungswünschen zu beteiligen.
- Alle bis zur Drucklegung eingegangenen Änderungswünsche wurden nach Diskussion innerhalb der Expertengruppe entsprechend ihrer Relevanz berücksichtigt. Ergebnis dieses Prozesses sind die vorliegende Langversionen der Diabetes-Leitlinien, die von der Leitlinienkommission der DDG nochmals gesichtet und vom Vorstand der DDG am 12.Mai 2000 verabschiedet wurden.

Verantwortlichkeit

Die Verantwortlichkeit für diese Leitlinien liegt bei der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, vertreten durch ihren Präsidenten. Die DDG hat für die Realisierung des Gesamtprozesses eine Leitlinienkommission eingerichtet, der die folgenden Personen angehören:

Prof. Dr. med. Werner A. Scherbaum, Düsseldorf (Vorsitz)

Prof. Dr. med. Wolfgang Kerner, Karlsburg

Prof. Dr. med. Reinhard G. Bretzel, Gießen

Dr. med. Rolf Renner, München

Prof. Dr. med. Hans-Georg Joost, Aachen

Weiterentwicklung der Leitlinien

Die vorliegenden Leitlinien sind die wissenschaftlich begründeten Langversionen zu den Themenschwerpunkten. Die Gültigkeit ist bis zum 1. Juni 2002 begrenzt. Im Falle neuer, relevanter wissenschaftlicher Erkenntnisse, die eine Überarbeitung der Empfehlungen erforderlich machen, erfolgt eine unmittelbare Mitteilung. Wichtig ist der Hinweis, daß die vorliegenden Langversionen noch keine schematisch dargestellten Handlungsanweisungen und Algorithmen enthalten. In den nächsten Monaten werden auf den wissenschaftlichen Versionen aufbauende Anwenderversionen erstellt und publiziert werden. Diese werden alle für die praktische Umsetzung der Leitlinien relevanten Aspekte enthalten und eine Zusammenfassung der ausgesprochenen Empfehlungen in Form von Algorithmen. Darüber hinaus werden kurze Patientenversionen verfasst werden, die diese Empfehlungen in eine für den Patienten zugängliche Sprache übertragen.

Finanzierung der Leitlinien

Diese Leitlinien wurde von der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaft (Deutsche Diabetes-Gesellschaft) unabhängig von Interessensgruppen finanziert. Ein Teil der Gelder wurde über Mitgliederbeiträge und Spenden, ein anderer Teil durch Firmengebühren im Rahmen der Jahrestagungen der DDG und ein weiterer Teil durch nicht auftragsgebundene Spenden des Industrieforums Diabetes (IFD) an die DDG aufgebracht. Alle Experten arbeiteten ehrenamtlich und haben keine Honorare bezogen. Reisekosten und Sekretariatskosten wurden in Anlehnung zu den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien erstattet.

An dieser Stelle möchten wir, die Deutsche Diabetes Gesellschaft und das Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie der Universität zu Köln, uns sehr herzlich bei den vielen Beteiligten, aber auch bei allen, die durch ihre Zusendungen an Kritiken und Anregungen, maßgeblich zum Gelingen dieser Leitlinien beigetragen haben, bedanken.

Wir hoffen sehr, daß diese evidenzbasierten Leitlinien dazu beitragen werden, die medizinischen Interventionen wie Screening, Prävention, Diagnostik, Therapie und Langzeitbetreuung des Diabetes mellitus und seiner Begleit- und Folgeerkrankungen in Deutschland zu verbessern.

Düsseldorf, Köln und München, im Mai 2000

Prof. Dr. Werner A. Scherbaum

Vorsitzender der Leitlinienkommission

Dr. Rolf Renner

Präsident der DDG

Prof. Dr. Karl W. Lauterbach

Direktor des IGKE, Universität zu Köln

Methodik

Zur Methodik der Erstellung der Diabetes-Leitlinie DDG

Das methodische Vorgehen des Leitlinienentwicklungsprozesses versucht den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin zu entsprechen. Es beruht auf für gute Leitlinien national und international geforderten Qualitätskriterien, wie sie u.a. von der Agency for Health Care Policy and Research [AHCPR, 1992], der Evidence-Based Medicine Working Group [Hayward et al., 1995], des Scottish Intercollegiate Guidelines Netzwerks [SIGN, 1999] und der Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin [ÄZQ, 1999] als Standard definiert wurden. Eine ausführliche Beschreibung wird gesondert publiziert. Hier wird das methodische Vorgehen zusammenfassend beschrieben:

Expertenauswahl

- Der Vorstand und die Leitlinienkommission der DDG haben für die jeweiligen Leitlinien die auf diesen Gebieten anerkannten Autoritäten zu Experten-Panels zusammengestellt.

Literaturrecherche

- Festlegung der relevanten Datenbanken (Medline u. a. mit PubMed®, Knowledge FINDER®, HealthStar®, sowie Cochrane, Embase u. a.) in Absprache mit den Expertengremien.
- Festlegung der Deskriptoren (Appendix 1 - Appendix 4) mit den Experten der Fachdisziplinen, Allgemeinmediziner, Patientenvertretern und Vertretern der Selbstverwaltung durch Konsensusfindung.
- Systematische Recherche der wissenschaftlichen Literatur (englisch und deutsch, klinische Studien bzw. kein Tierexperiment), aber auch der bereits verfügbaren Standards, Leitlinien, Empfehlungen, Expertenmeinungen und deren Referenzen, in einem Haupt- und Nebensuchverfahren sowie Verfahren im Schneeballsystem (Appendix 5 und 6a).
- Überprüfung der Suchergebnisse auf ihre Relevanz hin durch Fachkräfte (Ärzte des IGKE, Wissenschaftler und Ärzte der Expertengremien)

Bewertung und Evaluation

- Klassifizierung der Studien von in Analysen von Studiendesign erfahrenen Ärzten sowie Diplomstatistiker gemäß ihrer wissenschaftlichen Beweiskraft in Anlehnung der AHCPR und SIGN in Evidenzklassen I-IV (siehe Tabelle 1). Im Falle der divergierenden Meinung wurde mittels Diskussion durch Konsens klassifiziert.

Erstellung

- Erstellung von "draft-versionen" (Rohentwürfen) aus den Kernaussagen der gesichteten und bewerteten Literatur.
- Konsertierungstreffen der Experten-Panels (durchschnittlich 2-4mal) zur Diskussion der Inhalte der "drafts".
- Vorstellung der "draft-versionen" als Diskussionsentwürfe auf Fachsymposien, öffentlichen Symposien und im Internet zur Erörterung und kritischen Kommentierung.
- Berücksichtigung von eingegangenen Änderungs- und Korrekturwünschen sowie Ergänzungen im Rahmen von Telefon- und Kleingruppenkonferenzen sowie schriftlicher Kommunikation (postalisch wie elektronisch).
- Abschluss der Expertenversionen.
- Auf Grundlage der endgültigen Fassung der Expertenversionen Erstellung von Anwender- und Patientenversionen.
- Dissemination und Implementation aller Versionen, Evaluation.

Nach Ollenschläger et al., 2000, (Appendix 7) ist die wissenschaftliche und politische Legitimation von evidenzbasierten Konsensus-Leitlinien hoch. Daher lässt sich die hohe Compliance mit diesem Leitlinien-Typ im Vergleich zu anderen erklären [Cabana et al., 1999; Klazinga et al., 1994]. Die EBM-Strategie der vorliegenden Leitlinien wurden in Anlehnung an der AHCP R und der SIGN definiert (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1

Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen [modifiziert nach AHCP R, 1992; SIGN, 1996]

Evidenzklassen (EK)	
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht-randomisierten und nicht-kontrollierten klinischen Studie, z.B. Kohortenstudie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IV	Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Methodik, 1. Definition, 2. Epidemiologie und natürlicher Verlauf

Die Gewichtung der ausgesprochenen Interventionsempfehlungen (Screening, Prävention, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation) mit Härtegraden A bis C wurde von klinisch versierten Experten gemäß der zugrundeliegenden Evidenz **und** der klinischen Relevanz vorgenommen.

In Bereichen, in denen die klinische Evidenz abweichend von der wissenschaftlichen Evidenz gewichtet werden musste, wurde der Härtegrad der Empfehlung in einem interdisziplinären Konsensusverfahren festgelegt (s. Tabelle 2).

Tabelle 2

Gewichtung und Empfehlung mit Härtegraden

Härtegrade	Zugrundeliegende Evidenz
A	Evidenzklassen Ia, Ib oder aus klinischer Sicht erstrangig
B	Evidenzklassen IIa, IIb, III oder aus klinischer Sicht zweitrangig
C	Evidenzklasse IV oder aus klinischer Sicht drittrangig

Erläuterungen:

Empfehlungen, für die die verfügbare externe Evidenz nicht ausreichend bis nicht vorhanden ist, die aber erfahrungsgemäß für den klinischen Ablauf unabdingbar sind, können den höchsten Härtegrad A erhalten.

Interventionen, für die Evidenzklassen Ia oder Ib vorliegen, können dagegen wegen ihrer geringfügigen klinischen Bedeutung den niedrigsten Härtegrad erhalten.

Die notwendige Transparenz wird dadurch erzielt, dass den jeweiligen Empfehlungen sowohl die zugrundeliegende externe Evidenz als auch der Härtegrad der Empfehlung zugeordnet wird.

1. Definition

Die diabetische Nephropathie lässt sich nach Mogensen in 5 Stadien einteilen [Mogensen, 1983, EK III]. Diese sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1.

Nephropathie-Stadien nach Mogensen, 1983

Nephropathie-Stadium	Albumin-ausscheidung	Serum-Kreatinin	GFR/RPF
I Stadium der Hyperfunktion	Erhöht	Normal	Erhöht
II Stadium der klinischen Latenz	Normal	Normal	Normal bis erhöht
III Beginnende Nephropathie	Persistierende Mikroalbuminurie	Normal	Normal bis erhöht
IV Klinisch-manifeste Nephropathie	Makroalbuminurie	Im Normbereich ansteigend	Abnehmend
V Niereninsuffizienz	Makroalbuminurie	Erhöht	Erniedrigt

2. Epidemiologie und natürlicher Verlauf

- In Deutschland ist der Anteil der Patienten mit Diabetes unter Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, welche sich zur Nierenersatztherapie vorstellen, von 36% im Jahre 1990 auf 59% im Jahre 1995 angestiegen [Ritz et al., 1996b, EK IV].
- Die diabetische Nephropathie ist eine Komplikation sowohl von Patienten mit Typ 1- als auch mit Typ 2-Diabetes [Selby et al., 1990, EK IV].
- Das Risiko, eine Nephropathie zu entwickeln, ist bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes gleich [Hasslacher et al., 1989, EK III].
- 20 bis 30% aller Patienten mit Typ 1- oder Typ 2-Diabetes entwickeln eine Nephropathie [American Diabetes Association (ADA), 2000, EK IV; Andersen et al., 1983, EK IIb].

2. Epidemiologie und natürlicher Verlauf, 3. Screening**2.1. Natürlicher Verlauf**

- Erstes klinisches Zeichen einer diabetischen Nephropathie ist eine Mikroalbuminurie, d. h. das Auftreten von 30-300 mg Albumin im 24-Stunden-Urin [Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 1997, EK IV; ADA, 2000, EK IV]. Aus einer intermittierenden Mikroalbuminurie kann sich über eine persistierende Mikroalbuminurie eine Makroalbuminurie entwickeln [Mogensen et al., 1983, EK III; Mogensen, 1984, EK IIb].
- Bei 30% der Patienten mit Typ 1-Diabetes entwickelt sich eine Mikroalbuminurie 5 bis 15 Jahre nach Diagnosestellung [SIGN, 1997, EK IV].
- Ca. 80% aller Patienten mit Typ 1-Diabetes und persistierender Mikroalbuminurie entwickeln nach 10 bis 15 Jahren eine Makroalbuminurie (300 mg/24 Stunden), wenn sie nicht spezifisch therapiert werden [ADA, 2000, EK IV; Mogensen et al., 1983, EK III].
- 20 bis 40% aller Patienten mit Typ 2-Diabetes und persistierender Mikroalbuminurie entwickeln möglicherweise eine Makroalbuminurie bzw. Niereninsuffizienz, wenn sie nicht spezifisch therapiert werden [ADA, 2000, EK IV; Hasslacher et al., 1989, EK III; Mogensen et al., 1984, EK IIb].
- Für ältere Patienten mit Typ 2-Diabetes ist die Wahrscheinlichkeit, an einer KHK zu versterben, größer als die Wahrscheinlichkeit, eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln. Durch verbesserte Therapie der KHK steigt jedoch der Anteil der Patienten mit Typ 2-Diabetes, der eine Niereninsuffizienz entwickelt [Ritz et al., 1996a, EK IV].

2.2. Risikofaktoren für die Nephropathie**Die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie kann beschleunigt werden durch:**

- unzureichende Blutzuckereinstellung [DCCT, 1995, EK Ib; Forsblom et al., 1998, EK IIb; Wang et al., 1993, EK Ia; Warram et al., 2000, EK IIb]
- Hypertonie [UKPDS 38, 1998, EK Ib]
- Nikotin [Biesenbach et al., 1997, EK IIb; Couper et al., 1994, EK IIa; Forsblom et al., 1998, EK IIb]
- erhöhte Eiweißzufuhr [Töller, 1997, EK IIb]
- genetische Faktoren [Faronato et al., 1997, EK IIb; Quinn et al., 1996, EK III].

2.3. Nephropathie als Marker für andere Erkrankungen

- Bei Patienten mit Typ 2-Diabetes zeigt eine Mikroalbuminurie ein erhöhtes kardiovaskuläres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko an [Mattock et al., 1992, EK III].
- Die diabetische Nephropathie ist assoziiert mit erhöhtem Blutdruck, koronarer Herzkrankung, Schlaganfall, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und vorzeitigem

Mortalität [Parving, 1994, EK IIb; Rossing et al., 1996, EK IIb]. Ebenso ist das Risiko für mikroangiopathische Komplikationen wie diabetische Retinopathie oder diabetischer Fuß [Gall et al., 1991, EK IIb] erhöht. Sie ist möglicherweise mit einer Insulinresistenz vergesellschaftet [Pinkney et al., 1995, EK III].

3. Screening

- Bei Patienten mit Diabetes sollte der Urin mindestens jährlich auf Albumin untersucht werden [Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Niere, 2000, EK IV; ADA, 2000, EK IV; **Härtegrad A**]. Ebenso sollte die Serum-Kreatinin-Konzentration jährlich bestimmt werden [European Diabetes Policy Group, 1998, EK IV; **Härtegrad A**]; Ausgenommen sind Patienten mit Diabetes und stark eingeschränkter Lebenserwartung [Veterans Health Administration (VHA), 1997, EK IV].
- Wenn keine Makroproteinurie nachweisbar ist, sollte auf Vorliegen einer Mikroalbuminurie untersucht werden [Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Niere, 2000, EK IV; ADA, 2000, EK IV; **Härtegrad A**].
 - Screening und anschließende Therapie der Mikroalbuminurie können kostensparend sein, da die Wahrscheinlichkeit einer Dialysepflichtigkeit reduziert wird [Borch-Johnson et al., 1993, EK III].
- Bei Patienten mit Typ 1-Diabetes sollte das Screening nach dem 5. Jahr nach Diagnosestellung bzw. bei Kindern mit Einsetzen der Pubertät (>11. Lebensjahr) begonnen werden [Arbeitsgemeinschaft Diabetische Nephropathie, 1997, EK IV; ADA, 2000, EK IV; **Härtegrad A**].
- Bei Patienten mit Typ 2-Diabetes sollte das Screening mit der Diagnosestellung begonnen werden [ADA, 2000, EK IV; **Härtegrad A**].

Folgende Methoden werden zum Screening für eine Mikro-/Makroalbuminurie empfohlen und nach Tabelle 2 entsprechend interpretiert:

- Konzentrationsbestimmung von Albumin im Morgen- oder Spontanurin
- Ausscheidungsrate von Albumin im 24-Stunden-Sammelurin oder in einer befristeten Urinsammlung
- Albumin-Kreatinin-Quotient im Morgen- oder Spontanurin

3. Screening, 4. Verlaufskontrolle

Tabelle 2.

Definition des Mikroalbuminurie-Bereiches bei verschiedenen Urinsammelmethoden bzw. Bezugsgrößen

a) befristete Urinsammlung:	20 bis 200 µg/min
b) 24-Stunden-Urinsammlung:	30 bis 300 mg/24h
c) Bezug auf Urin-Kreatinin:	
für Frauen:	30 bis 300 mg/g U-Krea 3,5 bis 35 mg/mmol U-Krea
für Männer:	20 bis 200 mg/g U-Krea 2,5 bis 25 mg/mmol U-Krea
d) Konzentrationsmessung: Bei Kindern in bezug auf 1,73 m ² Körperoberfläche	20 bis 200 mg/l

- Zum Screening können Schnelltests eingesetzt werden (Micral-II®; Rapitex-Albumin®, Mikrobumin-Test® [Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Niere, 2000, EK IV; **Härtegrad C**]).
- Die Albuminausscheidung kann kurzfristig erhöht werden durch schlecht eingestellten Blutzucker, körperliche Anstrengung, Harnwegsinfekte, unkontrollierte Blutdruckerhöhung, Herzinsuffizienz, eine akute fieberhafte Erkrankung oder operative Eingriffe [Mogensen et al., 1995, EK III].
- Zur Diagnose einer diabetischen Nephropathie wird der Nachweis von mindestens 2 Albuminausscheidungsraten im Mikroalbuminuriebereich gefordert, die im Abstand von 2 bis 4 Wochen gemessen werden sollten (=persistierende Mikroalbuminurie) [Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Niere, 2000, EK IV; **Härtegrad A**].
 - Bei Vorliegen einer Makroalbuminurie sollten nicht-diabetische Nierenerkrankungen ausgeschlossen werden [**Härtegrad A**].
 - Hinweise auf eine nicht-diabetische Nierenerkrankung sind neben entsprechenden anamnestischen Angaben: ein pathologisches Harnsediment (insbesondere dysmorphe Erythrozyten, Erythrozytenzylinder oder Leukozyten), das Fehlen einer diabetischen Retinopathie, die rasche Zunahme einer Proteinurie, ein rascher Kreatininanstieg, atypische sonographische Veränderungen der Nieren und eine Diabetesdauer von weniger als 5 Jahren bei Typ 1-Diabetes; ggf. ist der Patient einem Nephrologen zur weiteren Diagnostik vorzustellen.

4. Verlaufskontrolle

- Bei einer Albuminurie sollten je nach Nephropathie-Stadium 2 bis 4mal jährlich folgende Parameter überprüft werden [SIGN, 1997, EK IV; **Härtegrad A**):
 - Plasmakonzentrationen für Kreatinin, Harnstoff und Kalium; bei reduzierter Muskelmasse Bestimmung der Kreatinin-Clearance
 - Albuminausscheidungsrate
- Bei Patienten mit Nephropathie sollte jährlich der Gesamtcholesterin-, HDL- und LDL-Cholesterinspiegel bestimmt, ein EKG in Ruhe und bei Belastung durchgeführt sowie regelmässig der Augenhintergrund und der angiologische Status überprüft werden [Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Niere, 2000, EK IV; **Härtegrad A**]. Ebenfalls sollten Blutdruckkontrollen (auch Blutdruckselbstkontrolle, Messung im Sitzen und Stehen) inklusive einer 24-Stunden Blutdruckmessung durchgeführt werden, da ab diesem Stadium der diabetischen Nephropathie der nächtliche Abfall des Blutdruckes abgeschwächt oder aufgehoben ist [Voros et al., 1998, EK III; **Härtegrad A**]. Ob ein fehlender nächtlicher Blutdruckabfall das Fortschreiten der diabetischen Nephropathie bewirkt, ist nicht belegt.

5. Therapie

5.1. Blutzuckereinstellung

Studien zur Primärprävention

- Bei Patienten mit Typ 1-Diabetes reduziert eine intensivierete Insulinbehandlung mit dem Ziel einer normnahen Einstellung das Risiko, dass eine Mikroalbuminurie entsteht bzw. fortschreitet [Steno Study Group, 1982, EK Ib; Wang et al., 1993, EK Ia; Bangstad et al., 1994, EK IIb; DCCT, 1995, EK Ib; Reichard et al., 1996, EK Ib; **Härtegrad A**].
- Bei Patienten mit Typ 2-Diabetes verzögert eine intensivierete Glukosekontrolle mit Sulfonylharnstoffen oder Metformin oder Insulin das Auftreten einer Mikroalbuminurie bzw. deren Progression [Ohkubo et al., 1995, EK Ib; UKPDS 33, 1998, EK Ib; **Härtegrad A**].

Studien zur Sekundärprävention

- Bei Patienten mit Typ 1-Diabetes und manifester diabetischer Nephropathie scheint eine normnahe Glukosekontrolle die Progression der Nephropathie zu verzögern [Nyberg et al., 1987, EK IIb; Manto et al., 1995, EK III; Sawicki, 1997, EK Ib; **Härtegrad B**].
- Bei Patienten mit Typ 2-Diabetes und manifester diabetischer Nephropathie scheint eine gute Glukosekontrolle die Progression der Nephropathie zu verzögern [Haslacher et al., 1993, EK IIb] und auch die Überlebensprognose zu verbessern [Wu et al., 1997, EK III; **Härtegrad B**].

5.2. Blutdruckeinstellung

Studien zur Primärprävention

- Bei normoalbuminurischen normotensiven Patienten haben ACE-Hemmer mittelfristig keinen sicheren Effekt auf das Auftreten einer Mikroalbuminurie [EUCLID Study Group, 1997, EK Ib; **Härtegrad C**].
- Bei normoalbuminurischen hypertensiven Patienten mit Typ 2-Diabetes unter 65 Jahren reduziert eine strenge Blutdruckeinstellung (144/82 mmHg) mit dem ACE-Hemmer Captopril oder dem Beta-Blocker Atenolol die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Albuminurie im Vergleich zur entsprechenden Diabetikerguppe ohne strenge Blutdruckeinstellung [UKPDS 38, 1998, EK Ib; **Härtegrad A**]. Zwischen beiden Medikamenten bestand kein Unterschied [UKPDS 39, 1998, EK Ib]. Beide Substanzen sind sehr kosteneffektiv, da sie die Kosten der Komplikationen reduzieren und das Auftreten von Komplikationen verzögern [UKPDS 40, 1998, EK IIb]. Eine strengere Blutdruckeinstellung senkt jedoch gegenüber einer weniger intensiven Blutdruckeinstellung die Gesamtmortalität nicht signifikant [UKPDS 38, 1998, EK Ib].

Studien zur Sekundärprävention

- Bei normotensiven Patienten mit Typ 1-Diabetes und Mikroalbuminurie verringern ACE-Hemmer die Wahrscheinlichkeit einer Makroalbuminurie und verzögern die Progression der Nephropathie [Marre et al., 1988, EK IIa; Lewis et al., 1993, EK Ib; Laf-fel et al., 1995, EK Ib; Microalbuminuria Captopril Study Group, 1996, EK Ib; Lovell, 1998, EK IV; **Härtegrad A**].
- Bei normotensiven Patienten mit Typ 1-Diabetes und Mikroalbuminurie ist eine Überlegenheit von ACE-Hemmern gegenüber Kalziumantagonisten im Hinblick auf eine Nephropathieprogression nicht eindeutig belegt [Jungmann et al., 1993, EK Ib; Crepaldi et al., 1998, EK Ib; **Härtegrad C**].
- Bei normotensiven Patienten mit Typ 2-Diabetes und Mikroalbuminurie verringern ACE-Hemmer die Wahrscheinlichkeit einer Makroalbuminurie und verzögern die Progression der Nephropathie [Ravid et al., 1993, EK Ib; Sano et al., 1996, EK Ib; Ahmad et al., 1997, EK Ib; Lovell, 1998, EK IV; **Härtegrad A**].
- Bei hypertensiven Patienten mit Mikro- oder Makroalbuminurie liegen zum Einfluss der antihypertensiven Therapie auf die Nephropathie zahlreiche Studien vor [Bjorck et al., 1992, EK Ib; Slataper et al., 1993, EK IIb; Elving et al., 1994, EK Ib; Bakris et al., 1996, EK Ib; Velussi et al., 1996, EK Ib; Böhlen et al., 1997, EK III; Sawicki, 1997, EK Ib]. Sie unterstreichen unisono die Bedeutung der Blutdrucksenkung bei der Hemmung der Progression der diabetischen Nephropathie. Bei prospektiven Studien, in denen randomisiert entweder mit ACE-Hemmern oder Kalziumantagonisten bzw. Beta-Blockern behandelt wurde, konnte bezüglich der Verlangsamung des Nierenfunktionsverlustes ein günstigerer Effekt der ACE-Hemmer nicht durchgehend nachgewiesen werden. Bezüglich des Surrogat-Parameters „Albuminexkretion“ wiesen die ACE-Hemmer in fast allen Studien stärkere antiproteinurische Wirkungen auf [**Härtegrad A**].
- Die Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (Amlodipin, Isradipin und Nisoldipin) sollten bei hypertensiven Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes nicht primär in Monotherapie eingesetzt werden, da im Vergleich zu ACE-Hemmern und Diuretika eine höhere Rate von tödlichen und nicht-tödlichen Myokardinfarkten sowie von Schlaganfällen beobachtet wurde [Borhani et al., 1996, EK Ib; Estacio et al., 1998, EK Ib; Tatti et al., 1998, EK Ib]. In einer Sekundäranalyse der SYST-EUR-Studie wurde bei Einsatz von Nitrendipin bei älteren Typ 2-Diabetikern mit isolierter systolischer Hypertonie dagegen eine Abnahme kardiovaskulärer Komplikationen festgestellt [Tuomilehto et al., 1999, EK Ib; **Härtegrad B**].
- Die neuen Angiotensin-2-Rezeptoren-Blocker werden gegenwärtig in Bezug auf eine potentiell nephroprotektive Wirkung untersucht.
- Interventionsstudien, in denen die Patienten mit diabetischer Nephropathie zu Gruppen mit unterschiedlichen Blutdruckzielwerten randomisiert worden wären, liegen nicht vor. Beobachtungsstudien lassen jedoch den Schluss zu, dass Zielwerte

5. Therapie

um 130/80 mmHg sicher sind und den erwünschten Erfolg bzgl. der Hemmung der Progression der Nephropathie ermöglichen [Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Niere, 2000, EK IV; Schäfers et al., 1999, EK IV; **Härtegrad A**].

- Zur Blutdruckkontrolle muss eine Methode gewählt werden, die die Erfassung einer dauerhaften Normotonie ermöglicht und extreme Blutdruckabfälle unter der Therapie aufdeckt. Dabei hat sich zum einen die Blutdruckselbstmessung bewährt, evtl. mit Anpassung der Dosis hypertensiver Medikamente. Bei Patienten mit Typ 1-Diabetes und Nephropathie konnte gezeigt werden, dass dadurch ihr Blutdruck besser eingestellt und ihre Gesamtmortalität reduziert wird [Sawicki et al., 1995, EK IIa]. Eine optimale Kontrolle ist jedoch nur unter Einbeziehung der 24-Stunden-Blutdruckmessung möglich, da sie vor allem die häufig unkontrollierten Blutdruckanstiege in der Nacht aufdeckt, die bei einer Vielzahl der Patienten mit diabetischer Nephropathie nachweisbar sind [Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Niere, 2000, EK IV; Schäfers et al., 1999, EK IV; **Härtegrad A**].

5.3. Ernährungstherapie

- Bei Patienten mit Typ 1-Diabetes besteht eine Beziehung zwischen Proteinzufuhr und Albuminausscheidung [Töller et al., 1997, EK IIb; **Härtegrad A**]. Für Patienten mit Typ 2-Diabetes liegen keine entsprechenden Daten vor.
- Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie sollte eine normale Proteinzufuhr von 0,8 mg/kg/Tag eingehalten werden [ADA, 2000, EK IV; European Diabetes Policy Group, 1998, EK IV; **Härtegrad B**].
- Eine ausgeprägtere Proteinrestriktion kann zu einer mangelhaften Aufnahme essentieller Nahrungsbestandteile und zu Katabolismus führen.
- Eine Diätberaterin sollte hinzugezogen werden, um Mahlzeiten mit dem empfohlenen Proteinanteil zusammenzustellen [SIGN, 1997, EK IV; ADA, 2000, EK IV; **Härtegrad B**].

5.4. Sonstige Therapieempfehlungen

- Nikotinverzicht kann bei Patienten mit Typ 1- oder Typ 2-Diabetes die Progression der Nephropathie verzögern [Biesenbach et al., 1997, EK IIb; Forsblom et al., 1998, EK IIb; Couper et al., 1994, EK IIa; Sawicki et al., 1994, EK IIa; **Härtegrad B**].
- Sofern keine Kontraindikationen bestehen, sollte bei Diabetikern mit Mikro-/ Makroalbuminurie wegen des stark zunehmenden kardiovaskulären Risikos eine Thrombozytenaggregationshemmung, z. B. mit Acetylsalicylsäure, durchgeführt werden [ADA, 2000, EK IV; **Härtegrad A**].
- Bei Makroalbuminurie [ADA, 2000, EK IV] oder einer Plasmakreatininkonzentration über 1,3 mg/dl [VHD, 1997, EK IV] sollte der Patient auch einem Nephrologen vorgestellt werden [**Härtegrad B**].

- Röntgenkontrastmittel können bei Patienten mit Nephropathie ein akutes Nierenversagen auslösen. Patienten mit diabetischer Nephropathie sollten daher vor einer Kontrastmitteluntersuchung vorsichtig hydriert werden, z. B. durch befristetes Absetzen von Diuretika, ggf. auch der ACE-Hemmer. Furosemid sollte jedoch nicht eingesetzt werden, da es zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion führen könne [Solomon et al., 1994, EK IIb; **Härtegrad A**].

Patienten mit Diabetes und terminaler Niereninsuffizienz können therapiert werden durch

- Hämodialyse,
 - Peritonealdialyse,
 - Nierentransplantation oder
 - kombinierte Nieren- und Pankreastransplantation.
-
- Eine Nierentransplantation ermöglicht die höchste Lebensqualität und vermeidet die Nachteile der Dialysetherapie. Patienten mit Diabetes-bedingter terminaler Niereninsuffizienz haben ein 2 bis 4fach erhöhtes Mortalitätsrisiko als nicht-diabetische Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Haupttodesursache sind kardiovaskuläre Zwischenfälle [Brunner et al., 1992, EK III; **Härtegrad B**].
 - Bei Patienten mit Typ 1-Diabetes kann mit einer kombinierten Nieren-/ Pankreastransplantation eine deutliche Reduktion der Mortalität im Vergleich zu alleinigen Nierentransplantation beobachtet werden [Smets et al., 1999, EK IIb; **Härtegrad B**].

6. Literaturverzeichnis

6. Literaturverzeichnis

1. Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997; 20,(10): 1576-1581, **Evidenzklasse Ib**
2. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2000. *Diabetes Care* 2000; 23, **Evidenzklasse IV**
3. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25,(6): 496-501, **Evidenzklasse IIb**
4. Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Niere der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Entscheidungsbasis für die Behandlung von Patienten mit diabetischer Nephropathie. *Diabetes und Stoffwechsel* 2000;9:31-45, **Evidenzklasse IV**.
5. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50,(5): 1641-1650, **Evidenzklasse Ib**
6. Bangstad HJ, Osterby R, Dahl-Jorgensen K, Berg KJ, Hartmann A, Hanssen KF. Improvement of blood glucose control in IDDM patients retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994; 37,(5): 483-90, **Evidenzklasse IIb**
7. Biesenbach G, Grafinger P, Janko O, Zazgornik J. Influence of cigarette-smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Clin Nephrol* 1997; 48,(3): 146-150, **Evidenzklasse IIb**
8. Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992; 304,(6823): 339-343, **Evidenzklasse Ib**
9. Borch-Johnsen K, Wenzel H, Viberti GC, Mogensen CE. Is screening and intervention for microalbuminuria worthwhile in patients with insulin dependent diabetes? *BMJ* 1993; 306,(6894): 1722-5, **Evidenzklasse III**
10. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276,(10): 785-91, **Evidenzklasse Ib**
11. Böhlen L, Schneider M, De Courten M, Weidmann P. Comparative study of the effect of ace inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *AJH* 1994; (7): 84S-92S, **Evidenzklasse III**
12. Brunner FP, Selwood NH. Profile of patients on RRT in Europe and death rates due to major causes of death groups. The EDTA Registration Committee. *Kidney Int Suppl* 1992; 38,: S4-15, **Evidenzklasse III**
13. Couper JJ, Staples AJ, Cocciolone R, Nairn J, Badcock N, Henning P. Relationship of smoking and albuminuria in children with insulin- dependent diabetes. *Diabet Med* 1994; 11,(7): 666-9, **Evidenzklasse IIa**

14. Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G, Mangili R, Navalesi R, Santeusano F, et al. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. The Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21,(1): 104-10, **Evidenzklasse Ib**
15. DCCT Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int* 1995; 47,(6): 1703-20, **Evidenzklasse Ib**
16. Elving LD, Wetzels JF, van Lier HJ, de Nobel E, Berden JH. Captopril and atenolol are equally effective in retarding progression of diabetic nephropathy. Results of a 2-year prospective, randomized study. *Diabetologia* 1994; 37,(6): 604-9, **Evidenzklasse Ib**
17. Estacio R, Jeffers B, Hiatt W, Biggerstaff S, Gifford N, Schrier R. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; (338): 10, **Evidenzklasse Ib**
18. EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349,(9068): 1787-1792, **Evidenzklasse Ib**
19. European Diabetes Policy Group, International Diabetes Federation ER. A Desktop Guide to Type 1 (Insulin-dependent) Diabetes Mellitus: European Diabetes Policy Group 1998, International Diabetes Federation, European Region. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106,(4): 240-69, **Evidenzklasse IV**
20. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med* 1999; 16,(9): 716-30, **Evidenzklasse IV**
21. Fagard RH, Staessen JA. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: the Syst-Eur trial. *Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Clin Exp Hypertens* 1999;21(5-6):491-7, **Evidenzklasse Ib**
22. Faronato PP, Maioli M, Tonolo G, Brocco E, Noventa F, Piarulli F, et al. Clustering of albumin excretion rate abnormalities in Caucasian patients with NIDDM. The Italian NIDDM Nephropathy Study Group. *Diabetologia* 1997; 40,(7): 816-23, **Evidenzklasse IIb**
23. Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Totterman KJ, Sane T, Saloranta C, et al. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21,(11): 1932-8, **Evidenzklasse IIb**
24. Gall MA, Rossing P, Skott P, Damsbo P, Vaag A, Bech K, et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34,(9): 655-661, **Evidenzklasse IIb**

6. Literaturverzeichnis

25. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. 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): 1755-1762, **Evidenzklasse Ib**
26. 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. **Evidenzklasse III**
27. Hasslacher C, Bostedt-Kiesel A, Kempe HP, Wahl P. Effect of metabolic factors and blood pressure on kidney function in proteinuric type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36,(10): 1051-6, **Evidenzklasse IIb**
28. Jungmann E, Haak T, Malayn M, Mortasawi N, Unterstöger E, Scherberich, et al. Vergleichstudie zur Wirkung von Nitrendipin und Enalapril auf Mikroalbuminurie und Alpha-1-Mikroglobulin-Ausscheidung bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel* 1993; 2.: 372-377, **Evidenzklasse Ib**
29. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 1995; 99,(5): 497-504, **Evidenzklasse Ib**
30. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329,(20): 1456-1462, **Evidenzklasse Ib**
31. Lovell H. ACE inhibition and diabetic microalbuminuria. Are angiotensin converting enzyme inhibitors useful for normotensive diabetic patients with microalbuminuria? *The Cochrane Library* 1998; 1998,(3), **Evidenzklasse IV**
32. Manto A, Cotroneo P, Marra G, Magnani P, Tilli P, Greco AV, et al. Effect of intensive treatment on diabetic nephropathy in patients with type I diabetes. *Kidney Int* 1995; 47,(1): 231-5, **Evidenzklasse III**
33. Marre M, Chatellier G, Leblanc H, Guyene TT, Menard J, Passa P. Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria *BMJ* 1988; 297,(6656): 1092-5, **Evidenzklasse IIa**
34. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992; 41,(6): 736-741, **Evidenzklasse III**
35. Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39,(5): 587-593. **Evidenzklasse Ib**
36. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32 Suppl 2.: 64-78, **Evidenzklasse III**

37. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310,(6): 356-360, **Evidenzklasse IIb**
38. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995; 18,(4): 572-81, **Evidenzklasse III**
39. Nyberg G, Blohme G, Norden G. Impact of metabolic control in progression of clinical diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1987; 30,(2): 82-6, **Evidenzklasse IIb**
40. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28,(2): 103-117, **Evidenzklasse Ib**
41. Parving HH, Gall MA, Nielsen FS. Dyslipidaemia and cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetic patient with and without diabetic nephropathy. *J Intern Med Suppl* 1994; 736,: 89-94, **Evidenzklasse IIb**
42. Pinkney JH, Denver AE, Mohamed-Ali V, Foster C, Yudkin JS. Insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus is associated with microalbuminuria independently of ambulatory blood pressure. *J Diabetes Complications* 1995; 9,(4): 230-3, **Evidenzklasse III**
43. Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996; 39,(8): 940-5, **Evidenzklasse III**
44. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118,(8): 577-581, **Evidenzklasse Ib**
45. Reichard P, Pihl M, Rosenqvist U, Sule J. Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-year follow up. *Diabetologia* 1996; 39,(12): 1483-8, **Evidenzklasse Ib**
46. Ritz E, Keller C, Bergis KH. Nephropathy of type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1996a; 11 Suppl 9,: 38-44, **Evidenzklasse IV**
47. Ritz E, Lippert J, Keller C. A rapid rise in the number of type-2 diabetics in kidney failure. Not just a problem of nephrologists. *Dtsch med Wschr* 1996b; 121,(41): 1247, **Evidenzklasse IV**
48. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ* 1996; 313,(7060): 779-84, **Evidenzklasse IIb**
49. Sano T, Hotta N, Kawamura T, Matsumae H, Chaya S, Sasaki H, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year, prospective, randomized study. *Diabet Med* 1996; 13,(2): 120-4, **Evidenzklasse Ib**

6. Literaturverzeichnis

50. Sawicki PT, Didjurgeit U, Mühlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17,(2): 126-31, **Evidenzklasse IIa**
51. Sawicki PT, Mühlhauser I, Didjurgeit U, Baumgartner A, Bender R, Berger M. Intensified antihypertensive therapy is associated with improved survival in type 1 diabetic patients with nephropathy. *J Hypertens* 1995; 13,(8): 933-8, **Evidenzklasse IIa**
52. Sawicki PT. Stabilization of glomerular filtration rate over 2 years in patients with diabetic nephropathy under intensified therapy regimens. *Diabetes Treatment and Teaching Programmes Working Group. Nephrol Dial Transplant* 1997; 12,(9): 1890-9, **Evidenzklasse Ib**
53. Schäfers RF, Lütkes P, Ritz E, Philipp T. Leitlinie zur Behandlung der arteriellen Hypertonie bei Diabetes mellitus. *Dtsch med Wschr* 1999;124:1356-1372. **Evidenzklasse IV.**
54. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Diabetic Cardiovascular Disease 1997; SIGN Publication Number 19, **Evidenzklasse IV**
55. Selby JV, FitzSimmons SC, Newman JM, Katz PP, Sepe S, Showstack J. The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy. Implications for prevention and control. *JAMA* 1990; 263,(14): 1954-60, **Evidenzklasse IV**
56. Slataper R, Vicknair N, Sadler R, Bakris G. Comparative effects of different antihypertensive treatments on progression of diabetic renal disease. *Arch Intern Med* 1993; 153,(8): 973-980, **Evidenzklasse IIb**
57. Smets YF, Westendorp RG, van der Pijl JW, de Charro FT, Ringers J, de Fijter JW, et al. 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, **Evidenzklasse IIb**
58. Solomon R, Werner C, Mann D, J DE, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331,(21): 1416-20, **Evidenzklasse IIb**
59. Steno Study Group. Effect of 6 months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetics with background retinopathy. *Steno study group. Lancet* 1982; 1,(8264): 121-4, **Evidenzklasse Ib**
60. Tatti P, Pahor M, Byington R, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21,(4): 597-603, **Evidenzklasse Ib**
61. Toeller M, Buyken A, Heitkamp G, Bramswig S, Mann J, Milne R, et al. Protein intake and urinary albumin excretion rates in the EURODIAB IDDM Complications Study *Diabetologia* 1997; 40,(10): 1219-26, **Evidenzklasse IIb**
62. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic

- hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;340(9):677-84, **Evidenzklasse Ib**.
63. UKPDS Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *BMJ* 1998; 317,(7160): 720-6, **Evidenzklasse Ib**
64. 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, **Evidenzklasse Ib**
65. 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, **Evidenzklasse Ib**
66. 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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group In Process Citation. *Lancet* 1998; 352,(9131): 837-53, **Evidenzklasse Ib**
67. Velussi M, Brocco E, Frigato F, Zolli M, Muollo B, Maioli M, et al. Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45,(2): 216-22, **Evidenzklasse Ib**
68. Veterans Health Administration (VHA), Diabetes Mellitus Working Group. Clinical Guidelines for Management of Patients with Diabetes mellitus: The Office of Performance Management, VHA Headquarter, Washington D.C., The External Peer Review Program (EPRP), 1997, **Evidenzklasse IV**
69. Voros P, Lengyel Z, Nagy V, Nemeth C, Rosivall L, Kammerer L. Diurnal blood pressure variation and albuminuria in normotensive patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13,(9): 2257-60, **Evidenzklasse III**
70. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341,(8856): 1306-1309, **Evidenzklasse Ia**
71. Warram JH, Scott LJ, Hanna LS, Wantman M, Cohen SE, Laffel LM, et al. Progression of microalbuminuria to proteinuria in type 1 diabetes: nonlinear relationship with hyperglycemia. *Diabetes* 2000; 49,(1): 94-100, **Evidenzklasse Ib**
72. Wu MS, Yu CC, Yang CW, Wu CH, Haung JY, Hong JJ, et al. 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, **Evidenzklasse III**

Literatur zur Methodik

1. Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung. Checkliste "Methodische Qualität von Leitlinien" Gültigkeit bis 31.08.00. Köln: Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin, 1999
2. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *Jama* 1999;282(15):1458-65
3. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama* 1995; 274,(7): 570-4
4. Klazinga N. Compliance with practice guidelines: clinical autonomy revisited. *Health Policy* 1994;28:51-66
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN Guidelines. An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines. 1999, www.show.scot.nhs.uk/sign/home.htm

Appendix

Appendix 1

Gekürzter Katalog wesentlicher Suchbegriffe und -kriterien zur Literaturrecherche
(eine vollständige Auflistung erfolgt in dem angekündigten Methodikpapier)

Allgemeines :

Datenbanken:

- Cochrane
- Medline
- Embase

Begrenzung auf:

- Englisch
- Deutsch
- zeitlich unbegrenzt
- clinical trials (keine Tierversuche)

Allgemeines zu Publikationen:

- meta-analysen/ systematic reviews
- randomized controlled trial
- clinical trials
- guidelines

Appendix 2

Hauptsuchbegriffe:

Definition/Klassifikation

- diabet*
- insulin-dependent diabetes mellitus
 - IDDM
 - juvenile
 - type 1-diabetes
 - type I-diabetes
 - insulin secretory dysfunction
- non-insulin-dependent diabetes mellitus
 - NIDDM
 - type 2-diabetes
 - type II-diabetes
 - maturity-onset diabetes
- impaired glucose tolerance
 - syndrome X
 - insulin resistance
 - hyperinsulinaemia
 - hyperinsulinemia
 - metabolic syndrom*
 - plurimetabolic syndrom*
 - glucose
 - utilization
- insulin sensitivity

Prävention

- prevention
 - type 1-diabetes
 - type 2- diabetes
 - diabetes mellitus, non-insulin-dependent
 - metabolic syndrom
 - syndrom x
 - hypertension
 - nephropathy
 - renal disease
 - neuropathy
 - retinopathy
 - diabetic foot
 - coronary heart disease
 - CHD
 - lipid disorders
 - screening
 - primary
 - secondary

Epidemiologie des Diabetes mellitus

- type 1-diabetes
- type 2-diabetes
- diabetes mellitus, non-insulin-dependent
- study
 - germany
 - mortality
 - morbidity
 - microvascular
 - retinopathy
 - nephropathy
 - dialysis
 - macrovascular
 - myocardial infarction
 - coronary heart disease
 - CHD
 - stroke
 - cerebrovascular disease
 - peripheral vascular disease
 - macrovascular mortality
 - diabetic foot
 - amputation
 - neuropathy
 - prevalence
 - incidence
 - risk factor
 - obesity

Patientenmanagement, -monitoring und Schulung

- diabetes mellitus
 - patient
 - education
 - self-treatment
 - type 1-diabetes
 - type 2-diabetes
 - diabetes mellitus, non-insulin-dependent
 - syndrome X
 - management
 - monitoring
 - follow-up
 - controlling
 - documentation

Appendix 3

Hauptsuchbegriffe:

Intervention und Verlauf

<ul style="list-style-type: none"> • meta-analysis • randomized controlled trial • type 1-diabetes • type 2-diabetes • diabetes mellitus, non-insulin-dependent <ul style="list-style-type: none"> • treatment <ul style="list-style-type: none"> • goal <ul style="list-style-type: none"> • specific • tight control <ul style="list-style-type: none"> • hypoglycemia • benefit • intervention • therapy • care <ul style="list-style-type: none"> • inpatient • outpatient <ul style="list-style-type: none"> • ambulatory • management • quality managemen • dependent • outcome <ul style="list-style-type: none"> • survival • quality • complication <ul style="list-style-type: none"> • cardiovascular • arteriosclerosis <ul style="list-style-type: none"> • hypertension <ul style="list-style-type: none"> • (high) blood pressure • isolated systolic hypertension • angiopathy <ul style="list-style-type: none"> • peripheral vascular disease <ul style="list-style-type: none"> • arterial occlusive disease • (large) vessel disease • cerebrovascular • hyperinsulinemia • proteinuria <ul style="list-style-type: none"> • albuminuria <ul style="list-style-type: none"> • microalbuminuria • macroalbuminuria • weight gain • foot <ul style="list-style-type: none"> • syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> • disease • burning feet
	<ul style="list-style-type: none"> • ulcer <ul style="list-style-type: none"> • ulceration <ul style="list-style-type: none"> • amputation • neuroarthropathy <ul style="list-style-type: none"> • Charcot • neuropathy <ul style="list-style-type: none"> • polyneuropathy • metabolic <ul style="list-style-type: none"> • hyperglycaemia • ketosis • neuropathy • renal failure <ul style="list-style-type: none"> • end-stage • dialysis • renal insufficiency <ul style="list-style-type: none"> • chronic • nephropathy • kidney disease <ul style="list-style-type: none"> • glomerulonephritis • glomerular sclerosis • eye <ul style="list-style-type: none"> • retinopathy <ul style="list-style-type: none"> • proliferative • maculopathy • blindness • non-pharmacological therapy <ul style="list-style-type: none"> • best practice <ul style="list-style-type: none"> • recommendation • diet <ul style="list-style-type: none"> • nutrition <ul style="list-style-type: none"> • dietary guidelines • protein restriction <ul style="list-style-type: none"> • low-protein diet • physical <ul style="list-style-type: none"> • exercise • behavio(u)r <ul style="list-style-type: none"> • patient education • teaching program • education

Appendix

• self-care	• retinopathy
• well being	• diabetic foot
• training	• coronary heart disease
• oral antidiabetic*	• CHD
• glucosidase inhibitor	• lipid disorders
• acarbose	
• biguanide	
• metformine	
• thiazolidinedione	
• troglitazone	
• sulfonylurea	
• tolbutamide	
• thiazolidinedione	
• glimepirid	
• glibenclamid	
• side effect*	
• weight gain	
• lactate acidosis	
• hypoglycemia	
• death	
• therapeutic strategy	
• medication	
• drug	
• pharmacological therapy	
• glucose	
• insulin	
• intensive	
• administration	
• side effect*	
• weight gain	
• pump	
• combination	
• oral antidiabetic and insulin	
• OAD and insulin	
• sulfonylurea and insulin	
• sulfonylurea and arcabose and metformine	
• metabolic syndrom	
• syndrom x	
• hypertension	
• nephropathy	
• renal disease	
• neuropathy	

Appendix 4

Hauptsuchbegriffe:

Diagnose

Typ 1- Diabetes

• diagnos*	• dyslipidaemia
• method	• cholesterol
• criteria	• hypercholesterolaemia
• physical examination	• triglyceride
• isle cell antibod*	• hypertriglyceridaemia
• body weight	• fatty acid
• glucose	
• urine	
• blood	
• preprandial	
• postprandial	
• glucose tolerance	
• bedtime	
• fasting	
• metabolism	
• glycated protein	
• glycated hemoglobin	
• HbA1C	
• AGE (advanced glyated endproducts)	
• insulin	
• fasting	
• clamp test	
• hypertension	
• blood pressure	
• nephropathy	
• renal disease	
• microalbuminuria	
• creatinine clearance	
• neuropathy	
• retinopathy	
• diabetic foot	
• coronary heart disease	
• CHD	
• lipid disorders	
• lipoprotein	
• total lipoprotein	
• high density lipoprotein	
• low density lipoprotein	
• dyslipoproteinaemia	
• lipid	

Appendix

Typ 2- Diabetes

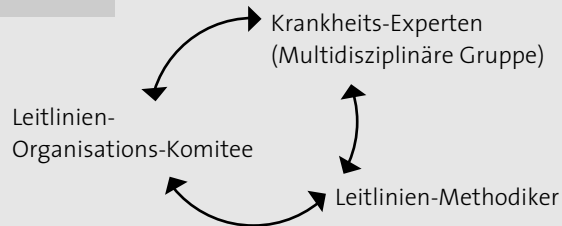
• diagnos*
• method
• criteria
• physical examination
• body weight
• glucose
• urine
• glucose
• preprandial
• postprandial
• glucose tolerance
• bedtime
• fasting
• metabolism
• glycated protein
• glycated hemoglobin
• HbA1C
• AGE (advanced glyated endproducts)
• insulin
• fasting
• clamp test
• metabolic syndrom
• syndrom x
• hypertension
• blood pressure
• nephropathy
• renal disease
• microalbuminuria
• creatinine clearance
• neuropathy
• retinopathy
• diabetic foot
• coronary heart disease
• CHD
• lipid disorders
• lipoprotein
• total lipoprotein
• high density lipoprotein
• low density lipoprotein
• dyslipoproteinaemia

- lipid
 - dyslipidaemia
 - cholesterol
 - hypercholesterolaemia
 - triglyceride
 - hypertriglyceridaemia
 - fatty acid

Appendix 5

Methodik der Literatursuche

Basis



Literatursuche

Interdisziplinärer Konsens bezüglich definierter Suchstrategie einschließlich Deskriptoren

Hauptsuchverfahren

- Recherche der bereits verfügbaren Standarts, Leitlinien, Critical Pathway und sonstigen Empfehlungen
- Recherche anhand von relevanten Datenbanken mit Konsensus-ermittelnden Suchbegriffen



Datenbanken

- Medline® (PubMed®, Knowledge Finder®, HealthStar®)
- Embase
- Cochrane



Nebensuchverfahren

- Recherche der Referenzen in den oben genannten Standarts, Leitlinien, Critical Pathways und sonstigen Empfehlungen
- Hinweis auf relevante Literatur von Expertenkreisen



Weitere Quellen

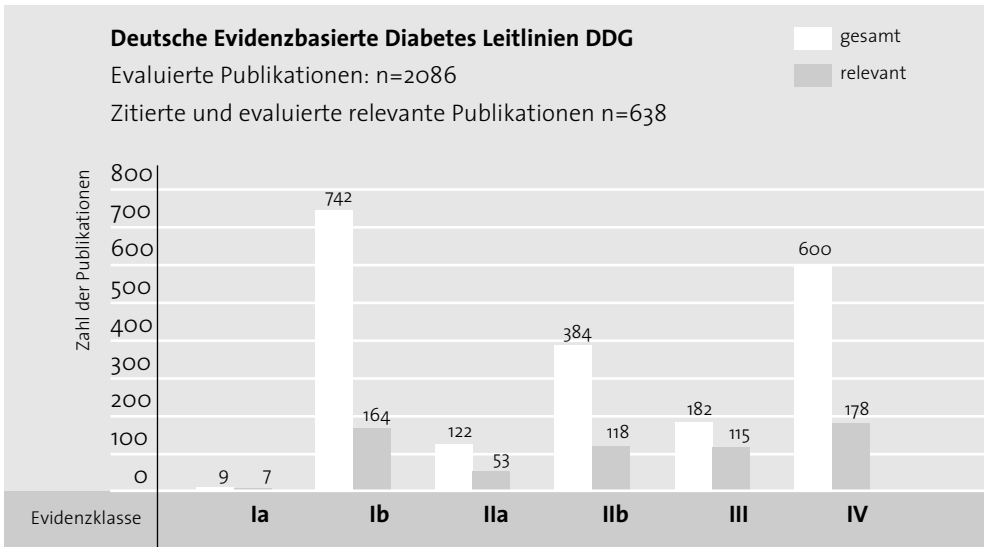
- Leitliniendatenbanken
- Handsearching
- Expertenkontakte (laufende Studien)



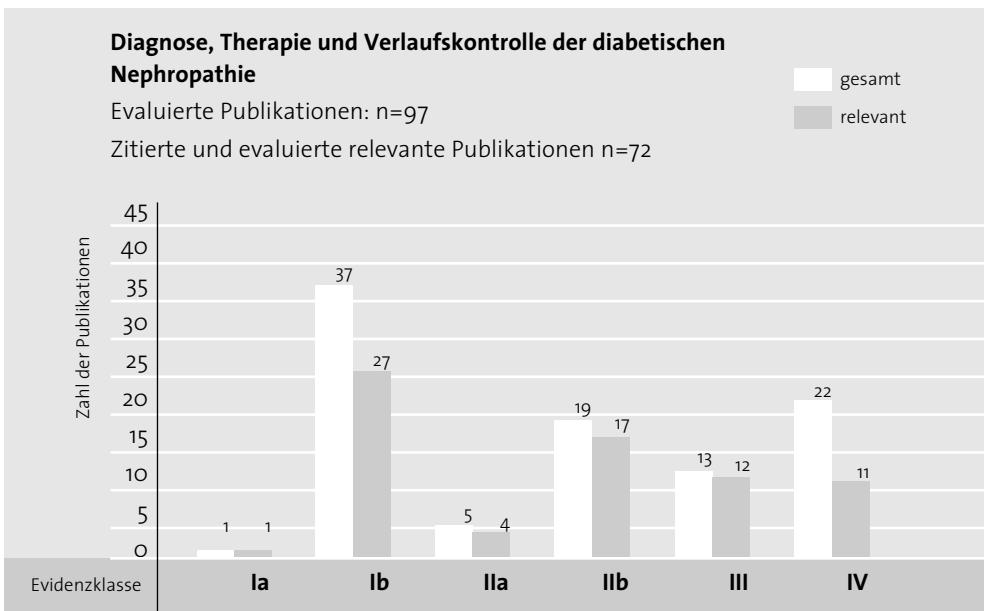
Ergebnis: Sichtung von ca. 3.700 Literaturstellen (Stand 10.05.2000)

Appendix

Appendix 6a



Appendix 6b



Appendix 7

Auswirkung der Leitlinien-Entwicklungs- Charakteristika auf die Compliance (mod. nach Mitteilung von Ollenschläger, Helou, Lorenz, 2000; Cabana et al., 1999, Klazinga et al., 1994)		Wissenschaftliche Legitimation	Politische Legitimation	Compliance
Leitlinien- Typen	Charakteristika der Leitlinienentwicklung			
Experten- Leitlinie	<ul style="list-style-type: none"> · LL-Gremium nicht repräsentativ · Formalisierter Konsens nicht belegt · EBM-Strategie nicht belegt 	Gering	Gering	Gering
Evidenz- basierte Experten- leitlinie	<ul style="list-style-type: none"> · LL-Gremium nicht repräsentativ · Formalisierter Konsens nicht belegt · EBM-Strategie belegt 	Hoch	Gering	Hoch
Konsensus- Leitlinie	<ul style="list-style-type: none"> · LL-Gremium repräsentativ · Formalisierter Konsens belegt · EBM-Strategie nicht belegt 	Gering	Hoch	Gering
Evidenz- basierte Konsensus- Leitlinie	<ul style="list-style-type: none"> · LL-Gremium repräsentativ · Formalisierter Konsens belegt · EBM-Strategie belegt 	Hoch	Hoch	Hoch